

ISSN 0507-3758 (Print)  
ISSN 2949-4915 (Online)

ЖУРНАЛ ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ИЗДАНИЙ ВАК



# ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

1 – 2024

TOM 70 VOL. 70

# PROBLEMS IN ONCOLOGY

# VOPROSY ONKOLOGII

*Журнал входит в перечень рецензируемых научных изданий ВАК,  
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание  
ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук*

# ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

1  
ТОМ 70  
2024

Voprosy onkologii = Problems in oncology

---

ОСНОВАН В ЯНВАРЕ 1955 ГОДА



**УЧРЕДИТЕЛЬ**

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

**БЕЛЯЕВ А.М.**, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0001-5580-4821](https://orcid.org/0000-0001-5580-4821)

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР**

**Семиглазова Т.Ю.**, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0002-4305-6691](https://orcid.org/0000-0002-4305-6691)

**НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ**

**Арсеньев А.И.**, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0002-3100-6451](https://orcid.org/0000-0002-3100-6451)

**Артемяева А.С.**, к.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0002-2948-397X](https://orcid.org/0000-0002-2948-397X)

**Багненко С.С.**, д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0002-4131-6293](https://orcid.org/0000-0002-4131-6293)

**Новик А.В.**, д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0002-2430-4709](https://orcid.org/0000-0002-2430-4709)

**Новиков С.Н.**, д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0002-7185-1967](https://orcid.org/0000-0002-7185-1967)

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

**Алиев Д.А.**, акад. НАНА, д.м.н., проф., НЦО, (Баку, Азербайджан), [orcid.org/0000-0001-9434-0695](https://orcid.org/0000-0001-9434-0695)

**Анисимов В.Н.**, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0002-3683-861X](https://orcid.org/0000-0002-3683-861X)

**Берштейн Л.М.**, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0002-5112](https://orcid.org/0000-0002-5112)

**Важенин А.В.**, акад. РАН, д.м.н., проф., ЮУГМУ, (Челябинск, Россия), [orcid.org/0000-0002-7807-8479](https://orcid.org/0000-0002-7807-8479)

**Кайдарова Д.Р.**, акад. НАН РК, д.м.н., проф., КазНИИОИР, (Алматы, Казахстан), [orcid.org/0000-0002-0969-5983](https://orcid.org/0000-0002-0969-5983)

**Канаев С.В.**, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0002-1753-7926](https://orcid.org/0000-0002-1753-7926)

**Кармазановский Г.Г.**, акад. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского, (Москва, Россия), [orcid.org/0000-0002-9357-0998](https://orcid.org/0000-0002-9357-0998)

**Кудайбергенова И.О.**, д.м.н., проф., КГМА имени И. К. Ахунбаева, (Бишкек, Кыргызская Республика), [orcid.org/0000-0003-3007-8127](https://orcid.org/0000-0003-3007-8127)

**Лазарев А.Ф.**, д.м.н., проф., АГМУ, (Барнаул, Россия), [orcid.org/0000-0003-1080-5294](https://orcid.org/0000-0003-1080-5294)

**Лемехов В.Г.**, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/](https://orcid.org/)

**Манукян Н.В.**, проф., НЦО имени В.А. Фанарджяна, (Ереван, Республика Армения)

**Мерабшвили В.М.**, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0002-1521-455X](https://orcid.org/0000-0002-1521-455X)

**Полатова Д.Ш.**, д.м.н., проф., РСНПМЦОИР, (Ташкент, Узбекистан), [orcid.org/0000-0001-8128-2553](https://orcid.org/0000-0001-8128-2553)

**Поляков С.Л.**, д.м.н., проф., РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, (г. Лесной, Республика Беларусь), [orcid.org/0000-0003-1591-6313](https://orcid.org/0000-0003-1591-6313)

**Семиглазов В.Ф.**, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0003-0077-9619](https://orcid.org/0000-0003-0077-9619)

**Трофимова Т.Н.**, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0003-4871-2341](https://orcid.org/0000-0003-4871-2341)

**Урманчиева А.Ф.**, д.м.н., проф., СЗГМУ им. И.И. Мечникова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0003-2835-2983](https://orcid.org/0000-0003-2835-2983)

**Хасанов Р.Ш.**, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., КГМА – филиал РМАНПО, (Казань, Россия), [orcid.org/0000-0003-4107-8608](https://orcid.org/0000-0003-4107-8608)

**Хусейнов З.Х.**, д.м.н., проф., РОНЦ, (Душанбе, Республика Таджикистан), [orcid.org/0000-0001-8956-7895](https://orcid.org/0000-0001-8956-7895)

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Ашрафян Л.А.**, акад. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, (Москва, Россия), [orcid.org/0000-0001-6396-4948](https://orcid.org/0000-0001-6396-4948)

**Багненко С.Ф.**, акад. РАН, д.м.н., проф., ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0002-6380-137X](https://orcid.org/0000-0002-6380-137X)

**Балдуева И.А.**, д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0002-7472-4613](https://orcid.org/0000-0002-7472-4613)

**Барчук А.А.**, к.м.н., ЕУСПб, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0002-4629-3326](https://orcid.org/0000-0002-4629-3326)

**Берлев И.В.**, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0001-6937-2740](https://orcid.org/0000-0001-6937-2740)

**Бусько Е.А.**, д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0002-0940-6491](https://orcid.org/0000-0002-0940-6491)

**Владимирова Л.Ю.**, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии, (Ростов-на-Дону, Россия), [orcid.org/0000-0002-4822-5044](https://orcid.org/0000-0002-4822-5044)

**FOUNDER**

The FSBI «NMRC of Oncology named after N.N. Petrov» of MoH of Russia

**EDITOR-IN-CHIEF**

**BELYAEV A.M.**, Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0001-5580-4821](https://orcid.org/0000-0001-5580-4821)

**DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF**

**Semiglazova T.Yu.**, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0002-4305-6691](https://orcid.org/0000-0002-4305-6691)

**SCIENTIFIC EDITORS**

**Arseniev A.I.**, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0002-3100-6451](https://orcid.org/0000-0002-3100-6451)

**Artemyeva A.S.**, PhD Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0002-2948-397X](https://orcid.org/0000-0002-2948-397X)

**Bagnenko S.S.**, DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0002-4131-6293](https://orcid.org/0000-0002-4131-6293)

**Novik A.V.**, DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0002-2430-4709](https://orcid.org/0000-0002-2430-4709)

**Novikov S.N.**, DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0002-7185-1967](https://orcid.org/0000-0002-7185-1967)

**EDITORIAL COUNCIL**

**Aliiev D.A.**, Acad. of ANAS, DSc Med., Prof., NCO, (Baku, Azerbaijan), [orcid.org/0000-0001-9434-0695](https://orcid.org/0000-0001-9434-0695)

**Anisimov V.N.**, Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0002-3683-861X](https://orcid.org/0000-0002-3683-861X)

**Berstein L.M.**, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0002-5112](https://orcid.org/0000-0002-5112)

**Vazhenin A.V.**, Acad. of RAS, DSc Med., Prof., SUSMU, (Chelyabinsk, Russia), [orcid.org/0000-0002-7807-8479](https://orcid.org/0000-0002-7807-8479)

**Kaidarova D.R.**, Acad. of NAS RK, DSc Med., Prof., Kazakh Institute of Oncology and Radiology, (Almaty, Kazakhstan), [orcid.org/0000-0002-0969-5983](https://orcid.org/0000-0002-0969-5983)

**Kanaev S.V.**, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0002-1753-7926](https://orcid.org/0000-0002-1753-7926)

**Karmazanovsky G.G.**, Acad. of RAS, DSc Med., Prof., NMRC of Surgery named after A. Vishnevsky, (Moscow, Russia), [orcid.org/0000-0002-9357-0998](https://orcid.org/0000-0002-9357-0998)

**Kudaibergenova I.O.**, DSc Med., Prof., I.K. Akhunbaev KsMA, (Bishkek, Kyrgyzstan), [orcid.org/0000-0003-3007-8127](https://orcid.org/0000-0003-3007-8127)

**Lazarev A.F.**, DSc Med., Prof., ASMU, (Barnaul, Russia), [orcid.org/0000-0003-1080-5294](https://orcid.org/0000-0003-1080-5294)

**Lemekhov V.G.**, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg)

**Manukyan N.V.**, Prof., NCO named after V.A. Fanarjyan, (Yerevan, Armenia)

**Merabishvili V.M.**, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0002-1521-455X](https://orcid.org/0000-0002-1521-455X)

**Polatova D.Sh.**, DSc Med., Prof., Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, (Tashkent, Uzbekistan), [orcid.org/0000-0001-8128-2553](https://orcid.org/0000-0001-8128-2553)

**Polyakov S.L.**, DSc Med., Prof., N.N. Alexandrov NCC of Belarus, (Lesnaya, Republic of Belarus), [orcid.org/0000-0003-1591-6313](https://orcid.org/0000-0003-1591-6313)

**Semiglazov V.F.**, Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0003-0077-9619](https://orcid.org/0000-0003-0077-9619)

**Trofimova T.N.**, Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., Pavlov PSPbSMU, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0003-4871-2341](https://orcid.org/0000-0003-4871-2341)

**Uрманчиева А.Ф.**, DSc Med., Prof., NWSMU, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0003-2835-2983](https://orcid.org/0000-0003-2835-2983)

**Khasanov R.Sh.**, Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., KSMU, (Kazan, Russia), [orcid.org/0000-0003-4107-8608](https://orcid.org/0000-0003-4107-8608)

**Huseinzoda Z.H.**, DSc Med., NCRC, (Dushanbe, Tajikistan), [orcid.org/0000-0001-8956-7895](https://orcid.org/0000-0001-8956-7895)

**EDITORIAL BOARD**

**Ashrafyan L.A.**, Acad. of the RAS, DSc Med., Prof., NMRC OGP named after V.I. Kulakov, (Moscow, Russia), [orcid.org/0000-0001-6396-4948](https://orcid.org/0000-0001-6396-4948)

**Bagnenko S.F.**, Acad. of RAS, DSc Med., Prof., Pavlov PSPbSMU, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0002-6380-137X](https://orcid.org/0000-0002-6380-137X)

**Balduева И.А.**, DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0002-7472-4613](https://orcid.org/0000-0002-7472-4613)

**Barчук А.А.**, PhD Med., EUSP, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0002-4629-3326](https://orcid.org/0000-0002-4629-3326)

**Berlev I.V.**, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0001-6937-2740](https://orcid.org/0000-0001-6937-2740)

**Busko E.A.**, DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0002-0940-6491](https://orcid.org/0000-0002-0940-6491)

**Vladimirova L.Yu.**, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology, (Rostov-on-Don), [orcid.org/0000-0002-4822-5044](https://orcid.org/0000-0002-4822-5044)

**Гафтон Г.И.**, д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0003-3172-2201](https://orcid.org/0000-0003-3172-2201)

**Горошинская И.А.**, д.б.н., проф., НМИЦ онкологии, (Ростов-на-Дону, Россия), [orcid.org/0000-0001-6265-8500](https://orcid.org/0000-0001-6265-8500)

**Гранов Д.А.**, acad. РАН, д.м.н., проф., РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0002-8746-84-52](https://orcid.org/0000-0002-8746-84-52)

**Дженкова Е.А.**, д.б.н., проф., НМИЦ онкологии, (Ростов-на-Дону, Россия), [orcid.org/0000-0002-3561-098X](https://orcid.org/0000-0002-3561-098X)

**Иванов А.М.**, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., Гос. НИИ ОЧБ, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0002-8899-7524](https://orcid.org/0000-0002-8899-7524)

**Иванов С.А.**, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., МРНЦ имени А.Ф. Цыба – филиал НМИЦ радиологии, (Обнинск, Россия), [orcid.org/0000-0001-7689-6032](https://orcid.org/0000-0001-7689-6032)

**Имянитов Е.Н.**, чл.-кор. РАН, проф., д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0003-4529-7891](https://orcid.org/0000-0003-4529-7891)

**Каприн А.Д.**, acad. РАН, acad. РАО, проф., д.м.н., НМИЦ радиологии, (Москва, Россия), [orcid.org/0000-0001-8784-8415](https://orcid.org/0000-0001-8784-8415)

**Карачун А.М.**, д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0001-6641-7229](https://orcid.org/0000-0001-6641-7229)

**Кит О.И.**, acad. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии, (Ростов-на-Дону, Россия), [orcid.org/0000-0003-3061-6108](https://orcid.org/0000-0003-3061-6108)

**Комаров Ю.И.**, к.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0003-3256-0451](https://orcid.org/0000-0003-3256-0451)

**Крживицкий П.И.**, д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0002-6864-6348](https://orcid.org/0000-0002-6864-6348)

**Криворотко П.В.**, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0002-4898-9159](https://orcid.org/0000-0002-4898-9159)

**Кулева С.А.**, д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0003-0390-8498](https://orcid.org/0000-0003-0390-8498)

**Левченко Е.В.**, чл.-кор. РАН, доцент, д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0003-3837-2515](https://orcid.org/0000-0003-3837-2515)

**Литвяков Н.В.**, д.б.н., проф. РАН, ТНИМЦ, (Томск, Россия), [orcid.org/0000-0002-0714-8927](https://orcid.org/0000-0002-0714-8927)

**Малек А.В.**, д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0001-5334-7292](https://orcid.org/0000-0001-5334-7292)

**Моисеенко В.М.**, чл.-кор. РАН, проф., д.м.н., СПб КНЦ ЦСМП(о) имени Н.П. Напалкова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0001-9431-5617](https://orcid.org/0000-0001-9431-5617)

**Омельяновский В.В.**, д.м.н., проф., ЦЭКМП, (Москва, Россия), [orcid.org/0000-0003-1581-0703](https://orcid.org/0000-0003-1581-0703)

**Орлова Р.В.**, д.м.н., проф., СПбГУ, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0003-4447-9458](https://orcid.org/0000-0003-4447-9458)

**Петров С.Б.**, д.м.н., проф., ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0003-3460-3427](https://orcid.org/0000-0003-3460-3427)

**Полторацкий А.Н.**, к.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0002-7650-1122](https://orcid.org/0000-0002-7650-1122)

**Проخورов Г.Г.**, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0002-2267-9961](https://orcid.org/0000-0002-2267-9961)

**Проценко С.А.**, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0002-5026-0009](https://orcid.org/0000-0002-5026-0009)

**Раджабова З.А.-Г.**, д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0002-6895-0497](https://orcid.org/0000-0002-6895-0497)

**Ратников В.А.**, д.м.н., проф., СЗОНЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0002-9645-8408](https://orcid.org/0000-0002-9645-8408)

**Решетов И.В.**, acad. РАН, д.м.н. проф., Институт кластерной онкологии им. проф. Л.Л. Левшина, (Москва, Россия), [orcid.org/0000-0002-0909-6278](https://orcid.org/0000-0002-0909-6278)

**Рубцова Н.А.**, д.м.н., МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал НМИЦ радиологии, (Москва, Россия), [orcid.org/0000-0001-8378-4338](https://orcid.org/0000-0001-8378-4338)

**Семиглазов В.В.**, д.м.н., доцент, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0002-8825-5221](https://orcid.org/0000-0002-8825-5221)

**Солодкий В.А.**, acad. РАН, проф., РНЦРП, (Москва, Россия), [orcid.org/0000-0002-1641-6452](https://orcid.org/0000-0002-1641-6452)

**Стилиди И.С.**, acad. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, (Москва, Россия), [orcid.org/0000-0002-0493](https://orcid.org/0000-0002-0493)

**Топузов Э.Э.**, д.м.н., проф., ГУЗ ГКОД, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0002-1700-1128](https://orcid.org/0000-0002-1700-1128)

**Ульрих Е.А.**, д.м.н., проф., НМИЦ им. В.А. Алмазова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0002-2701-8812](https://orcid.org/0000-0002-2701-8812)

**Филатова Л.В.**, д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0002-0728-4582](https://orcid.org/0000-0002-0728-4582)

**Хатьков И.Е.**, acad. РАН, д.м.н., проф., МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ, (Москва, Россия), [orcid.org/0000-0003-3107-3731](https://orcid.org/0000-0003-3107-3731)

**Чойзонзов Е.Л.**, acad. РАН, д.м.н., проф., Томский НИМЦ, (Томск, Россия), [orcid.org/0000-0002-3651-0665](https://orcid.org/0000-0002-3651-0665)

**Шавловский М.М.**, д.м.н., проф., Институт экспериментальной медицины, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0002-2119-476X](https://orcid.org/0000-0002-2119-476X)

**Шихлярова А.И.**, д.б.н., проф., НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону, Россия), [orcid.org/0000-0003-2943-7655](https://orcid.org/0000-0003-2943-7655)

**Gafton G.I.**, DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0003-3172-2201](https://orcid.org/0000-0003-3172-2201)

**Goroshinskaya I.A.**, DSc Bio., Prof., NMRC of Oncology, (Rostov-on-Don, Russia), [orcid.org/0000-0001-6265-8500](https://orcid.org/0000-0001-6265-8500)

**Granov D.A.**, Acad. of RAS, DSc Med., Prof., Russian scientific center of radiology and surgical technologies named after A. M. Granov, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0002-8746-84-52](https://orcid.org/0000-0002-8746-84-52)

**Dzhenkova E.A.** DSc Bio., Prof., NMRC of Oncology, (Rostov-on-Don, Russia), [orcid.org/0000-0002-3561-098X](https://orcid.org/0000-0002-3561-098X)

**Ivanov A.M.** Corr. Member of the RAS, DSc Med., SRI HPB, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0002-8899-7524](https://orcid.org/0000-0002-8899-7524)

**Ivanov S.A.**, Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., A.Tsyb MRRC, (Obninsk, Russia), [orcid.org/0000-0001-7689-6032](https://orcid.org/0000-0001-7689-6032)

**Imyanitov E.N.**, Corr. Member of RAS, DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0003-4529-7891](https://orcid.org/0000-0003-4529-7891)

**Kaprin A.D.**, Acad. of RAS, Acad. of RAE, DSc Med., Prof., NMRC of Radiology, (Moscow, Russia), [orcid.org/0000-0001-8784-8415](https://orcid.org/0000-0001-8784-8415)

**Karachun A.M.**, DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0001-6641-7229](https://orcid.org/0000-0001-6641-7229)

**Kit O.I.**, Acad. of RAS, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology, (Rostov-on-Don, Russia), [orcid.org/0000-0003-3061-6108](https://orcid.org/0000-0003-3061-6108)

**Komarov Yu.I.**, PhD Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0003-3256-0451](https://orcid.org/0000-0003-3256-0451)

**Krzhivitskiy P.I.**, DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0002-6864-6348](https://orcid.org/0000-0002-6864-6348)

**Krivorotko P.V.**, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0002-4898-9159](https://orcid.org/0000-0002-4898-9159)

**Kuleva S.A.**, DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0003-0390-8498](https://orcid.org/0000-0003-0390-8498)

**Levchenko E.V.**, Corr. Member of RAS, Assoc. Prof., DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0003-3837-2515](https://orcid.org/0000-0003-3837-2515)

**Litviakov N.V.**, DSc Bio., Prof. of the RAS, TNMRC, (Tomsk, Russia), [orcid.org/0000-0002-0714-8927](https://orcid.org/0000-0002-0714-8927)

**Malek A.V.**, DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0001-5334-7292](https://orcid.org/0000-0001-5334-7292)

**Moiseenko V.M.**, Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0001-9431-5617](https://orcid.org/0000-0001-9431-5617)

**Omelyanovskiy V.V.**, DSc Med., Prof., Center for Healthcare Quality Assessment and Control, (Moscow, Russia), [orcid.org/0000-0003-1581-0703](https://orcid.org/0000-0003-1581-0703)

**Orlova R.V.**, DSc Med., Prof., SPBU, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0003-4447-9458](https://orcid.org/0000-0003-4447-9458)

**Petrov S.B.**, DSc Med., Prof., Pavlov PSPbSMU, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0003-3460-3427](https://orcid.org/0000-0003-3460-3427)

**Poltoratskiy A.N.** PhD Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0002-7650-1122](https://orcid.org/0000-0002-7650-1122)

**Prokhorov G.G.**, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0002-2267-9961](https://orcid.org/0000-0002-2267-9961)

**Protsenko S.A.**, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0002-5026-0009](https://orcid.org/0000-0002-5026-0009)

**Radzhabova Z.A.**, DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0002-6895-0497](https://orcid.org/0000-0002-6895-0497)

**Ratnikov V.A.**, DSc Med., Prof., North-West District Research and Clinical Center named after L.G. Sokolov, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0002-9645-8408](https://orcid.org/0000-0002-9645-8408)

**Reshetov I.V.**, Acad. of RAS, DSc Med., Prof., L.L. Levshin Institute of Cluster Oncology, (Moscow, Russia), [orcid.org/0000-0002-0909-6278](https://orcid.org/0000-0002-0909-6278)

**Rubtsova N.A.**, DSc Med., P.A. Herzen MORC, (Moscow, Russia), [orcid.org/0000-0001-8378-4338](https://orcid.org/0000-0001-8378-4338)

**Semiglazov V.V.**, DSc Med., Assoc. Prof., Pavlov PSPbSMU, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0002-8825-5221](https://orcid.org/0000-0002-8825-5221)

**Solodkiy V.A.**, Acad. of RAS, Prof., RSCRR, (Moscow, Russia), [orcid.org/0000-0002-1641-6452](https://orcid.org/0000-0002-1641-6452)

**Stiliidi I.S.**, Acad. of RAS, DSc Med., Prof., N.N. Blokhin NMRC of Oncology, (Moscow, Russia), [orcid.org/0000-0002-0493](https://orcid.org/0000-0002-0493)

**Topuzov E.E.**, DSc Med., Prof., St. Petersburg City Oncology Hospital, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0002-1700-1128](https://orcid.org/0000-0002-1700-1128)

**Ulrikh E.A.**, DSc Med., Prof., Almazov NMRC, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0002-2701-8812](https://orcid.org/0000-0002-2701-8812)

**Filatova L.V.**, DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0002-0728-4582](https://orcid.org/0000-0002-0728-4582)

**Khatkov I.E.**, Acad. of RAS, DSc Med., Prof., A.S. Loginov MCSC, (Moscow, Russia), [orcid.org/0000-0003-3107-3731](https://orcid.org/0000-0003-3107-3731)

**Choyzonov E.L.**, Acad. of RAS, DSc Med., Prof., TNMRC, (Tomsk, Russia), [orcid.org/0000-0002-3651-0665](https://orcid.org/0000-0002-3651-0665)

**Shavlovskiy M.M.**, DSc Med., Prof., Institute of Experimental Medicine, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0002-2119-476X](https://orcid.org/0000-0002-2119-476X)

**Shikhlyarova A.I.**, DSc Bio., Prof., NMRC of Oncology, (Rostov-on-Don, Russia), [orcid.org/0000-0003-2943-7655](https://orcid.org/0000-0003-2943-7655)

Журнал входит в перечень рецензируемых научных изданий ВАК РФ; индексируется Российским индексом научного цитирования (РИНЦ), Russian Science Citation Index (RSCI) на базе Web of Science; SCOPUS

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) Свидетельство о регистрации СМИ—ПИ № ФС77 47156 от 3 ноября 2011 г.  
Журнал выходит 6 раз в год  
Рассылается по подписке  
Подписной индекс по каталогу агентства «Урал-Пресс Округ» – 70152 (полугодовая подписка для физ. лиц), 70277 (полугодовая подписка для юр. лиц), 47487 (годовая подписка для всех)

Рукописи принимаются на сайте журнала:  
<http://voprosyonkologii.ru>  
Адрес редакции: 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68  
Электронный адрес журнала:  
[journal@voprosyonkologii.ru](mailto:journal@voprosyonkologii.ru)  
Сайт журнала: <http://voprosyonkologii.ru>

Издатель—АННМО «Вопросы онкологии»  
Тел./факс (812) 596-89-47,  
e-mail: [annmo@rion.spb.ru](mailto:annmo@rion.spb.ru), [www.niioncologii.ru](http://www.niioncologii.ru)  
Адрес издателя: 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68

Секретарь Главного редактора И.М. Быкова  
Переводчик А.Ю. Токарева  
Корректор А.С. Комарова

Научное издание «Вопросы онкологии» осуществляет рецензирование всех поступающих в редакцию материалов, соответствующих его тематике, с целью их экспертной оценки. К рецензированию принимаются рукописи, оформленные согласно требованиям, опубликованным в журнале и на сайте журнала <https://voprosyonkologii.ru>. Мнение редакционной коллегии журнала может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Все права защищены.  
Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.  
Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Порядковый номер журнала: 627. Тираж 110 экз.  
Подписано в печать: 25.02.2024 г.  
Дата выхода в свет: 29.02.2024 г.

Отпечатано в ООО «ЛАДОГА ПРИНТ»,  
СПб., ул. Александра Матросова, 8к1, 248

© АННМО «Вопросы онкологии»

The journal is included in the list of peer-reviewed scientific publications of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation; indexed by the Russian Science Citation Index (RSCI) based on Web of Science; SCOPUS

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, information technologies and mass communications  
The Certificate of registration № ФС77 47156 of November 3, 2011  
The magazine is published six times a year  
Distribution by subscription  
The Catalog Agency «Ural-Press Okrug»'s index is 70152 (semiannual subscription for physical persons), 70277 (semiannual subscription for juridical persons) and 47487 (annual subscription for all)

Manuscripts are accepted at official website  
<http://voprosyonkologii.ru>  
Editorial office address: 197758, Russia, St.Petersburg, Pesochny village, 68 Leningradskaya street  
E-mail: [journal@voprosyonkologii.ru](mailto:journal@voprosyonkologii.ru)  
Website: <http://voprosyonkologii.ru>

Publisher — «Questions of Oncology»  
Tel./Fax (812) 596-89-47,  
e-mail: [annmo@rion.spb.ru](mailto:annmo@rion.spb.ru) [www.niioncologii.ru](http://www.niioncologii.ru)  
Publisher office address: 197758, Russia, St.Petersburg, Pesochny village, 68 Leningradskaya street

Executive Secretary to the Chief Editor I.M. Bykova  
Translator A.Yu. Tokareva  
Proofreader A.S. Komarova

The scientific journal "Voprosy Onkologii" peer-reviews all materials submitted to the editorial office that correspond to its subject matter for the purpose of expert evaluation. Manuscripts prepared in accordance with the requirements published in the journal and on the journal's website <https://voprosyonkologii.ru/> are accepted for review. The views expressed by the authors in published articles do not necessarily reflect the views of the editorial board. All rights reserved.  
Total or partial reproduction of the materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher.  
Advertisers are responsible for the content of their advertisements.

Serial number: 627. The circulation is 110 copies  
Signed to print: 25.02.2024  
Published by: 29.02.2024

Printed in «LADOGA PRINT»,  
St. Petersburg, 8k1, Alexander Matrosov street, 248

© ANSMO «Questions of Oncology»

## ОБЗОРЫ

*Румянцева Д.И., Мамизhev Э.М., Карасева М.Е., Шчекутеев Н.А., Семейко Д.П., Петров С.Б., Носов А.К.*

Реконструктивные операции на мочеточниках. Алгоритм принятия решения. Обзор литературы

*Хумаири А.Х., Рыбалкина О.Ю., Чердынцева Н.В., Удут В.В.*

Значение ксеногенных моделей злокачественных новообразований in vivo для доклинических исследований в экспериментальной онкологии

*Поляков А.Н., Романова К.А., Котельников А.Г., Умирзиков А.Ш., Сагайдак И.В., Егенов О.А., Тулин П.Е.*

Возможности диагностических методов в предоперационной оценке распространенности при билиарном раке – литературный обзор

*Осипов М.А.*

Противоопухолевая терапия в поздних линиях у больных метастатическим раком толстой кишки

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

## Протоколы клинических исследований

*Дмитриев А.Ю., Дашьян В.Г., Природов А.В., Хамидова Л.Т.*

Интраоперационная сонография в хирургии диффузных глиом больших полушарий, не накапливающих контрастный препарат: протокол рандомизированного клинического исследования

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

## Экспериментальные исследования

*Чернов А.Н., Прозоренко Е.В., Севян Н.В., Галимова Э.С., Давыдов М.М., Митрофанов А.А., Глушаков Р.И.*

Влияние пропилтиоурацила на продолжительность жизни крыс с глиомой С6

*Князева О.А., Киреева Е.А., Уразаева А.И., Конкина И.Г.*

Противоопухолевый эффект глюконатов марганца, меди и цинка на модели миеломы Sp2/0 Ag14 у мышей BALB/c

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

## Клинические исследования

*Анускина А.А., Митиушкина Н.В., Тюрин В.И., Преображенская Е.В., Шестакова А.Д., Шульга С.С., Бордовская Н.А., Шишкина А.С., Имянитов Е.Н.*

Анализ клинически значимых изменений в генах FGFR2/3 при уротелиальном раке

## REVIEWS

8 *Rumiantseva D.I., Mamizhev E.M., Karaseva M.E., Shchekuteev N.A., Semeyko D.P., Petrov S.B., Nosov A.K.*

Ureter Reconstruction Surgery. Decision-Making Algorithms. Literature Review

16 *Al-Humairi A.H., Rybalkina O.Yu., Cherdyntseva N.V., Udut V.V.*

The Significance of Xenogenic Models of Malignant Neoplasms In Vivo for Preclinical Studies in Experimental Oncology

27 *Polyakov A.N., Romanova K.A., Kotelnikov A.G., Umirzokov A.S., Sagaydak I.V., Egenov O.A., Tulin P.E.*

Diagnostic Options in Preoperative Assessment of Tumor Spread in Biliary Cancer — a Literature Review

35 *Osipov M.A.*

Late-Line Antitumor Treatment for Metastatic Colorectal Cancer

## ORIGINAL ARTICLES

## Protocols of clinical studies

48 *Dmitriev A.Yu., Dashyan V.G., Prirodov A.V., Khamidova L.T.*

Intraoperative Sonographically Guided Resection of Non-Enhancing Diffuse Gliomas: Study Protocol for a Randomised, Controlled Trial

## ORIGINAL ARTICLES

## Experimental research

56 *Chernov A.N., Prozorenko E.V., Sevyan N.V., Galimova E.S., Davydov M.M., Mitrofanov A.A., Glushakov R.I.*

The Effect of Propylthiouracil on the Life Expectancy of the Rats with C6 Glioma

62 *Chernov O.A., Kireeva E.A., Urazaeva A.I., Konkina I.G.*

Antitumor Effect of Manganese, Copper and Zinc Gluconate on a Model of Myeloma Sp2/0-Ag14 IN BALB/c Mice

## ORIGINAL ARTICLES

## Clinical research

69 *Anuskina A.A., Mitiushkina N.V., Tiurin V.I., Preobrazhenskaya E.V., Shestakova A.D., Shulga S.S., Bordovskaya N.A., Shishkina A.S., Imyaninov E.N.*  
Analysis of Clinically Significant FGFR3 Genomic Alterations in Urothelial Cancer

*Азовский Д.И., Спирина Л.В., Афанасьев С.Г., Августинович А.В., Доспан А.Б., Чебодаева А.В.*  
Экспрессия ганкирина в ткани опухоли ободочной кишки, связь с клинико-морфологическими параметрами опухоли

*Городнова Т.В., Соколенко А.П., Котив Х.Б., Иванцов А.О., Кондратьев С.В., Берлев И.В., Имянитов Е.Н.*

Платинорезистентность после неoadъювантной химиотерапии

*Реброва Д.В., Слепцов И.В., Черников Р.А., Чинчук И.К., Русаков В.Ф., Краснов Л.М., Федоров Е.А., Семенов А.А., Савельева Т.В., Логинова О.И., Шихмагомедов Ш.Ш., Ворохобина Н.В., Калугина В.В., Фогт С.Н.*  
Адренкортикальный рак. Результаты обследования пациентов в клинике высоких медицинских технологий

*Криворотко П.В., Бондарчук Я.И., Комяхов А.В., Багненко С.С., Жильцова Е.К., Черная А.В., Семиглазов В.В., Артемьева А.С., Табагуа Т.Т., Гиголаева Л.П., Емельянов А.С., Амиров Н.С., Песоцкий Р.С., Мортада В.В., Беккелдиева Н.Б., Ерещенко С.С., Зернов К.Ю., Николаев К.С., Левченко В.Е., Ульрих Д.Г., Еналдиева Д.А., Беляев А.М., Семиглазов В.Ф.*

Контроль краев резекции при органосохраняющих и онкопластических операциях

#### ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

*Карпенко М.О., Шостка К.Г., Загайнов Е.В., Шляев А.В., Калинин И.В.*

Хирургические аспекты лечения местно-распространенного рака толстой кишки

#### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Гронская Ю.А., Дьяконенко З.В., Мурских А.Д., Дашян Г.А.*

Мультидисциплинарный подход в лечении неоперабельного местно-распространенного рака молочной железы с неопластическим изъязвлением и распадом: клинический случай и обзор литературы

*Гребенкин Е.В., Кондрашова Л.М., Untesco М., Епишкина А.А., Кесян К.С.*

Аденоплоскоклеточный рак в эпителиальной инклюзионной кисте влагалища – редкий клинический случай

*Альпидовская О.В.*

Случай плоскоклеточного ороговевающего рака легкого с канцероматозом миокарда

*Мамадалиева Л.И., Иванова Е.А., Нурғалиева А.Х., Хуснутдинова Э.К., Бермишева М.А.*

Мутация сайта сплайсинга с.290+1G>A в гене STK11 в семье с синдромом Пейтца-Егерса

76 *Azovsky D.I., Spirina L.V., Afanasiev S.G., Avgustinovich A.V., Dospan A.B., Chebodaeva A.V.*  
Expression of Gankyrin in Colon Cancer Tissues, Association with Clinical and Morphological Parameters of the Tumor

82 *Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Kh.B. Kotiv, Ivantsov A.O., Kondratyev S.V., Berlev I.V., Imyanitov E.N.*  
Platinum Resistance after Neoadjuvant Chemotherapy

88 *Rebrova D.V., Sleptsov I.V., Chernikov R.A., Chinchuk I.K., Rusakov V.F., Krasnov L.M., Fedorov E.A., Semenov A.A., Savelyeva T.V., Loginova O.I., Shikmagomedov Sh.Sh., Vorokhobina N.V., Kalugina V.V., Fogt S.N.*  
Adrenocortical Cancer. Results of Examination of Patients at the Clinic of High Medical Technologies

96 *Krivorotko P.V., Bondarchuk Ya.I., Komyakhov A.V., Bagnenko S.S., Zhiltsova E.K., Chernaya A.V., Semiglazov V.V., Artemyeva A.S., Tabagua T.T., Gigolaeva L.P., Emelyanov A.S., Amirov N.S., Pesotskiy R.S., Mortada V.V., Bekkeldieva N.B., Yerechshenko S.S., Zernov K.Yu., Nikolaev K.S., Levchenko V.E., Ulrikh D.G., Enaldieva D.A., Belyaev A.M., Semiglazov V.F.*  
Control of Resection Margins during Breast-Conserving and Oncoplastic Surgeries

#### PRACTICES OF ONCOLOGICAL INSTITUTIONS

105 *Karpenko M.O., Shostka K.G., Zagainov E.V., Shilyaev A.V., Kalinin I.V.*  
Surgical Management of Locally Advanced Colorectal Cancer

#### CLINICAL CASE

113 *Gronskaya Yu.A., Dyakonenko Z.V., Murskikh A.D., Dashian G.A.*  
A Multidisciplinary Approach to the Treatment of Inoperable Locally Advanced Breast Cancer with a Fungating Wound: A Case Report and Literature Review

119 *Grebenkin E.V., Kondrashova L.M., Untesco M., Epishkina A.A., Keshchyan K.S.*  
Adenosquamous Carcinoma in the Epithelial Inclusion Cyst of The Vagina — A Rare Clinical Case Report

123 *Alpidovskaya O.V.*  
A Case of Keratinizing Squamous Cell Carcinoma of the Lung with Myocardial Carcinomatosis

127 *Mamadaliyeva L.I., Ivanova E.A., Nurgaliyeva A.Kh., Khusnutdinova E.K., Bermisheva M.A.*  
c.290+1G>A Mutation of the STK11 Gene Concerning Splicing Site in a Family with Peutz-Jeghers Syndrome

*Захаренко А.А., Купенская Т.В., Шунгутова Д.Д.,  
Хамид А.Х., Свечкова А.А., Трушин А.А.,  
Базунов А.К.*

Клинический случай тяжёлого кишечного  
кровотечения на фоне периоперационной  
химиотерапии у больной раком желудка

*Смирнова А.Ю., Суспицын Е.Н., Имянитов Е.Н.,  
Белогурова М.Б., Диникина Ю.В.*

Атипичическая тератоид-рабдоидная опухоль  
центральной нервной системы у ребенка первого  
года жизни: описание клинического случая

#### ИСТОРИЯ ОНКОЛОГИИ

*Анисимов В.Н., Беляев А.М.*

Николай Павлович Напалков — ученый,  
руководитель, общественный деятель

Библиографический указатель статей,  
опубликованных в 2023 году  
Именной указатель

132 *Zakharenko A.A., Kupenskaya T.V., Shungutova D.D.,  
Khamid A.Kh., Svechkova A.A., Trushin A.A.,  
Bazunov A.K.*

A Clinical Case of Severe Intestinal Bleeding during  
Perioperative Chemotherapy in a Patient with Gastric  
Cancer

138 *Smirnova A.Yu., Suspitsin E.N., Imyanitov E.N.,  
Belogurova M.B., Dinikina Yu.V.*

Atypical Teratoid Rhabdoid Tumor of Central  
Nervous System in an Infant: A Case Report

#### HISTORY OF ONCOLOGY

146 *Anisimov V.N., Belyaev A.M.*

Nikolai Pavlovich Napalkov — Scientist, Leader,  
Public Figure

155 Bibliographic index of articles published in 2023  
Name index



© Д.И. Румянцева<sup>1</sup>, Э.М. Мамижев<sup>1</sup>, М.Е. Карасева<sup>1</sup>, Н.А. Щекутеев<sup>1</sup>,  
 Д.П. Семейко<sup>1</sup>, С.Б. Петров<sup>1,2</sup>, А.К. Носов<sup>1</sup>

## Реконструктивные операции на мочеточниках. Алгоритм принятия решения. Обзор литературы

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

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© D.I. Rumiantseva<sup>1</sup>, E.M. Mamizhev<sup>1</sup>, M.E. Karaseva<sup>1</sup>, N.A. Shchekuteev<sup>1</sup>,  
 D.P. Semeyko<sup>1</sup>, S.B. Petrov<sup>1,2</sup>, A.K. Nosov<sup>1</sup>

## Ureter Reconstruction Surgery. Decision-Making Algorithms. Literature Review

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

<sup>2</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Наиболее частой причиной развития дефектов мочеточников является ятрогения. В сфере онкологии главный вклад в поражение мочеточников вносят лучевая терапия и онкогинекологические операции, способствуя развитию 70 % всех дефектов мочеточников. Сегодня существуют различные варианты диагностики и восстановления повреждённых мочеточников от формирования рутинных анастомозов по типу конец-в-конец до использования кишечных и иных трансплантатов. В данной статье мы приводим краткий обзор литературы по обсуждаемому вопросу с систематизацией основных рекомендаций к уретральной пластике.

**Ключевые слова:** мочеточник; стриктура; пластика; онкология

**Для цитирования:** Румянцева Д.И., Мамижев Э.М., Карасева М.Е., Щекутеев Н.А., Семейко Д.П., Петров С.Б., Носов А.К. Реконструктивные операции на мочеточниках. Алгоритм принятия решения. Обзор литературы. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(1): 8–15.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-8-15

The most common cause of ureteral defects is iatrogenic injury. In oncology practice, gynecological operations and radiotherapy are main contributors to the development of ureteral defects (70 % cases). Today, there are various options for ureter diagnosis and reconstruction, from the formation of routine end-to-end anastomosis to the usage of intestinal and other grafts. In the article, we provide a brief literature review on this issue and systematize the main recommendations for urethroplasty.

**Keywords:** ureter; stricture; plastic surgery; oncology

**For Citation:** Rumiantseva D.I., Mamizhev E.M., Karaseva M.E., Shchekuteev N.A., Semeyko D.P., Petrov S.B., Nosov A.K. Ureter reconstruction surgery. Decision-making algorithms. Literature review. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(1): 8–15. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-8-15

✉ Контакты: Румянцева Дарья Игоревна, shinigami.rdi@gmail.com

### Введение

Восстановление мочеточников остается сложной задачей в области реконструктивной урологии. Ятрогенное повреждение мочеточника встречается достаточно редко, так при оперативных вмешательствах в брюшной полости и полости малого таза (гистерэктомия, колэктомия) повреждения мочеточника составляют < 1 % среди всех возможных осложнений [1–5]. Стриктуры мочеточников после эндоскопических вмешательств по удалению камней и инвазивной диагностики наблюдаются примерно в 3,5 % случаев [6, 7].

У пациентов онкологического профиля поражения мочеточников, как правило, ассоциированы с предшествующими онкогинекологическими операциями в 70–80 % [7, 8–10], а также с лучевой терапией области малого таза, составляя до 34 % случаев [7, 11–13]. Уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей, включая первичное злокачественное поражение мочеточника, встречается лишь в 5–10 % среди всех злокачественных новообразований и не несёт большого интереса для реконструктивной хирургии мочеточников как этиологический фактор, т. к. подразумевает радикальное лечение в объёме нефроуретерэктомии за исключением

случаев у пациентов с единственной почкой [14, 15]. Напротив, опухоли забрюшинного пространства, такие как лимфомы или резидуальные массы при герминогенных опухолях яичка, часто способствуют обструкции и фиброзным изменениям мочеточников без непосредственной инвазии стенки последних [16–18].

Поражение возможно на любом уровне мочеточника с различным протяжением, вплоть до тотального его вовлечения. Дистальный отдел мочеточника является наиболее уязвимым сегментом: более 80 % травм во время абдоминальной/тазовой хирургии происходит в этой анатомической области, что главным образом обусловлено особенностями кровоснабжения органов малого таза [19, 20]. После выявления травмы мочеточника ключевой целью лечения является сохранение почки с одновременным снижением хирургических осложнений через адекватное дренирование верхних мочевыводящих путей с помощью стентирования и/или нефростомии с последующей пластической коррекцией мочеточника.

### Кровоснабжение мочеточников

Для достижения оптимального результата реконструкции мочеточника необходимо уделить должное внимание особенностям кровоснабжения органа.

Вдоль мочеточника образуется цепь артериальных анастомозов, которую можно условно подразделить на три отдела согласно топографии мочеточников [21]. Верхнюю треть мочеточника питают ветви почечной артерии, средняя треть мочеточника кровоснабжается за счёт гонадной артерии и ветвей от аорты. Наиболее обильное кровоснабжение имеет нижняя треть мочеточника, получающая питание от многочисленных ветвей общей и внутренней подвздошной артерии, различающихся в зависимости от пола.

C.D. Sukumar и соавт. провели анализ 42 трупов взрослых и 25 мертворождённых детей на предмет различий сегментарного кровоснабжения мочеточников в зависимости от пола и возраста [22]. Согласно результатам исследования, 98 % кровоснабжения мочеточника осуществлялось через почечную и маточную артерии, 92 % — через верхнюю пузырную артерию, 86 % — через вагинальную артерию, 60 % — по внутренней подвздошной, 52 % — по аортальной, 44 % — гонадными, 36 % — нижнепузырными, 34 % — общей подвздошной, 16 % — семявыносящими артериями, 14 % — средней ректальной и 12 % — капсулярными артериями. При этом было определено, что возраст не влияет на васкуляризацию, т.к. в разные возраст-

ные периоды мочеточники имеют одни и те же источники кровоснабжения. Примечательно, что при анализе диаметра артерий было замечено, что женский мочеточник имеет более обильное кровоснабжение, чем мужской. Подчёркнута роль вальдейеровского вала при тазовом отделе мочеточника, которое за счёт проходящих в нём сосудов сохраняет питание нижней трети мочеточника даже при пересечении внутренней подвздошной артерии.

Исходя из вышеизложенного, одним из ключевых факторов успешной реконструкции дистальной части мочеточников является сохранение адекватного кровоснабжения.

### Факторы риска и профилактика повреждений мочеточников

Пока хирурги оперируют рядом с мочеточниками, всегда будет существовать вероятность ятрогенного повреждения последних, что требует нетривиального подхода к лечению.

С нашей точки зрения основные факторы риска поражения мочеточников можно подразделить на «пассивные» и «активные». Такая классификация позволяет определить основные точки приложения профилактики развития дефектов мочеточника, представленные «активными» факторами, связанными с непосредственной обработкой мочеточников при оперативных вмешательствах. «Пассивные» же факторы могут способствовать выбору оптимальной стратегии лечения, в т. ч. и онкологических пациентов, направленной на предупреждение развития осложнений со стороны мочевыделительного тракта.

Пассивные факторы риска:

- анатомические особенности малого таза (близкое расположение сосудов, аномалии развития мочевыводящих путей);

- распространённый опухолевый процесс;

- лучевая терапия органов малого таза;

- предшествующие оперативные вмешательства.

Активные факторы риска:

- скелетизация мочеточников в ходе их мобилизации;

- использование моно- и биполярной электрокоагуляции в непосредственной близости стенки мочеточника;

- недостаточное иссечение концов мочеточников при формировании уретероцисто и -илеоанастомозов, в т. ч. приводящее к повторным стриктурам мочеточников;

- пренебрежение к обработке краёв мочеточников (спатуляция) при формировании анастомозов;

- высокая степень натяжения мочеточников при формировании анастомозов;

– использование неоптимального шовного материала;

– недостаточное дренирование мочевыводящих путей (отказ от стентирования мочеточников, установки нефростомических дренажей).

Также необходимо учитывать, что весь спектр тазовой, колоректальной и гинекологической хирургии безусловно подразумевает риск повреждения дистального отдела мочеточника (1–10 %) [10].

В настоящее время с целью снижения травматичности и реабилитационного периода пациентов во всём мире популяризируются малоинвазивные способы хирургического лечения в виде лапароскопических и робот-ассистированных операций [23–25]. С точки зрения риска развития дефектов мочеточников малоинвазивные операции имеют некоторое преимущество, обусловленное возможностью более деликатной обработки мочеточников [26]. Однако по данным ряда исследований малоинвазивный подход не имеет значимых преимуществ перед открытой хирургией в этом отношении. Недавний мета-анализ Y. Takafumi и соавт., включивший 46 исследований, показал, что лапароскопия может быть связана с повышенным риском ятрогенных повреждений мочеточников при определенных операциях, возможно, из-за ограниченной тактильной чувствительности [5]. Таким образом, вопрос о роли доступа в развитии дефекта мочеточников остается открытым для обсуждения.

Стентирование мочеточников по сей день остаётся неотъемлемым компонентом в предотвращении развития дефектов мочеточников [9, 26, 27]. Кроме того, интраоперационное стентирование поможет хирургу своевременно выявить дефект формирования анастомоза или повреждение стенки мочеточника. При лапароскопическом доступе стентирование повышает тактильную идентификацию мочеточника за счёт чего уменьшает риски самого малоинвазивного доступа [28]. Данные мета-анализа, проведенного Y. Takafumi и соавт., подтверждают, что профилактическое стентирование мочеточников значительно сокращает риск развития дефектов мочеточников при гинекологических операциях, хотя такой эффект не наблюдается при абдоминальной хирургии [5].

Для профилактики ятрогенного повреждения мочеточников перед операцией необходимо провести своевременное и полное обследование пациентов: выполнить ультразвуковую и рентгенконтрастную диагностику, а также магнитно-резонансную томографию. Это позволит учесть различные «пассивные» факторы риска и разработать оптимальный операционный план.

Как правило, наилучший исход обеспечивает одномоментное восстановление мочеточника у

стабильного пациента при обнаружении дефекта непосредственно в ходе первичного оперативного вмешательства. Однако у нестабильных пациентов с комплексной политравмой не рекомендуется проводить немедленное восстановление мочеточника. В случае неудачной реконструкции мочеточника и снижении его кровоснабжения повышается риск несостоятельности анастомоза и как следствие развития в раннем послеоперационном периоде мочевого затёка, способствующим нарушению почечной функции, увеличению рисков последующей нефрэктомии и также летального исхода.

При выполнении реконструктивных операций на мочеточниках необходимо соблюдать следующие принципы [29]:

1. Во избежание деваскуляризации стенки, мобилизация мочеточника должна протекать с максимальным сохранением его адвентиции.

2. Иссечение мочеточника должно быть выполнено до того момента, когда края не станут кровоточить.

3. Формирование анастомозов должно проходить на заранее установленном стенде с использованием тонких (4/0–5/0) рассасывающихся узловых швов в условиях отсутствия натяжения мочеточника.

4. По возможности по окончании пластики в ретроперитонеальном пространстве мочеточник следует прикрыть брюшиной.

5. Необходимо выполнять спатуляцию концов мочеточников.

6. Если немедленная реконструкция невозможна или пациент гемодинамически нестабилен, одним из вариантов лечения является перевязка или клипирование мочеточника с одномоментной ипсилатеральной установкой нефростомического дренажа и планирование восстановления позже.

## Основные варианты пластики мочеточников

Достаточное кровоснабжение после реконструкции необходимо для минимизации риска некроза мочеточника и/или рецидивирующих стриктур. Следовательно, существует неотложная потребность в методах, гарантирующих широкие и свободные от натяжения анастомозы, а также достаточное кровоснабжение в каждой части мочеточника.

Варианты и объёмы пластических методик реконструкции зависят как от уровня дефекта мочеточника, так и от протяжённости поражения.

Американская ассоциация хирургии предложила следующую шкалу тяжести травм мочеточников [30]:

- I. Гематома: Ушиб или гематома без деваскуляризации.



замещающая собой нижнюю треть мочеточника. Однако операция требует значительных временных затрат и не предназначена для немедленного восстановления поврежденного мочеточника. Данную пластику выполняют не часто, тем не менее имеются данные о положительных результатах методики, несмотря на обеднение местного кровоснабжения сформированного лоскута и анастомоза [50].

*Кишечная пластика.* Значительные по своему протяжению дефекты мочеточника могут быть скорректированы посредством аугментационной кишечной пластики. По данным некоторых исследователей, успех операций с задействованием подвздошной кишки составляет от 81 % до 100 % [51–53].

В обзоре отдалённых осложнений, проведенном Armatys и соавт., у 99 пациентов были выявлены стриктуры анастомозов в 3 % случаев и свищи в 6 % случаев [54]. Однако исследование, проведенное Kocot и соавт., с участием 157 пациентов, показало, что осложнения не были редкостью. Гиперхлоремический метаболический ацидоз был обнаружен у 20 % пациентов, пиелонефрит — у 9% пациентов, а повторная операция потребовалась у 4 % пациентов.

Одним из вариантов кишечной аугментации, который можно применить для восстановления утраченного участка мочеточника, является пластика по Монти. Короткие сегменты тонкой или толстой кишки соединяются вместе, образуя длинную тонкую трубку для замещения утраченного участка мочеточника. Существуют также лапароскопическая и роботизированная техники интерпозиции подвздошной кишки [55, 56].

Тем не менее необходимо учитывать периоперационные риски, в т. ч. у онкологических пациентов, и прибегать к интерпозиции кишечника для пластики мочеточника исключительно в отсроченном порядке.

*Аппендикулярная пластика.* В настоящее время всё больший интерес вызывает использование аутологичных или искусственных трансплантатов для реконструкции протяжённых дефектов мочеточников. Также сообщалось об использовании червеобразного отростка при открытом [57] и лапароскопическом замещении мочеточника [58]. Впервые экспериментальная аппендикулярная пластика мочеточника была описана в 1912 г. А.Е. Melnikoff, однако методика не получила широкого распространения [59].

По результатам крупнейшей отечественной серии пластик мочеточника червеобразным отростком проф., д-ра мед. наук Б.К. Комякова, включающей 27 случаев, осложнений в раннем послеоперационном периоде не наблюдалось [60]. Отдалённые осложнения в виде стрик-

тур уретероаппендикоанастомозов возникли у 2 (10,2 %) больных, что оказалось достоверно ниже, чем в группе контроля, где проводилась операция Боари – Демеля.

Используя аппендикс в качестве пластического материала для реконструкции мочеточников, необходимо учитывать возможность повторных стриктур или несостоятельности анастомозов у онкологических пациентов на фоне предшествующего лечения. Для более полного исследования данного вопроса требуется дальнейшее изучение методики аппендикулярной пластики мочеточников.

## Заключение

Реконструктивные операции на мочеточниках у онкологических больных требуют индивидуального подхода с учётом проведённого ранее и запланированного лечения. Использование хирургом основных принципов и методик пластики мочеточников позволит снизить вероятность развития осложнений как в раннем, так и в отдалённом послеоперационном периоде, и улучшить качество жизни пациентов.

### *Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### *Финансирование*

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

### *Участие авторов*

Румянцева Д.И. — идея публикации, обработка материала, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных;

Мамижев Э.М., Щекутеев Н.А., Семейко Д.П. — сбор материала исследования, анализ и интерпретация данных; Карасёва М.Е. — обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование;

Носов А.К., Петров С.Б. — статистический анализ, научное редактирование.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

### *Authors' contributions*

Rumiantseva D.I. — idea of publication, material processing, article writing, data analysis and interpretation;

Mamizhev E.M., Shchekuteev N.A., Semeyko D.P. — study material collection, article writing, data analysis and interpretation;

Karaseva M.E. — reviewing of publications on the topic of the article, technical editing;

Nosov A.K., Petrov S.B. — statistical analysis, scientific editing.

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

- Wong J.M.K., Bortoletto P., Tolentino J., et al. Urinary tract injury in gynecologic laparoscopy for benign indication: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2018; 131: 100-8.-DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002414>.
- Teeluckdharry B., Gilmour D., Flowerdew G. Urinary tract injury at benign gynecologic surgery and the role of cystoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2015; 126: 1161-9.-DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001096>.
- Palaniappa N.C., Telem D.A., Ranasinghe N.E., Divino C.M. Incidence of iatrogenic ureteral injury after laparoscopic colectomy. *Arch Surg.* 2012; 147: 267-7.-DOI: <https://doi.org/10.1001/archsurg.2011.2029>.
- Halabi W.J., Jafari M.D., Nguyen V.Q., et al. Ureteral injuries in colorectal surgery: an analysis of trends, outcomes, and risk factors over a 10-year period in the United States. *Dis Colon Rectum.* 2014; 57: 179-86.-DOI: <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000033>.
- Yanagisawa T., Mori K., Quhal F., et al. Iatrogenic ureteric injury during abdominal or pelvic surgery: a meta-analysis. *BJU Int.* 2022; 131(5): 540-52.-DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/bju.15913>.
- de Jonge P.K., Simaioforidis V., Geutjes P.J., et al. Recent advances in ureteral tissue engineering. *Curr Urol Rep.* 2015; 16: 465.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11934-014-0465-7>.
- Engel O., Rink M., Fisch M. Management of iatrogenic ureteral injury and techniques for ureteral reconstruction. *Curr Opin Urol.* 2015; 25(4): 331-5.-DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/mou.0000000000000175>.
- Dobrowolski Z., Kusionowicz J., Drewniak T., et al. Renal and ureteric trauma: diagnosis and management in Poland. *BJU Int.* 2002; 89(7): 748-51.-DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2002.02720.x>.
- Burks F.N., Santucci R.A. Management of iatrogenic ureteral injury. *Ther Adv Urol.* 2014; 6(3): 115-24.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1756287214526767>.
- Pastore A.L., Palleschi G., Silvestri L., et al. Endoscopic rendezvous procedure for ureteral iatrogenic detachment: report of a case series with long-term outcomes. *J Endourol.* 2014; 29: 415-420.-DOI: <https://doi.org/10.1089/end.2014.0474>.
- Поляков Н.В., Кешисhev Н.Г., Качмазов А.А., и др. Оперативное лечение стриктур нижней трети мочеточника после лучевой терапии органов малого таза. *Онкоурология.* 2016; 12(3): 68-73.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776>. [Polyakov N.V., Keshishev N.G., Kachmazov A.A. Surgical treatment of the stricture of the lower third of ureter after radiation therapy of pelvic organs. *Cancer Urology.* 2016; 12(3): 68-73.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776>. (In Rus)].
- Ali M.A., Maalman R.S., Oyorrey M.A. et al.. A 6-year retrospective clinical review of iatrogenic ureteric injuries repaired in a resource-deprived setting. *BMC surgery.* 2022;22(1):380. <https://doi.org/10.1186/s12893-022-01817-3>.
- Elliott S.P., Malaeb B.S. Long-term urinary adverse effects of pelvic radiotherapy. *World J Urol.* 2011; 29(1): 35-41.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00345-010-0603-x>.
- Siegel R.L., et al. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017; 66: 7.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21387>.
- Munoz JJ, Ellison LM. Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. *J Urol.* 2000; 164(5): 1523-5.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)67019-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)67019-X).
- Sohail M., Loke S.N., Sim S.K., Nik Azim N.A. Right ureteric reconstruction with vascularized interpositional appendix graft in retroperitoneal leiomyosarcoma. *Med J Malaysia.* 2021; 76(3): 432-5. URL: <http://www.e-mjm.org/2021/v76n3/retroperitoneal-leiomyosarcoma.pdf>.
- Yoon B.I., Hong C.G., Kim S., et al. Ureteral substitution using appendix for a ureteral defect caused by a retroperitoneal rhabdomyosarcoma in a child. *Korean J Urol.* 2014; 55(1): 77-9.-DOI: <https://doi.org/10.4111/kju.2014.55.1.77>.
- Die Goyanes A., Garcia Villanueva A., Lavelle Echavarria J.A., Cabanñas Navarro L. Replacement of the left ureter by autograft of the vermiform appendix. *Br J Surg.* 1983; 70(7): 442-3.-DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.1800700718>.
- Zilberman D.E., Rimon U., Morag R., et al. Non-surgical treatment of iatrogenic postoperatively diagnosed ureteral injuries. *Isr Med Assoc J.* 2015; 17: 227-30.-DOI: <https://www.researchgate.net/publication/277781447>.
- Parpala-Spärman T, Paananen I, Santala M, et al. Increasing numbers of ureteric injuries after the introduction of laparoscopic surgery. *Scand J Urol Nephrol.* 2008; 42: 422-7.-DOI: <https://doi.org/10.1080/00365590802025857>.
- Тонков В.Н. Учебник нормальной анатомии человека. М.: Медгиз, 1962. [Tonkov V.N. Textbook of normal human anatomy. M.: Medgiz, 1962. (In Rus)].
- Sukumar C.D., Janamala R. priyanka, Mahalakshamma V. An anatomical study on blood supply of ureter. *Int J Anat Res.* 2015; 3(1): 970-975.-DOI: <https://doi.org/10.16965/ijar.2015.136>.
- Носов А.К., Петров С.Б., Лушина П.А., и др. Fast Track при резекции почки. *Онкоурология.* 2019; 15(3): 47-55.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2019-15-3-47-55>. [Nosov A.K., Petrov S.B., Lushina P.A., et al. Fast track for partial nephrectomy. *Cancer Urology.* 2019; 15(3): 47-55.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2019-15-3-47-55>. (In Rus)].
- Мамизhev Э.М., Беркут М.В., Румянцева Д.И., и др. Программа раннего восстановления при хирургическом лечении больных герминогенными опухолями яичка: опыт специализированного стационара. *Онкоурология.* 2022; 18(4): 81-92.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2022-18-4-81-92>. [Mamizhev E.V., Berkut M.V., Rumyantseva D.I., et al. Enhanced recovery program in surgical treatment of patients with germ cell tumors of the testicle: experience of a specialized hospital. *Cancer Urology.* 2022; 18(4): 81-92.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2022-18-4-81-92>. (In Rus)].
- Liu C., Zhang X., Xue D., et al. Endoscopic realignment in the management of complete transected ureter. *Int Urol Nephrol.* 2014; 46: 335-340.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11255-013-0535-7>.
- Siegel J., Simhan J., Tausch T.J., Morey A.F. Ureteral strictures and reconstruction in the cancer survivor. *Curr Opin Urol.* 2014; 24(4): 421-6.-DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/mou.0000000000000067>.
- Urbanowicz W., Honkisz I., Sulisławski J., Dobrowolska-Glazar B. The retroperitoneal, inguinal approach to distal part of the ureter. *Cent European J Urol.* 2014; 67: 108-111.-DOI: <https://doi.org/10.5173/ceju.2014.01.art26>.
- Speicher P.J., Goldsmith Z.G., Nussbaum D.P., et al. Ureteral stenting in laparoscopic colorectal surgery. *J Surg Res.* 2014; 190: 98-103.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2014.02.025>.
- Alan W.P., Roger R.D., Louis R.K. Campbell Walsh Wein Urology, 12th Ed. Elsevier. 2020; 1-2: 4096.-ISBN: 9780323546423.

30. Moore E.E., Cogbill T.H., Jurkovich G.J., et al. Organ injury scaling. III. Chest wall, abdominal vascular, ureter, bladder, and urethra. *J Trauma*. 1992; 33: 337-339.-DOI: <https://doi.org/10.1097/00005373-199209000-00001>.
31. Marien T., Bjurlin M.A., Wynia B., et al. Outcomes of robot-assisted laparoscopic upper urinary tract reconstruction: 250 consecutive patients. *BJU Int*. 2015; 116(4): 604-611.-DOI: <https://doi.org/10.1111/bju.13086>.
32. Carlton C.E., Scott R., Guthrie A.G. The initial management of ureteral injuries: a report of 78 cases. *J Urol*. 1971; 105(3): 335-340.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)61521-0](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)61521-0).
33. Zhao L.C., Weinberg A.C., Lee Z., et al. Robotic ureteral reconstruction using buccal mucosa grafts: a multi-institutional experience. *Eur Urol*. 2018; 73(3): 419-426.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.11.015>.
34. Campbell E.W., Filderman P.S., Jacobs S.C. Ureteral injury due to blunt and penetrating trauma. *Urology*. 1992; 40(3): 216-220.-DOI: [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(92\)90477-e](https://doi.org/10.1016/0090-4295(92)90477-e).
35. Medina D., Lavery R., Ross S.E., et al. Ureteral trauma: pre-operative studies neither predict injury nor prevent missed injuries. *J Am Coll Surg*. 1998; 186(6): 641-644.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s1072-7515\(98\)00108-2](https://doi.org/10.1016/s1072-7515(98)00108-2).
36. Pitts J.C., Peterson N.E. Penetrating injuries of the ureter. *J Trauma*. 1981; 21(11): 978-982.-DOI: <https://doi.org/10.1097/00005373-198111000-00013>.
37. Presti J.C., Carroll P.R., McAninch J.W. Ureteral and renal pelvic injuries from external trauma: diagnosis and management. *J Trauma*. 1989; 29(3): 370-374.-DOI: <https://doi.org/10.1097/00005373-198903000-00016>.
38. Lee Y.S., Hah Y.S., Kim M.J., et al. Factors associated with complications of the ureteral stump after proximal uretero-ureterostomy. *J Urol*. 2012; 188(5): 1890-1894.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.07.015>.
39. Palmer L.S., Rosenbaum R.R., Gershbaum M.D., et al. Penetrating ureteral trauma at an urban trauma center: 10-year experience. *Urology*. 1999; 54(1): 34-36.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(99\)00025-4](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(99)00025-4).
40. Velmahos G.C., Degiannis E., Wells M., et al. Penetrating ureteral injuries: the impact of associated injuries on management. *Am Surg*. 1996; 62(6): 461-468.
41. Bodie B., Novick A.C., Rose M., et al. Long-term results with renal autotransplantation for ureteral replacement. *J Urol*. 1986; 136(6): 1187-1189.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)45278-5](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)45278-5).
42. Cowan N.G., Banerji J.S., Johnston R.B., et al. Renal autotransplantation: 27-year experience at 2 institutions. *J Urol*. 2015; 194(5): 1357-1361.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.05.088>.
43. Eisenberg M.L., Lee K.L., Zumrutbas A.E., et al. Long-term outcomes and late complications of laparoscopic nephrectomy with renal autotransplantation. *J Urol*. 2008; 179(1): 240-243.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.08.135>.
44. Kawamura J., Tani M., Sumida K., et al. The use of transureteroureterostomy during ureteral reconstruction for advanced primary or recurrent pelvic malignancy in the era of multimodal therapy. *Int J Colorectal Dis*. 2017; 32(1): 135-138.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00384-016-2672-9>.
45. Rainwater L.M., Leary F.J., Rife C.C. Transureteroureterostomy with cutaneous ureterostomy: a 25-year experience. *J Urol*. 1991; 146(1): 13-15.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)37702-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)37702-9).
46. Sugarbaker P.H., Gutman M., Verghese M. Transureteroureterostomy: an adjunct to the management of advanced primary and recurrent pelvic malignancy. *Int J Colorectal Dis*. 2003; 18(1): 40-44.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00384-002-0399-2>.
47. Demel R. Plastic construction of ureter from bladder. *Zentralbl F Chir*. 1946; 51: 2001-2008.
48. Ahn M., Loughlin K.R. Psoas hitch ureteral reimplantation in adults—analysis of a modified technique and timing of repair. *Urology*. 2001; 58(2): 184-187.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(01\)01144-x](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(01)01144-x).
49. Middleton R.G. Routine use of the psoas hitch in ureteral reimplantation. *J Urol*. 1980; 123(3): 352-354.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)55931-5](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)55931-5).
50. Stolzenburg J.U., Rai B.P., Do M., et al. Robot-assisted technique for Boari flap ureteric reimplantation: replicating the techniques of open surgery in robotics. *BJU Int*. 2016; 118(3): 482-484.-DOI: <https://doi.org/10.1111/bju.13502>.
51. Bonfig R., Gerharz E.W., Riedmiller H. Ileal ureteric replacement in complex reconstruction of the urinary tract. *BJU Int*. 2004; 93(4): 575-580.-DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2003.04672.x>.
52. Kocot A., Kalogirou C., Vergho D., et al. Long-term results of ileal ureteric replacement: a 25-year single-centre experience. *BJU Int*. 2017; 120(2): 273-279.-DOI: <https://doi.org/10.1111/bju.13825>.
53. Matlaga B.R., Shah O.D., Hart L.J., et al. Ileal ureter substitution: a contemporary series. *Urology*. 2003; 62(6): 998-1001.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(03\)00766-0](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(03)00766-0).
54. Armatys S.A., Mellon M.J., Beck S.D., et al. Use of ileum as ureteral replacement in urological reconstruction. *J Urol*. 2009; 181(1): 177-181.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.09.019>.
55. Brandao L.F., Autorino R., Zargar H., et al. Robotic ileal ureter: a completely intracorporeal technique. *Urology*. 2014; 83(4): 951-954.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.11.035>.
56. Chopra S., Metcalfe C., Satkunasivam R., et al. Initial series of four-arm robotic completely intracorporeal ileal ureter. *J Endourol*. 2016; 30(4): 395-399.-DOI: <https://doi.org/10.1089/end.2015.0674>.
57. Jang T.L., Matschke H.M., Rubenstein J.N., et al. Pyeloureterostomy with interposition of the appendix. *J Urol*. 2002; 168(5): 2106-2107.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)64306-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)64306-6).
58. Reggio E., Richstone L., Okeke Z., et al. Laparoscopic ureteroplasty using on-lay appendix graft. *Urology*. 2009; 73(4): 928[e7-10].-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2008.06.034>.
59. Melnikoff A.E. Sur le remplacement de l'uretère par anse isolée de l'intestin grêle [On the replacement of the urethra by isolated loop of the small intestine (In French)]. *Rev Clin Urol*. 1912; 1: 601
60. Комяков Б. К. Ал-Аттар Т. Х., Гулиев Б. Г. Кишечная и аппендикулярная реконструкция мочеточников // Урология. 2021; 2:14-20. [Комяков В.К., Ал-Атар Т.Х., Гулиев В.Г. Intestinal and appendicular ureteral substitution. *Urologia*. -DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2021.2.14-20>

Поступила в редакцию 06.09.2023  
 Прошла рецензирование 17.10.2023  
 Принята в печать 19.10.2023

Received 06.09.2023

Reviewed 17.10.2023

Accepted for publication 19.10.2023

**Сведения об авторах / Author's information / ORCID**

Румянцева Дарья Игоревна / Rumiantseva Daria I. / ORCID ID: <https://orcid.org/000-0002-8067-9150>.

Мамижев Эльдар Мухамедович / Mamizhev Eldar M. / ORCID ID: <https://orcid.org/000-0001-6883-777X>.

Карасева Марина Евгеньевна / Karaseva Marina E. / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-7294-0263>.

Щекутеев Никита Андреевич / Shchekuteev Nikita A. / ORCID ID: <https://orcid.org/000-0001-9625-3907>.

Семейко Дмитрий Павлович / Semeyko Dmitry P. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1962-3630>.

Петров Сергей Борисович / Petrov Sergey B. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3460-3427>.

Носов Александр Константинович / Nosov Alexander K. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>.



© А.Х. Хумаири<sup>1,2</sup>, О.Ю. Рыбалкина<sup>2</sup>, Н.В. Чердынцева<sup>3</sup>, В.В. Удут<sup>2</sup>

## Значение ксеногенных моделей злокачественных новообразований *in vivo* для доклинических исследований в экспериментальной онкологии

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград, Российская Федерация

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга – структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт онкологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация

© А.Н. Al-Humairi<sup>1,2</sup>, O.Yu. Rybalkina<sup>2</sup>, N.V. Cherdyntseva<sup>3</sup>, V.V. Udut<sup>2</sup>

## The Significance of Xenogenic Models of Malignant Neoplasms *In Vivo* for Preclinical Studies in Experimental Oncology

<sup>1</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd, the Russian Federation

<sup>2</sup>Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, the Russian Federation

<sup>3</sup>Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, the Russian Federation

Важную роль в экспериментальных исследованиях противоопухолевых соединений играют модели ксеногенных опухолей *in vivo*. Несмотря на достигнутые в этой области успехи, вероятность того, что новое лекарственное противоопухолевое средство будет одобрено для использования в онкологической клинике, остается невысокой. Такая низкая воспроизводимость экспериментальных результатов в клинике связана с тем, что существующие стандартные модели злокачественных новообразований *in vivo*, имеют невысокую прогностическую значимость. Тем не менее эксперименты на лабораторных моделях ксеногенных опухолей играли и продолжают играть ключевую роль в апробации и продвижении потенциальных противоопухолевых препаратов в клинику. В данном обзоре представлен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной созданию и применению ксеногенных моделей *in vivo* в области экспериментальной онкологии.

**Ключевые слова:** экспериментальная онкология; опухолевые модели; ксенографты; пациентоподобные модели

**Для цитирования:** Хумаири А.Х., Рыбалкина О.Ю., Чердынцева Н.В., Удут В.В. Значение ксеногенных моделей злокачественных новообразований *in vivo* для доклинических исследований в экспериментальной онкологии. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(1): 16–26. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-16-26

Models of xenogenic tumors *in vivo* play an important role in experimental studies of antitumor compounds. Despite the advances made in this field, chances for a new antitumor drug to be approved for use in an oncology clinic remain low. Such poor reproducibility of experimental results in the clinic is because the existing standard models of malignant neoplasms *in vivo* have low prognostic significance. Nevertheless, experiments on laboratory models of xenogenic tumors have been and continue to be crucial in the testing and promotion of potential antitumor drugs in clinics. This review analyzes domestic and foreign literature on the creation and application of xenogenic *in vivo* models in the experimental oncology.

**Keywords:** experimental oncology; tumor models; xenografts; patient-like models

**For Citation:** Al-Humairi A.H., Rybalkina O.Yu., Cherdyntseva N.V., Udut V.V. The significance of xenogenic models of malignant neoplasms *in vivo* for preclinical studies in experimental oncology. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(1): 16–26 (In Rus). DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-16-26

✉ Контакты: Хумаири Ахмед Хамид, ahmed.h.mneahil@gmail.com

### Введение

В настоящее время во всем мире, в т. ч. в России, злокачественные новообразования за-

нимают одно из лидирующих мест среди причин смерти населения. Так, в 2021 г. онкопатология унесла жизни почти 10 млн человек [1]. Следовательно, разработка новых подходов для

лечения таких пациентов является главной задачей как клинической, так и экспериментальной онкологии.

Еще в середине XX век в СССР была проведена большая работа по оценке прогностической значимости экспериментальных моделей, что позволило определить перевиваемые опухоли, на которых полученные в эксперименте результаты наиболее часто воспроизводились в клинике. Параллельно с этим Национальным институтом рака (NCI, США) была запущена программа скрининга лекарственных препаратов с использованием трех мышинных моделей злокачественных новообразований [2].

В настоящее время доступно большое количество экспериментальных моделей на животных, отражающих различные типы и стадии злокачественных новообразований, и какую из них использовать, зависит от конкретных задач, которые ставит перед собой исследователь. Также важно понимать, насколько хорошо экспериментальная модель отображает различные патофизиологические этапы развития опухоли человека; возможно ли имитировать участие иммунной системы и микроокружения опухоли; какие модели метастазирования подходят; возможно ли проведение доклинических испытаний лекарств и определение путей, ответственных за лекарственную устойчивость [3].

Ключевое место в батарее экспериментальных моделей злокачественных новообразований занимает модель ксеногенных опухолей. Ксенотрансплантация различных линий человеческих клеток — это хорошо описываемая, легко контролируемая и быстрая, с точки зрения временных затрат, экспериментальная модель. Так, она является обязательной в доклинической фазе испытания новых противоопухолевых веществ [4]. Параллельно с определением специфической эффективности такая модель полезна для оценки фармакокинетики и фармакодинамики исследуемых препаратов, поскольку она представляет собой возобновляемый и легкодоступный источник опухолевых клеток-мишеней человека.

В данном обзоре представлен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной разработкам и применениям в доклинических исследованиях наиболее актуальных моделей злокачественных новообразований человека. Всего было проанализировано 57 публикации, из них 47 англоязычных и 10 русскоязычных. Поиск тематических статей был выполнен в базе данных Cyber Leninka с использованием следующих поисковых запросов: ксенографт, ортотопическая модель, гетеротопическая модель, гуманизованная модель, пациентоподобная модель, а также в базе данных MEDLINE, раз-

мещенной на [www.pubmed.com](http://www.pubmed.com), с использованием поисковых запросов: xenograft, orthotopic model, heterotopic model, PDX models, humanized mice.

### Ксеногенные модели в экспериментальной онкологии

Разработка ксеногенных моделей злокачественных новообразований на животных позволяет объединить фундаментальные и клинические исследования и дополнить модельные системы *in vitro* [5]. Кроме этого, модели ксенотрансплантации опухолей животным являются платформой для изучения процесса онкогенеза в условиях *in vivo*, что позволяет ученым лучше понять участие определенных онкогенов или опухолевых супрессоров в развитии опухоли, раскрывая связанные с ними сигнальные пути и механизмы заболевания [6]. Также эти модели являются исследовательским инструментом как для доклинической оценки специфической активности новых противоопухолевых средств, так и для тестирования новых методов радиотерапии, с помощью которых возможно обнаружить опухоль [7, 8].

Мыши являются наиболее часто используемыми животными для моделирования ксеногенных опухолей из-за следующих ключевых преимуществ: наличие сопоставимого с человеческим размером генома, короткий репродуктивный цикл, большое количество мышат в помете, низкие эксплуатационные расходы и простота манипуляций [6]. В экспериментальной онкологии широко используются различные линии мышей с уникальным фоном иммунодефицита. К ним относят голых (бестимусных) мышей, мышей SCID и NOD/SCID (мыши SCID с дополнительным уровнем иммунодефицита). Наиболее выраженный иммунодефицит из-за отсутствия или дефекта почти всех типов иммунных клеток (Т- и В-лимфоцитов, дендритных клеток, макрофагов и естественных клеток-киллеров) среди этих линий мышей наблюдается у линии NOD/SCID, за которыми следуют мыши SCID. У них отсутствуют Т- и В-лимфоциты. Менее выраженная иммуносупрессия (без Т-лимфоцитов) наблюдается у голых (бестимусных) мышей [9]. Из-за их разницы в уровнях иммунодефицита разные линии используются, исходя из исследовательских целей. Принимая во внимание стоимость и особенность линий, голые (бестимусные) мыши и SCID-мыши предпочтительно используются для имплантации стандартных опухолевых клеточных линий человека, в то время как мыши SCID и NOD/SCID широко используются для трансплантации опухолей, полученных от пациентов [10].

Модель ксенотрансплантата, полученная из клеточной линии, является старейшей и наиболее широко используемой доклинической моделью для оценки противоопухолевой терапии. Эта модель представляет собой трансплантацию стандартных опухолевых клеточных линий [11]. Одним из центральных ее преимуществ является простота создания. Используя стандартные линии опухолевых клеток, которые можно быстро размножить в больших количествах до имплантации лабораторным животным, эти модели можно использовать для исследований, требующих большого числа исследовательских групп, которые трудно получить, например, с использованием пациентоподобной модели. Тем не менее модели ксенотрансплантата, полученные из клеточной линии, в значительной степени несовершенны по следующим причинам: в клеточных линиях отсутствуют мутационные паттерны, которые повторяют геномную гетерогенность человека, и они имплантируются в ограниченное количество инбредных линий мышей. Кроме этого, такие модели часто подвергаются значительной селекции путем адаптации к строгим условиям *in vitro* или *in vivo*, результатом чего может быть ограничение клонального разнообразия [11, 12].

Для моделирования ксеногенных моделей различных онкологических патологий (РМЖ, рак пищевода, рак щитовидной железы и др.) используются несколько способов трансплантации стандартных опухолевых клеточных линий: подкожный, ортотопический [13]. С точки зрения особенности модели, способов моделирования и доклинических возможностей, каждый из перечисленных способов трансплантации опухолевых клеток имеет свои сильные и слабые стороны. Это делает их уникальными для проведения исследований на ранней, средней или поздней стадиях развития злокачественных новообразований [14, 15].

Модель подкожной ксенотрансплантации животным является классической. Процедура имплантации подкожной опухоли технически проста, поскольку она включает только инъекцию опухолевых клеток иглой под кожу животных, в результате чего формируются подкожные первичные опухолевые узлы. В литературе также встречаются данные об использовании металлического пористого скаффолда, предварительно инкубированного с клетками культуры A549 и имплантированного подкожно бестимусным мышам Balb c/nude. Такая модель позволяет получить хорошо растущие ксенографты, гистологически соответствующие моделируемой опухоли [16]. Контроль за ростом подкожных опухолей может быть выполнен неинвазивно с помощью электронного штангенциркуля для из-

мерения пальпируемых опухолей. Несмотря на эти преимущества, данная модель имеет определенные ограничения, поскольку она не полностью отражает клиническую ситуацию. Так, эта экспериментальная модель характеризуется сниженной гетерогенностью опухоли, поскольку в большинстве случаев в качестве исходного материала используются гомогенные клеточные опухолевые линии. Кроме того, подкожные опухоли не растут в своем собственном опухолевом микроокружении, и это делает их непригодными для изучения опухолево-стромальных взаимодействий. Таким образом, эта модель в основном используется на начальных этапах как изучения биологии и механизма развития онкопатологий, так доклинических испытаний новых противоопухолевых средств и способов лечения. Примерами успешного использования данной модели для изучения биологии и механизма онкогенеза является ряд исследований, посвященных влиянию микроРНК, матриксной металлопротеиназы MMP1 и клеточного белка, связывающего ретиноевую кислоту 2 (CRABP2) на развитие рака пищевода [17, 18, 19].

Ортотопическая модель ксенотрансплантации опухоли — это альтернативная модель злокачественных новообразований на иммунодефицитных животных. Способом создания этой модели является трансплантация опухолевых клеток, полученных из разных тканей и органов в соответствующие ткани и органы иммунодефицитных животных. Процедура установления ортотопических опухолей является более технически сложной по сравнению с той, которая необходима для установления подкожных опухолей, поскольку она требует хирургического вмешательства на мелких лабораторных животных и/или анестезии. Несмотря на трудо- и времязатратность, а также сниженную гетерогенность опухоли, с помощью этой модели возможно изучить рост опухоли в своем собственном микроокружении, например, в клинической ситуации. Кроме этого, описанная экспериментальная модель позволяет исследовать взаимодействие опухоли и стромы [14]. Другим серьезным недостатком этой модели является необходимость использования специализированных методов визуализации, например, система визуализации *in vivo* в сочетании с использованием биолюминесцентной технологии для мониторинга развития опухоли [20, 21]. Таким образом, эту экспериментальную модель в основном используют в исследованиях, посвященных биологии опухоли, на ее поздних стадиях развития, а также специфической активности новых антибластомных препаратов.

Еще одна широко используемая экспериментальная модель — модель ксенотрансплантата опухоли, полученной от пациента, или ее другое

название — пациентоподобная модель или PDX (Patient-derived Xenograft). Она является более «продвинутой» моделью злокачественных новообразований на животных, чем вышеупомянутые модели. Оценка результатов, полученных с использованием ксеногенной модели может решать главную проблему — гетерогенность опухолей, а именно разнообразие опухолевых клеток, их микроокружения и клеточных продуктов на гистологическом и молекулярном уровнях. Такая неоднородность является существенным препятствием для принятия эффективных решений о тактике лечения, что требует разработки персонализированных подходов к терапии, основанных на данных об уникальных особенностях опухоли [3, 11]. Таким образом, пациентоподобные опухолевые модели могут быть интересны в качестве платформы для апробации эффективных методов лечения с учетом индивидуальных особенностей пациента, входящих в концепцию персонализированной медицины.

Как правило, опухоли, полученные от пациентов, имплантируют подкожно или ортотопически. В зависимости от места имплантации опухоли, эта модель также сохраняет определенные особенности, как подкожная и ортотопическая модели ксенотрансплантата опухоли. Примечательно, что пациентоподобные опухоли сохраняют генетические, гистологические и фенотипические свойства как у донорских опухолей. Несмотря на эти преимущества, эта модель имеет ряд ограничений [9, 14]. Создание модели требует использования резецированных опухолей пациента, тогда как некоторые лаборатории, занимающиеся фундаментальными исследованиями, могут не иметь доступа к клиническому материалу. Кроме того, скорость приживления опухоли пациента для формирования опухолевых ксенотрансплантатов является неоптимальной и варьирует в зависимости от ряда факторов, таких как типы опухолей, места имплантации опухоли, линии мышей, особенности опухоли и пациента [9]. Даже для опухоли пациента, которая может быть успешно приживлена, требуется длительный латентный период, чтобы перерасти в ксенотрансплантат опухоли, и иногда этот процесс может длиться до 6 мес. Вышеуказанные ограничения делают эту модель дорогостоящей и трудоемкой. Несмотря на эти недостатки, в настоящее время пациентоподобная модель постепенно вытесняет другие известные модели рака на животных. Особенно она полезна в доклинической оценке эффективности новых способов терапии злокачественных новообразований, в т. ч. противоопухолевых соединений. Поэтому некоторые ученые иногда называют эту модель «клиническими исследованиями на мышах» из-за ее

превосходной способности предсказывать клиническую реакцию тестируемых соединений или способов терапии [8].

Метастаз — окончательный продукт процесса возникновения опухоли, в котором разнообразные взаимодействия между опухолевыми клетками и их микроокружением приводят к изменениям, позволяющим этим клеткам превышать свое запрограммированное поведение [22]. Метастазирование опухоли существенно ухудшает прогноз пациентов с онкологическими заболеваниями. Отдаленные метастазы нередко распознаются слишком поздно, на стадии функциональных нарушений, обусловленных инфильтративным ростом метастатического очага в своей локализации. Помимо этого, метастатические очаги могут претерпевать дальнейшую прогрессию и нарастание геномной нестабильности, что является основой приобретения такими метастатическими опухолями ещё более злокачественного фенотипа, чем у клеток исходного опухолевого очага. Совокупность данных обстоятельств диктует необходимость поиска новых методов диагностики метастатического процесса и оценки риска метастазирования. В настоящее время для адекватной оценки процесса диссеминации в экспериментальной онкологии широко используют следующие модели метастазирования.

Одна из них называется экспериментальной или искусственной моделью. Для создания такой модели опухолевые клетки вводят внутривенно или через левый желудочек. Инъецированные такими способами клетки, проникая в капиллярное русло, создают сайты экспериментальных метастазов. Однако этот подход лишь частично повторяет метастатический процесс, т. к. он не имитирует проникновение в просвет сосудов опухолевых клеток и начинается с момента, когда клетки уже свободно циркулируют в кровеносном русле. Помимо внутривенной инъекции встречаются работы с описанием протоколов создания модели метастазирования посредством внутрикостной инъекции опухолевого материала иммунодефицитным мышам, а также модели ксенотрансплантации из кости в кость [23]. Недостатком данного способа являются технические трудности в исполнении и высокий процент смертности животных на начальных этапах создания модели из-за сложности манипуляций [24].

Другой моделью метастазирования является спонтанная модель метастазирования. Такие метастазы образуются из первичных солидных опухолей, которые получены либо путем подкожной инъекции опухолевых клеток, либо за счет введения опухолевых клеток в ортотопический сайт.

Например, модель спонтанного метастазирования при ксенотрансплантации опухоли, полученной от пациента, в настоящее время широко используется. Она позволяет оценить метастатический процесс на фоне лечения конкретного пациента [25, 26].

В 2015 г. L. Thibaudeau с соавт. была предложена модель ортотопической инъекции клеток РМЖ в жировую ткань молочных желез иммунодефицитных мышей. Авторы считают, что такая модель выгодно отличается от других во многих отношениях: охватывает весь процесс прогрессирования рака от первичного роста опухоли до метастазирования в патологически значимые участки (мозг, легкие, кости), а также может обеспечить хорошую экспериментальную базу для изучения влияния терапевтического лечения на ранних или поздних стадиях заболевания. Кроме того, неоспоримым достоинством этой модели является возможность исследования роли белков (например, факторов роста и их рецепторов), полученных не только из опухолевых, но и стромальных клеток [27].

Таким образом, описанные выше ксеногенные модели опухолей широко используются в экспериментальной онкологии, с целью выяснения биологии опухолевых клеток, механизмов онкогенеза, в т. ч. процесса метастазирования. Кроме этого, они являются одними из адекватных инструментов для обнаружения и предварительной проверки новых методов лечения с учетом индивидуальных особенностей пациента. Также с помощью моделей ксенотрансплантации опухолей иммунодефицитным животным возможно изучить роль противоопухолевого иммунитета в развитии злокачественных новообразований.

### Гуманизированные модели ксеногенных опухолей

Принимая во внимание тот факт, что микроокружение опухоли значительно влияет на иммунокомпетентные клетки, встает вопрос создания экспериментальной модели для изучения противоопухолевого иммунитета и иммунотерапии. К сожалению, в описанных выше моделях ксенотрансплантации опухолей отсутствуют важнейшие компоненты иммунной системы человека, такие как Т- и В-клетки. Для изучения биологии опухолей и эффективности лечения злокачественных новообразований необходимо точное создание как опухолевого микроокружения, так и иммунной системы человека. С этой целью были разработаны гуманизированные модели мышей, воспроизводимые путем введения иммунодефицитным животным репрезентативных подмножеств иммунных клеток человека [28, 29, 30]. В настоящее время

созданы несколько линий гуманизированных мышей: M-CSF<sup>h/h</sup>, IL-3/GM-CSF<sup>h/h</sup>, SIRPA<sup>h/m</sup>, TPO<sup>h/h</sup>, Rag2null/I12Rycnull (MISTR). Они являются подходящей биологической моделью для изучения эффектов терапевтических цитокинов и антител [29].

Так, для оценки воздействия иммунных клеток человека на опухоли *in vivo* на моделях подкожной ксенотрансплантации во время инъекции опухолевые клетки могут быть смешаны с иммунокомпетентными клетками, например, NK-клетками. Альтернативно, вместо совместной инъекции эффекторных иммунных клеток и опухолевых клеток, эффекторные клетки могут быть введены после успешного приживления опухолевых клеток. Примером такого совместного использования опухолевых клеток с иммунными может быть исследование, в результате которого было показано, что введение NK-клеток с химерным рецептором антигена CD20 (CAR) после приживления В-клеточной неходжкинской лимфомы приводит к элиминации опухоли [31]. Известен способ пересадки ткани человеческого эмбрионального тимуса и/или печени, содержащей гемопоэтические стволовые клетки, под капсулу почки мышам с тяжелыми формами иммунодефицита (SCID, NOD-SCID, NSG). При таком способе трансплантации формируется органоид, продуцирующий человеческие Т-лимфоциты [32, 33]. В другом исследовании на пациентоподобной модели нейробластомы обнаружено, что использование CD34+ гемопоэтических прогениторных клеток приводит к долгосрочному гемопоэзу и приживлению опухоли одновременно. Кроме того, на этой модели продемонстрировано, что NK-клетки проявляют антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность, что доказывает перспективность доклинического тестирования различных моноклональных антител в качестве иммунотерапевтических препаратов при нейробластоме [34]. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток приводит к более полной имитации процедуры человеческого гемопоэза, поскольку они дают начало различным линиям клеток крови человека у мышей.

В настоящее время разрабатываются различные модификации уже имеющихся протоколов, а также создаются новые усовершенствованные методы создания гуманизации мышей в связи с увеличением интереса к иммуноонкологии и появлением иммунотерапевтических препаратов. Перед учеными стоит задача создание PDX-моделей с иммунными клетками человека. Так, S. Scherer и соавт. (2021) разработана иммуногуманизированная модель PDX эстрогеннезависимого эндокринно-резистентного

ER+ рака молочной железы, которая может быть использована для проверки ответа на исследуемую иммунотерапию [35]. К недостаткам таких моделей можно отнести высокую стоимость. Достоинством является возможность проведения исследований влияния иммунотерапевтических препаратов на развитие злокачественных новообразований [36].

Таким образом, модели PDX следующего поколения, созданные с использованием гуманизированных мышей, хотя и дороги, тем не менее способны преодолеть ограничения, связанные с иммунодефицитным статусом традиционных ксеногенных моделей.

В табл. 1 представлены основные ксеногенные модели злокачественных новообразований, которые используются в настоящее время в экспериментальной онкологии.

### Клеточные иммунные реакции при моделировании ксеногенных моделей опухолей и способы их ингибирования

Использование различных ксеногенных моделей опухолей дает возможность для повышения трансляционного потенциала доклинических исследований в области персонализированной онкологии. Однако несмотря на такое важное преимущество, эти экспериментальные модели имеют несколько существенных ограничений. Основной проблемой является недостаточная эффективность приживления первичного опухолевого материала. Для преодоления этого недостатка, помимо очевидных решений, таких как

использование в качестве реципиентов животных с наиболее выраженными формами иммунодефицита, учеными предложены оптимизированные способы ксенотрансплантации с использованием областей, характеризующихся хорошо развитой сосудистой сетью [37]. В частности, существует подход, согласно которому независимо от происхождения опухоли выполняют имплантацию в субренальную капсулу для увеличения успеха приживления [38, 39, 40]. Применение этой методики обеспечивает обильное поступление питательных веществ, гормонов, факторов роста и кислорода для трансплантированных тканей ещё до установления васкуляризации трансплантата [38].

При сравнении способов ксенотрансплантации злокачественных тканей предстательной железы человека иммунодефицитным мышам в субренальную капсулу, подкожный и ортотопический сайты было показано, что лучшие результаты приживления соответствовали почечному участку [41, 42]. Кроме того, было высказано предположение, что большая васкуляризация почечного сайта способствует сохранению гетерогенности исходного образца первичной опухоли, препятствуя отбору клеточных популяций, устойчивых к кислородному голоданию, связанному с начальными фазами процесса при перевивке в подкожный сайт. Эту методику успешно применяют как для получения PDX рака предстательной железы [43], так и для создания PDX немелкоклеточного рака лёгкого [44], рака шейки матки [45] и яичников [46].

Таблица 1. Экспериментальные ксеногенные модели злокачественных новообразований

Модели ксеногенных опухолей	Преимущества	Недостатки
1. Модель ксенотрансплантата, полученного из клеточной линии	<ul style="list-style-type: none"> <li>- воспроизводимость;</li> <li>- быстрый рост;</li> <li>- несложная манипуляция;</li> <li>- подходит для изучения механизмов;</li> <li>- доступно и дешево</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- отсутствие микроокружения нативной опухоли;</li> <li>- изменчивость фенотипа в зависимости от места приживления;</li> <li>- отсутствие неоднородности;</li> <li>- ограниченное количество стандартных клеточных линий;</li> <li>- отсутствие иммунологических агентов</li> </ul>
2. PDX-модели (пациентоподобные ксеногенные модели)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- воспроизводит сложность заболевания пациента (геномная гетерогенность, типы клеток);</li> <li>- не требует восстановления иммунитета;</li> <li>- оценка метастазов;</li> <li>- формирование биобанка опухоли</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- используются иммунодефицитные мыши;</li> <li>- мышьяная строма;</li> <li>- низкая скорость имплантации;</li> <li>- не подходит для ранней стадии рака</li> </ul>
3. Гуманизированные модели ксеногенных опухолей	<ul style="list-style-type: none"> <li>- воспроизводит сложность заболевания и иммунную систему пациента;</li> <li>- можно использовать модифицированных мышей для ускорения восстановления иммунитета;</li> <li>- правильно имитирует микроокружение опухоли человека;</li> <li>- предикторы реакции на лекарство при раке человека;</li> <li>- создает естественную гетерогенность опухолевых клеток</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- требует восстановления аутологичного иммунитета;</li> <li>- низкие показатели и продолжительность восстановления иммунитета;</li> <li>- дорогая, технически сложная</li> </ul>

### Примеры использования ксеногенных моделей злокачественных новообразований в доклинических исследованиях

Ксеногенные модели могут быть использованы для изучения новых терапевтических стратегий борьбы со злокачественными новообразованиями. Так, например, в исследованиях по изучению ингибирующего влияния экзогенной miR-145 на рост опухолей мочевого пузыря *in vivo* использовали мышиную модель с ортотопически привитыми опухолевыми клетками. Препарат miR-145 значительно ингибировал рост ортотопических ксенотрансплантантов рака мочевого пузыря [47]. Исследование герцептина на мышах Balb/c nude с подкожной трансплантацией SCBR3 Her2+++ показало дозозависимую эффективность изучаемого препарата [48].

Последнее время пациентоподобные модели стали мощным инструментом для оценки эффективности противоопухолевых средств и чувствительности к ним опухолей, полученных от пациентов. Как показано в табл. 2, в ряде исследований на моделях PDX была проверена скорость реакции различных видов злокачественных новообразований на различные цитостатики, где под скоростью реакции обозначают изменения терапевтического ответа на введение цитостатика животным с опухолями. По результатам этих экспериментов показано, что скорость реакции соответствующих моделей на исследуемый препарат коррелирует с клиническими исходами [49]. Фактически, перед клиническим испытанием исследования на моделях PDX имеют решающее значение для оценки антибластной терапии.

Такие особенности пациентоподобной модели рака побудили крупные исследовательские центры и фармацевтические компании создать хранилища PDX. Примером таких библиотек является Институт биомедицинских исследований Novartis. В этом институте создано более 1 000 мышинных моделей Avatar для различных опухолевых тканей. Технически нет никакой разницы между Avatar и PDX. Однако Avatar в основном используется в тех случаях, когда целью является персонализированная медицина; они используют прогностическую способность этой модели для конкретных пациентов. Например, S. Kopetz и соавт. (2015) создали мышиную экспериментальную модель колоректального рака с мутацией BRAF, на которой было показано, что при назначении вемурафениба в качестве перорального ингибитора BRAF наблюдалась лекарственная устойчивость [50].

PDX чаще используют в доклинических исследованиях для оценки новых противоопухолевых средств. Кроме такой библиотеки в ЕС, создали консорциум под названием EurOPDX для хранения PDXs, который в настоящее время содержит более 1 500 образцов PDXs [51]. С 2017 г. National Cancer Institute также разрабатывает национальное хранилище моделей, полученных от пациентов (PDMS), включая модели PDX. Общая цель этого проекта — создать место для долгосрочного хранения по меньшей мере 1 000 моделей PDX, чтобы исследователи имели достаточное биологическое и клиническое разнообразие для проведения своих исследований [52].

**Таблица 2. Скорость реакции различных видов злокачественных новообразований на введение противоопухолевых препаратов на PDX моделях**

Тип опухоли	Способ трансплантации PDX модели	Терапия	Скорость реакции	Ссылки
1. РМЖ	Ортотопическая	Доцетаксел, 5-фторурацил, трастузумаб	71 %	53
		Доцетаксел, доксорубин, трастузумаб + Lap	100 %	54
2. Колоректальный рак	Гетеротопическая	Цетуксимаб, панитумумаб	100 %	55
		WT KRAS	100 % ответ на цетуксимаб	56
		Оксалиплатин	92 %	57
3. Немелкоклеточная карцинома легкого	Гетеротопическая	Гефитиниб	100 %	58
		ASK120067	100 %	
		EGFR мутировал	10 % ответили на гефитиниб	49
4. Рак яичников	Гетеротопическая	Цисплатин	81 %	49
		Доксорубин, циклофосфамид, 5-фу	0–27 %	59

## Заключение

Успех доклинического или экспериментального исследования во многом зависит от выбора биологической модели. Адекватно выбранная модель позволяет определить степень воздействия изучаемого вещества на молекулярные мишени, его влияние на рост и жизнеспособность опухоли, а также выявить эффективную дозу.

В настоящее время существуют несколько скрининговых систем для отбора новых субстанций с потенциальной противоопухолевой активностью. Каждая из них включает перевиваемые опухоли, на которых полученные в эксперименте результаты наиболее часто повторяются в клинике — лейкозы 1210 и P388, карцинома легких Льюис, меланома B-16. Согласно Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств (2013), помимо перечисленных выше моделей *in vivo*, обязательными для изучения новых цитостатиков являются подкожные ксенографты опухолей человека. Наиболее прогностически значимые результаты, полученные на подкожной ксенотрансплантации рака легкого A-549, Lung H125, рака толстой кишки Colon 119 и рака предстательной железы. Однако в обязательный перечень экспериментальных моделей *in vivo* не входят ортотопические ксенографты, что не дает возможности адекватно оценить эффективность изучаемых противоопухолевых веществ. Известно, что при таком способе перевивки опухолевых клеток Colo 116 иммунодефицитным мышам существует высокая корреляция с чувствительностью рака толстой кишки человека [60]. Следовательно, для более успешного скринингового отбора новых антибластомных соединений в обязательный перечень экспериментальных моделей *in vivo* необходимо включить ортотопические ксеногенные модели.

К сожалению, назначение химиотерапии пациентам со злокачественными новообразованиями не всегда приводит к ингибции развития опухоли и метастазов. Положительный ответ на проведенную антибластомную терапию зависит от многих факторов, в частности, от гетерогенности опухоли. Для предварительного прогноза эффективности проводимой химиотерапии следует широко использовать пациентоподобные модели. Именно такие ксеногенные модели могут дать прогностически значимый ответ об эффективности терапии для конкретного пациента.

В современной клинической онкологии наряду с химиотерапией широко применяется таргетная и/или иммунотерапия. Однако при проведении доклинических исследований таргетных агентов остро встает вопрос о выборе адекватных экспериментальных моделях. В Руководстве

по проведению доклинических исследований лекарственных средств (2013) описаны рекомендуемые ксеногенные модели злокачественного роста. Однако они не имеют важнейшие компоненты иммунной системы человека. Для выявления эффективности противоопухолевых веществ с механизмом действия, включающим иммунокомпетентные клетки, следует использовать гуманизированные модели ксеногенных опухолей.

Помимо этого, описанные выше экспериментальные модели (PDX-модели, гуманизированные модели ксеногенных опухолей) могут быть использованы для фундаментальных исследований с целью более четкого понимания о механизмах развития злокачественных опухолей, а также роли иммунной системы в этом процессе. Эти знания помогут привести к разработке новых перспективных мишеней как для прогноза течения заболевания, так и его терапии.

Арсенал современной химиотерапии, насчитывающий около сотни лекарственных средств, включает несколько групп соединений, объединяемых химической структурой, основным механизмом противоопухолевого действия и источником происхождения. Однако группы препаратов-антиметастатиков в этом арсенале до сих пор не существует. Под такими препаратами мы понимаем фармакологические средства, воздействующие на те или иные биологические процессы, играющие существенную роль в механизме метастазирования злокачественных новообразований, что в конечном итоге препятствует реализации признаков метастатического фенотипа опухолевых клеток. В настоящее время необходимо разработать общий подход, куда обязательно должны входить ксеногенные модели спонтанного и искусственного метастазирования, к поиску средств для предупреждения и лечения метастазов опухолей с целью получения информативных и сопоставимых результатов.

Таким образом, при использовании ксеногенных моделей злокачественных новообразований становится возможным подтвердить значимость потенциальных терапевтических мишеней, выявить биомаркеры ответа опухоли на воздействие изучаемой субстанции и довести разработку новых противоопухолевых препаратов до применения в клинике. Кроме того, описанные модели являются платформой для обнаружения и предварительной проверки новых методов лечения с учетом индивидуальных особенностей пациента, что лежит в основе персонализированной медицины.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

*Финансирование*

Исследование не имело спонсорской поддержки.

*Funding*

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, выразил(и) 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 13 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

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022: 252. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow: P. Hertsen MORI – branch of the FSBI NMRRС of the Ministry of Health of Russia. 2022: 252. (In Rus)].
- Холоденко Р.М., Холоденко И.В., Доронин И.И. Опухолевые модели в изучении онкологических заболеваний. Иммунология. 2013; 5: 282-286. [Kholodenko R.M., Kholodenko I.V., Doronin I.I. Tumor models in the study of oncological diseases. Immunology. 2013; 5: 282-286. (In Rus)].
- Кит О.И., Колесников Е.Н., Максимов А.Ю., и др. Методы создания ортотопических моделей рака пищевода и их применение в доклинических исследованиях. Вопросы онкологии. 2019; 2: 303-7. [Kit O.I., Kolesnikov E.N., Maksimov A.Yu., et al. Methods of creating orthotopic models of esophageal cancer and their application in preclinical studies. Voprosy Onkologii = Problems in Oncology. 2019; 2: 303-7. (In Rus)].
- Гуляев В.А., Хубуття М.Ш., Новрузбеков М.С., и др. Ксенотрансплантация: история, проблемы и перспективы развития. Трансплантология. 2019; 11(1): 37-54.-DOI: <http://dx.doi.org/10.23873/2074-0506-2019-11-1-37-54>. [Gulyaev V.A., Khubutia M.Sh., Novruzbekov M.S., et al. Xenotransplantation: history, problems and development prospects. Transplantologiya = The Russian Journal of Transplantation. 2019; 11(1): 37-54.-DOI: <http://dx.doi.org/10.23873/2074-0506-2019-11-1-37-54>. (In Rus)].
- Cekanova M., Rathore K. Animal models and therapeutic molecular targets of cancer: utility and limitations. Drug Des Devel Ther. 2014; 8: 1911-1921.-DOI: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S49584>.
- Khaled W.T., Liu P. Cancer mouse models: past, present and future. Semin Cell Dev Biol. 2014; 27: 54-60.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semdcb.2014.04.003>.
- Kelland L.R. Of mice and men: values and liabilities of the athymic nude mouse model in anticancer drug development. Eur J Cancer. 2004; 40(6): 827-836.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2003.11.028>.
- Lee N.P., Chan C.M., Tung L.N., et al. Tumor xenograft animal models for esophageal squamous cell carcinoma. J Biomed Sci. 2018; 25(1): 66.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0468-7>.
- Cho S.Y., Kang W., Han J.Y., et al. An integrative approach to precision Cancer medicine using patient-derived xenografts. Mol Cells. 2016; 39(2): 77-86.-DOI: <https://doi.org/10.14348/molcells.2016.2350>.
- Миндарь М.В., Лукбанова Е.А., Кит С.О., и др. Значение иммунодефицитных мышей для экспериментальных и доклинических исследований в онкологии. Сибирский научный медицинский журнал. 2020; 40(3): 10-20.-DOI: <https://doi.org/10.15372/SSMJ20200302>. [Mindar M.V., Lukyanova E.A., Kit S.O., et al. The importance of immunodeficient mice for experimental and preclinical studies in oncology. Siberian Scientific Medical Journal. 2020; 40(3): 10-20.-DOI: <https://doi.org/10.15372/SSMJ20200302>. (In Rus)].
- Olson B., Li Y., Lin Y., et al. Mouse models for cancer immunotherapy research. Cancer Discov. 2018; 8(11): 1358-1365.-DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290>.
- Shackleton M., Fearon ER. Heterogeneity in cancer: cancer stem cells versus clonal evolution. Cell. 2009; 138: 822-829.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.08.017>.
- Zhao X., Li L., Starr T.K., et al. Tumor location impacts immune response in mouse models of colon cancer. Oncotarget. 2017; 8(33): 54775-54787.-DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18423>.
- Ruggeri B.A., Camp F., Miknyoczki S. Animal models of disease: pre-clinical animal models of cancer and their applications and utility in drug discovery. Biochem Pharmacol. 2014; 87(1): 150-161.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.06.020>.
- Nair D.V., Reddy A.G. Laboratory animal models for esophageal cancer. Vet World. 2016; 9(11): 1229-1232.-DOI: <https://doi.org/10.14202/vetworld.2016.1229-1232>.
- Гончарова А.С., Протасова Т.П., Лукбанова Е.А., и др. Разработка метода получения ксеногенной опухолевой модели с использованием пористого металлического скаффолда. Вопросы онкологии. 2021; 67(1): 127-13.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-1-127-133>. [Goncharova A.S., Protasova T.P., Lukyanova E.A., et al. Development of a method for obtaining a xenogenic tumor model using a porous metal scaffold. Voprosy Onkologii = Problems in Oncology. 2021; 67(1): 127-133.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-1-127-133>. (In Rus)].
- Yan S., Jiang H., Fang S., et al. MicroRNA-340 inhibits esophageal Cancer cell growth and invasion by targeting phosphoserine aminotransferase 1. Cell Physiol Biochem. 2015; 37(1): 375-386.-DOI: <https://doi.org/https://doi.org/10.1159/000430361>.
- Liu M., Hu Y., Zhang M.F., et al. MMP1 promotes tumor growth and metastasis in esophageal squamous cell carcinoma. Cancer Lett. 2016; 377(1): 97-104.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.04.034>.
- Yang Q., Wang R., Xiao W., et al. Cellular retinoic acid binding protein 2 is strikingly downregulated in human esophageal squamous cell carcinoma and functions as a tumor suppressor. Plos One. 2016; 11(2): e0148381.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148381>.
- Ip J.C., Ko J.M., Yu V.Z., et al. A versatile orthotopic nude mouse model for study of esophageal squamous cell carcinoma. Biomed Res Int. 2015; 910715.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/910715>.
- Ng H.Y., Ko J.M., Yu V.Z., et al. DESC1, a novel tumor suppressor, sensitizes cells to apoptosis by downregulating

- the EGFR/AKT pathway in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2016; 138(12): 2940-2951.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.30034>.
22. Чиж Г.А. Современные возможности прогнозирования метастазирования злокачественных новообразований. Маркеры метастазирования. *Forcipe*. 2019; 1: 31-41. [Chizh G.A. Modern possibilities of predicting metastasis of malignant neoplasms. Markers of metastasis. *Forcipe*. 2019; 1: 31-41. (In Rus)].
  23. Даниленко Е.Д., Белкина А.О., Сысоева Г.М. Модели костных метастазов в экспериментальных исследованиях (обзор). *Биофармацевтический журнал*. 2015; 7(4): 3-13. [Danilenko E.D., Belkina A.O., Sysoeva G.M. Models of bone metastases in experimental studies (review). *Biopharmaceutical Journal*. 2015; 7(4): 3-13. (In Rus)].
  24. Maciejko L., Smalley M., Goldman A. Cancer immunotherapy and personalized medicine: emerging technologies and biomarker-based approaches. *J Mol Biomark Diagn*. 2017; 8(5): 350.-DOI: <https://doi.org/10.4172/2155-9929.1000350>.
  25. Beca F., Polyak K. Intratumor Heterogeneity in Breast Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2016; 882: 169-189.-DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-22909-6\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-319-22909-6_7).
  26. Hait W.N. Anticancer drug development: the grand challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9 (4): 253-254.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd3144>.
  27. Thibaudeau L., Taubenberger A.V., Holzapfel B.M., et al. Lissueengineered humanized xenograft model of human breast cancer metastasis to bone. *Dis Model Mech*. 2015; 7: 299-309.
  28. Abate-Daga D., Lagisetty K.H., Tran E., et al. A novel chimeric antigen receptor against prostate stem cell antigen mediates tumor destruction in a humanized mouse model of pancreatic cancer. *Hum Gene Ther*. 2014; 25(12): 1003-1012.-DOI: <https://doi.org/10.1089/hum.2013.209>.
  29. Rongvaux A., Willinger T., Martinek J., et al. Development and function of human innate immune cells in a humanized mouse model. *Nat Biotechnol*. 2014; 32(4): 364-72.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nbt.2858>.
  30. Zhao Y., Shuen T.W.H., Toh T.B., et al. Development of a new patient-derived xenograft humanised mouse model to study human-specific tumour microenvironment and immunotherapy. *Gut*. 2018; 67(10): 1845-54.-DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315201>.
  31. Chu Y., Hochberg J., Yahr A., et al. Targeting CD20+ aggressive B-cell non-hodgkin lymphoma by Anti-CD20 CAR mrna-modified expanded natural killer cells in vitro and in NSG Mice. *Cancer Immunol Res*. 2015; 3(4): 333-44.-DOI: <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0114>.
  32. Smith D.J., Lin L.J., Moon H., et al. Propagating humanized BLT mice for the study of human immunology and immunotherapy. *Stem Cells and Development*. 2016; 25(24): 1863-1873.
  33. Wege A.K., Ernst W., Eckl S., et al. Humanized tumor mice – a new model to study and manipulate the immune response in advanced cancer therapy. *Fnt J Cancer*. 2011; 129: 2194-2206.
  34. Nguyen R., Patel A.G., Griffiths L.M., et al. Next-generation humanized patient-derived xenograft mouse model for pre-clinical antibody studies in neuroblastoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2021; 70(3): 721-732.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02713-6>.
  35. Scherer S.D., Riggio A.I., Haroun F., et al. An immune-humanized patient-derived xenograft model of estrogen-independent, hormone receptor positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2021; 30; 23(1):100.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13058-021-01476-x>.
  36. Beaber E., Buist D., Barlow W., et al. Recent oral contraceptive use by formulation and breast cancer risk among women 20 to 49 years of age. *Cancer Res*. 2014; 74(15): 4078-4089.
  37. Гончарова А.С., Шевченко А.Н., Дашкова И.Р., и др. Методологические аспекты создания ксенотрансплантатов опухолей, полученных от пациентов. *Казанский медицинский журнал*. 2021; 102 (5): 694-702.-DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ2021-694>. [Goncharova A.S., Shevchenko A.N., Dashkova I.R., et al. Methodological aspects of creating xenografts of tumors obtained from patients. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (5): 694-702.-DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ2021-694>. (In Rus)].
  38. Wang Y., Wang J.X., Xue H., et al. Subrenal capsule grafting technology in human cancer modeling and translational cancer research. *Differentiation*. 2016; 91(4-5): 15-19.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diff.2015.10.012>.
  39. Serna V.A., Kurita T. Patient-derived xenograft model for uterine leiomyoma by sub-renal capsule grafting. *J Biol Methods*. 2018; 5(2): e91.-DOI: <https://doi.org/10.14440/jbm.2018.243>.
  40. Larmour L.I., Cousins F.L., Teague J.A., et al. A patient derived xenograft model of cervical cancer and cervical dysplasia. *Plos One*. 2018; 13(10): e0206539.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206539>.
  41. Priolo C., Agostini M., Vena N., et al. Establishment and genomic characterization of mouse xenografts of human primary prostate tumors. *Am J Pathol*. 2010; 176(4): 1901-1913.-DOI: <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090873>.
  42. Zhao H., Nolley R., Chen Z., et al. Tissue slice grafts: an in vivo model of human prostate androgen signaling. *Am J Pathol*. 2010; 177(1): 229-239.-DOI: <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090821>.
  43. Qu S., Ci X., Xue H., et al. Treatment with docetaxel in combination with Aneustat leads to potent inhibition of metastasis in a patient-derived xenograft model of advanced prostate cancer. *Brit J Cancer*. 2018; 118(6): 802-812.-DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.474>.
  44. Tang S., Yang R., Zhou X., et al. Expression of GOLPH3 in patients with non-small cell lung cancer and xenografts models. *Oncology Letters*. 2018; 15(5): 7555-7562.-DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8340>.
  45. Larmour L.I., Cousins F.L., Teague J.A., et al. A patient derived xenograft model of cervical cancer and cervical dysplasia. *Plos One*. 2018; 13(10): e0206539.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206539>.
  46. Heo E.J., Cho Y.J., Cho W.C., et al. Patient-derived xenograft models of epithelial ovarian cancer for preclinical studies. *Cancer Res. Treat*. 2017; 49(4): 915-926.-DOI: <https://doi.org/10.4143/crt.2016.322>.
  47. Yu D.S., Lee C.F., Chang S.Y. Immunotherapy for orthotopic murine bladder cancer using bacillus Calmette-Guerin recombinant protein Mpt64. *J Urol*. 2007; 177(2): 738-42.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.09.074>.
  48. Филоненко Д.В., Андропова Н.В., Трещалина Е.М., и др. Оценка чувствительности к герцептину продюжанных ксеногraftов рака молочной железы человека SKBR3 при трансплантации иммунодефицитным мышам Balb/c nude разведения ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. *Российский биотерапевтический журнал*. 2008; 3: 42-48. [Filonenko D.V., Andronova N.V., Treshchalina E.M., et al. Evaluation of sensitivity to herceptin of subcutaneous xenografts of human breast cancer SKBR3 during transplantation

- to immunodeficient mice Balb/c nude breeding of the N. N. Blokhin State Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences. *Russian Biotherapeutic Journal*. 2008; 3: 42-48. (In Rus)].
49. Abdolahi S., Ghazvinian Z., Muhammadnejad S., et al. Patient-derived xenograft (PDX) models, applications and challenges in cancer research. *J Transl Med*. 2022; 20(1): 206.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03405-8>.
  50. Kopetz S., Desai J., Chan E., et al. Phase II pilot study of vemurafenib in patients with metastatic BRAF-mutated colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33(34): 4032.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.2497>.
  51. Hidalgo M., Amant F., Biankin A.V., et al. Patient-derived xenograft models: an emerging platform for translational cancer research. *Cancer Discov*. 2014; 4(9): 998-1013.-DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0001>.
  52. Byrne A.T., Alferez D.G., Amant F., et al. Interrogating open issues in cancer precision medicine with patient-derived xenografts. *Nat Rev Cancer*. 2017; 17(4): 254.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.140>.
  53. Marangoni E., Vincent-Salomon A., Auger N., et al. A new model of patient tumor-derived breast cancer xenografts for preclinical assays. *Clin Cancer Res*. 2007; 13(13): 3989-3998.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-0078>.
  54. Zhang X., Claerhout S., Prat A., et al. A renewable tissue resource of phenotypically stable, biologically and ethnically diverse, patient-derived human breast cancer xenograft models. *Can Res*. 2013; 73(15): 4885-4897.-DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-4081>.
  55. Bertotti A., Migliardi G., Galimi F., et al. A molecularly annotated platform of patient-derived xenografts (“xenopatient”) identifies HER2 as an effective therapeutic target in cetuximab-resistant colorectal cancer. *Cancer Discov*. 2011; 1(6): 508-523.-DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-11-0109>.
  56. Nunes M., Vrignaud P., Vacher S., et al. Evaluating patient-derived colorectal cancer xenografts as preclinical models by comparison with patient clinical data. *Can Res*. 2015; 75(8): 1560-1566.-DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-1590>.
  57. Kim M.K., Osada T., Barry W.T., et al. Characterization of an oxaliplatin sensitivity predictor in a preclinical murine model of colorectal cancer. *Mol Cancer Ther*. 2012; 11(7): 1500-1509.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-11-0937>.
  58. Liu Y., Wu W., Cai C., et al. Patient-derived xenograft models in cancer therapy: technologies and applications. *Sig Transduct Target Ther*. 2023; 8: 160.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01419-2>.
  59. Maru Y., Hippo Y. Current status of patient-derived ovarian cancer models. *Cells*. 2019; 8(5): 505.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cells8050505>.
  60. Buolamwini J.K. Novel anticancer drug discovery. *Curr Opin Chem Biol*. 1999; 3(4): 500-9.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1367-5931\(99\)80073-8](https://doi.org/10.1016/S1367-5931(99)80073-8).

Поступила в редакцию 27.07.2023

Прошла рецензирование 12.12.2023

Принята в печать 21.12.2023

Received 27.07.2023

Reviewed 12.12.2023

Accepted for publication 21.12.2023

#### Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Хумаири Ахмед Хамид / Al-Humairi Ahmed H. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7545-8567>, SPIN-code: 8688-3027.

Рыбалкина Ольга Юрьевна / Rybalkina Olga Yu. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8577-4520>, SPIN-code: 4844-3174.

Чердынцева Надежда Викторовна / Cherdyntseva Nadezhda V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1526-9013>, SPIN-code: 5344-0990.

Удут Владимир Васильевич / Udut Vladimir V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3829-7132>, SPIN-code: 8645-9815.





© А.Н. Поляков<sup>1</sup>, К.А. Романова<sup>1</sup>, А.Г. Котельников<sup>1</sup>, А.Ш. Умирзиков<sup>1</sup>,  
 И.В. Сагайдак<sup>1,2</sup>, О.А. Егенов<sup>1</sup>, П.Е. Тулин<sup>1</sup>

## Возможности диагностических методов в предоперационной оценке распространённости при билиарном раке — литературный обзор

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© A.N. Polyakov<sup>1</sup>, K.A. Romanova<sup>1</sup>, A.G. Kotelnikov<sup>1</sup>, A.S. Umirzokov<sup>1</sup>, I.V. Sagaydak<sup>1,2</sup>,  
 O.A. Egenov<sup>1</sup>, P.E. Tulin<sup>1</sup>

## Diagnostic Options in Preoperative Assessment of Tumor Spread in Biliary Cancer — a Literature Review

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель обзора — определить роль методов предоперационного обследования у больных билиарным раком. При билиарном раке хирургическое вмешательство является потенциально радикальным методом, кандидаты на операцию — пациенты с локализованными формами опухоли. Стандартные лучевые методы диагностики, в первую очередь КТ и МРТ, позволяют оценить первичную опухоль, сосудистую инвазию, а также выявить регионарные и отдаленные метастазы. МРТ в большей степени подходит для оценки внутрипеченочной распространённости, точность в диагностике истинно-множественного поражения печени при внутрипеченочной холангиокарциноме достигает 100 %. Целесообразно применять МРТ для определения степени вовлечения желчных протоков. КТ более предпочтительна для диагностики внепеченочных метастазов, при сходной с МРТ чувствительностью метод обладает большей специфичностью (80,7 % против 72,9 %,  $p = 0,01$ ) в определении лимфогенных метастазов. Также КТ позволяет более корректно оценить сосудистую инвазию и степень вовлечения прилежащих к опухоли структур — чувствительность достигает 90 %. Отметим, что даже совместное применение КТ и МРТ у больных билиарным раком не позволяет распознать до лапаротомии признаки нерезектабельности у 25–30 % больных. При подозрении на наличие метастазов целесообразно применять ПЭТ/КТ. Чувствительность метода в определении метастазов колеблется от 30 до 88 %, но стоит указать на высокую, выше 90 %, специфичность метода. Есть сторонники широкого применения диагностической лапароскопии при раке желчного пузыря, а также при раке проксимального отдела внепеченочных желчных протоков, объясняя свою точку зрения высоким, до 27 %, уровнем имплантационных метастазов. Далеко не все разделяют подобное мнение, отмечая невысокую, на уровне нескольких процентов, частоту выявления метастазов по

Aim — to define the role of preoperative screening in biliary cancer (BC) patients. Surgery is a radical treatment for BC, and it is usually performed for patients with localized BC. Standard radiological diagnostic methods, primarily CT and MRI, allow to evaluate the primary tumor, vascular invasion, and to detect regional and distant metastases. MRI is more appropriate for the evaluation of intrahepatic spread; the accuracy in the diagnosis of true multiple liver lesions in intrahepatic cholangiocarcinoma reaches 100 %. MRI is useful to determine the degree of bile ducts involvement. CT is more preferable for the diagnosis of extrahepatic metastases. It has a higher specificity (80.7 % vs. 72.9 %,  $p = 0.01$ ) in the detection of lymph node metastases with similar sensitivity to MRI. CT also allows more accurate assessment of vascular invasion and the involvement of adjacent tissues with a sensitivity of up to 90 %. Even when CT and MRI are used together in BC patients, still 25–30 % of patients cannot be diagnosed as unresectable before laparotomy. If metastases are suspected, it is advisable to use PET/CT. The sensitivity of PET/CT in detecting metastases ranges from 30 to 88 %; however, the method has a high specificity, above 90 %. There are supporters of a wider use of diagnostic laparoscopy in gallbladder cancer, as well as in extrahepatic BC, attributing their position to the high, up to 27 %, rate of implantation metastases. However, not everyone shares this opinion, noting a low, at the rate of a few percent, frequency of detection of peritoneal tumor deposits in BC and increasing possibilities of non-invasive diagnostic methods.

брюшине при билиарном раке и возрастающие возможности лучевых методов диагностики.

**Заключение.** Планируя хирургическое вмешательство у больных билиарным раком, следует применять МРТ или КТ в качестве основного диагностического метода. Для решения узких диагностических задач перечень методов может быть расширен. ПЭТ/КТ и диагностическую лапароскопию следует использовать, если результаты стандартного обследования неоднозначны.

**Ключевые слова:** рак желчных протоков; рак желчного пузыря; неметастатический билиарный рак; компьютерная томография; магнитно-резонансная томография; позитронно-эмиссионная томография; диагностическая лапароскопия

**Для цитирования:** Поляков А.Н., Романова К.А., Котельников А.Г., Умирзиков А.Ш., Сагайдак И.В., Егенов О.А., Тулин П.Е. Возможности диагностических методов в предоперационной оценке распространенности при билиарном раке — литературный обзор. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(1): 27–34. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-27-34

✉ Контакты: Поляков Александр Николаевич, dr.alexp@gmail.com

## Введение

Ранние признаки внутривенной холангиокарциномы (ВПХК) малоспецифичны [1, 2], как и ранние признаки рака желчного пузыря, что затрудняет своевременную диагностику этих заболеваний [2, 3]. Внепеченочная холангиокарцинома (ХК) чаще всего манифестирует механической желтухой; это замечание также верно для так называемого воротного типа ВПХК [4, 5]. Пациенты с локализованным опухолевым поражением при билиарном раке (БР) являются кандидатами на хирургическое лечение, но существует ряд спорных вопросов, в т. ч. необходимый перед операцией объем обследования. Применяя компьютерную томографию (КТ) с внутривенным контрастированием, можно оценить степень локального распространения, оценить зоны регионарного метастазирования. Кроме того, метод позволяет выявить отдаленные метастазы в печени, забрюшинных лимфатических узлах (ЛУ), по брюшине, а также иной локализации [6]. Часто этого метода достаточно для составления плана лечения и, при необходимости, выбора объема операции. Для решения более узких задач арсенал методов может быть расширен. Цель обзора — определить роль методов обследования у больных БР, которые являются кандидатами на хирургическое лечение.

### Возможности неинвазивных методов обследования в оценке распространенности билиарного рака

При предположении на основании клинических, лабораторных и ультразвуковых данных о наличии БР ряд авторов рекомендует выполнить КТ органов брюшной полости (ОБП) с внутривенным контрастированием, что позволяет

**Conclusion.** Planning surgery for BC patients, MRI or CT should be used as the main diagnostic method. To address specific diagnostic tasks, a range of methods can be extended. PET/CT or diagnostic laparoscopy should be done if the routine examination gives ambiguous results.

**Keywords:** bile duct cancer; gallbladder cancer; non-metastatic biliary cancer; computed tomography; magnetic resonance imaging; positron emission tomography; laparoscopy

**For citation:** Polyakov A.N., Romanova K.A., Kotelnikov A.G., Umirzokov A.S., Sagaydak I.V., Egenov O.A., Tulin P.E. Diagnostic options in preoperative assessment of tumor spread in biliary cancer — a literature review. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(1): 27–34. (In Rus). DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-27-34

определить распространение опухоли, в первую очередь выявить признаки вовлечения сосудов [6–9]. С чувствительность до 80–90 % КТ ОБП может определить инвазию соседних структур, Т. Sugiura с соавт. отдает предпочтение именно КТ для оценки резектабельности при внепеченочной холангиокарциноме [10, 11]. КТ ОБП высокого разрешения позволяет определить утолщение стенки протока, инвазию печени и окружающих структур [12]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) ОБП — еще один метод послойного изображения, широко применяемый при БР, а магнитно-резонансная холангиопанкреатикография (МРХПГ) — позволяет более точно выявить степень распространения по билиарному дереву. МРТ в меньшей степени пригодна, чем КТ, для оценки сосудистой инвазии, в выявлении метастатического поражения ЛУ и брюшины. Применение диффузионно-взвешенных изображений улучшает диагностические способности метода. Применение и КТ, и МРТ, по мнению J.C. Mansour, позволяет предсказать резектабельность внепеченочной ХК проксимальной локализации с точностью не менее 75 % [13]. В работе Y. Kim изучена роль предоперационного стадирования с помощью КТ и МРТ при внутривенной форме ХК. Оказалось, что чувствительность обоих методов в определении лимфогенного метастазирования схожа — порядка 65 %, но специфичность выше при КТ (80,7 % против 72,9 %,  $p = 0,01$ ). С другой стороны, отмечено преимущество МРТ в определении внутривенной распространенности опухоли по большинству параметров [14]. Ihaveru с соавт. убедительно описывают возможности МРТ с применением диффузионно-взвешенных изображений, а также с внутривенным усилением и с использованием специальных режимов с последующей реконструкцией в виде

МРХПГ для диагностики и оценки распространенности ХК любой локализации. Метод применим для дифференциального диагноза с другими злокачественными образованиями и доброкачественными состояниями, а также для оценки состояния желчных протоков [15]. Ложноотрицательное распознавание истинно множественного поражения печени при ВПХК, как показано в работе T.L. Sutton с соавт., встречалось значительно реже (0 против 38 %), чем при КТ. Та же тенденция сохранилась при распознавании сателлитов вокруг основного узла — 50 % против 80 % [16].

Для лучшей визуализации и более корректной интерпретации рекомендуется выполнять исследование до билиарной декомпрессии, когда определению границ опухолевой инвазии не мешают дренажные трубки и возможные артефакты от вмешательства, это высказывание справедливо для обоих методов как КТ, так и МРТ [2].

МРТ, помимо оценки распространенности, может быть использована для изучения функциональных резервов печени при планировании обширного вмешательства. Нами в небольшом проспективном исследовании с целью оценки функции печени у восемнадцати пациентов с опухолью проксимальных желчных протоков были проанализированы возможности МР-волюмометрии в сочетании с изучением скорости элиминации гадоксетовой кислоты, которая использовалась в качестве внутривенного контрастного средства. Полученные результаты оказались сопоставимы с результатами гепатосцинтиграфии, а именно со скоростью выведения  $^{99m}\text{Tc}$ -меброфенина у этих же пациентов. Немаловажно, что с помощью упомянутого метода возможна изолированная, посегментарная оценка объема и функционального статуса печеночной паренхимы, т. е. существует возможность изучить интересующие параметры в остающейся части печени. Нами был сделан вывод, что оба метода могут быть использованы при планировании обширных операций у пациентов с внепеченочной ХК проксимальной локализации с целью оценки функциональных резервов печени [17].

Как ранее упоминалось, КТ ОБП позволяет корректно оценить степень вовлечения магистральных сосудов [11, 18], с другой стороны, чувствительность поражения ЛУ по данным КТ составляет чуть более 60 % [12, 14]. Для определения поражения ЛУ на основе предоперационного послойного лучевого обследования используется ряд признаков: размер более 1 см, накопление контрастного препарата в узле, появление некроза в центре узла, измененная форма, признаки инфильтрации вне узла [19]. Такие же критерии предложены для использо-

вания в интерпретации состояния ЛУ в прогностических шкалах [20]. А.Т. Ruys с соавт. сопоставил по результатам морфологического исследования линейные размеры ЛУ и их метастатическое поражение. Авторы пришли к заключению, что, несмотря на то, что больший размер ЛУ был связан с большим риском метастазирования, но надежной шкалы или точки отсчета для уверенной интерпретации метастатического поражения ЛУ найти не удалось. При размере узла по наибольшей оси до 5 мм метастазы встречались в 8 %, при размере более 30 мм — в 37 %. Попытка использовать для измерения короткую ось узлов также не увенчалась успехом. Авторы предлагают не ориентироваться только на размеры ЛУ в попытке интерпретации их метастатического поражения, а решение принимать на основе комплексного анализа, используя такие параметры, как форма и наличие некроза [21].

Для предоперационного стадирования ПЭТ/КТ (позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией) может оказаться полезной в определении внепеченочных узлов. Так, чувствительность метода в определении вовлечения ЛУ составила 71,1 % при БР независимо от локализации. При исследовании чувствительности метода при ВПХК этот показатель составил 81,8 % [22]. Предложено также использовать параметры ПЭТ/КТ в качестве фактора прогноза [23]. В то же время исходя из результатов метаанализа по сравнению чувствительности и специфичности МРТ и ПЭТ/КТ в распространенности ХК любой локализации, не выявлено преимуществ ПЭТ/КТ в определении внепеченочных метастазов, в т. ч. пораженных ЛУ, при более высокой специфичности (92 % против 69 %), чувствительность радиоизотопного метода была ниже и составила 52 % [24].

В работе T. Adachi с соавт. ни КТ, ни ПЭТ/КТ не смогли достоверно помочь в определении лимфогенной распространенности заболевания при внутривенной локализации опухоли. В исследование включено 225 пациентов с ВПХК. Метастатическое поражение ЛУ, как и во многих других подобных исследованиях, оказалось достоверным негативным фактором прогноза ( $p = 0,007$ ). Чувствительность КТ составила 50 %, а ПЭТ/КТ — 30 %. При этом факт увеличения размеров ЛУ, по данным обследования при мультифакторном анализе, не оказал влияния на выживаемость [25].

Напротив, в ретроспективной работе Y. Lin метод показал большую эффективность в сравнении со стандартным обследованием как в определении статуса N (точность 86,3 % против 73,2 %,  $p < 0,001$ ), так и статуса M (точность

93,5 % против 89,3 %,  $p = 0,023$ ). Метод позволил улучшить точность предоперационного стадирования с 60,1 % до 71,8 %,  $p < 0,001$ , и, кроме того, изменил стратегию клинического лечения у 5,8 % [26]. Более того, еще в 2008 г. в проспективной работе J.Y. Kim с соавт. показано преимущество применения ПЭТ/КТ над стандартным обследованием с использованием КТ/МРТ в точности определения регионарных (75,9 % против 60,9 %,  $p < 0,001$ ) и отдаленных метастазов (88,3 % против 78,7 %,  $p = 0,04$ ). Однако чувствительность методов в определении лимфогенных метастазов оказалась сопоставима: 31,6 % против 47,4 % ( $p > 0,1$ ) [27]. В мета-анализе A. Lamarca также показано, что ПЭТ/КТ может оказаться эффективной как в определении лимфогенных (чувствительность 88,4 %, специфичность 69,1 %), так и отдаленных (85,4 % и 89,7 % соответственно) метастазов. Однако обращает на себя внимание низкая специфичность в определении метастазов в ЛУ при ВПХК (48,9 %), а также невысокие показатели в определении метастазов в ЛУ при ПО (чувствительность 55,6 %, специфичность 63,0 %). Метод малоэффективен для определения первичной опухоли: при чувствительности 91,9 % специфичность составила 21,9 %. Нельзя не отметить впечатляющие цифры возможности ПЭТ/КТ в диагностике рецидива после операции при ХК любой локализации: чувствительность — 90,1 % и специфичность — 83,5 % [28]. Веской причиной использования ПЭТ/КТ после резекции может служить подозрение на прогрессирование, по данным рутинно применяемых методов лучевой диагностики. Также по аналогии применения ПЭТ/КТ в выявлении рецидива при колоректальном раке поводом к назначению этого метода может быть повышенный уровень маркеров [29].

Существуют пути расширения диагностических возможностей ПЭТ/КТ. Применение отсроченного сканирования позволило улучшить точность в распознавании местной распространенности при III–IV стадии по Bismuth-Corlette, а также при II–IV стадиях по AJSO. В оценке регионарных и отдаленных метастазов добавление отсроченного сканирования преимуществ не имело [30]. Менее изученный метод, МРТ, совмещенная с ПЭТ, как показано в работе L. Pang, обладает большей точностью в определении местной (72,4 % против 58,6 %,  $p = 0,022$ ) и регионарной распространенности (84,5 % против 67,2 %,  $p = 0,002$ ). Отличий в возможности определения отдаленных метастазов между методами не выявлено,  $p = 0,5$  [31]. Как правило, в качестве радиофармпрепарата используется  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкоза, однако перспективным является применение ПЭТ/КТ с

таким препаратом, как  $^{68}\text{Ga}$  — ФАПИ (ингибитор протеина активации фибробластов) [32].

Стоит отметить, что ПЭТ/КТ в клинических рекомендациях ESMO, опубликованных в 2023 г., указана в качестве опции при БР у пациентов с высоким риском отдаленного метастазирования или при подозрении на генерализацию заболевания, по данным других методов диагностики [33], а рекомендации EASL-ILCA 2023 г. настойчиво предлагают выполнять ПЭТ/КТ пациентам с ВПХК, которым планируется хирургическое лечение как для исключения лимфогенных, так и отдаленных метастазов [34].

Предложено использовать ряд параметров МРТ и данных лабораторного обследования для дооперационной прогностической модели. Оказалось, что наличие таких МР-признаков, как поражение ЛУ, инвазия желчных (в т. ч. внутривенных) протоков и множественное поражение печени являются независимыми негативными факторами прогноза, наличие одного из признаков классифицируется как один балл в прогностической шкале. Уровень СА 19-9 более 100 Е/мл также оказался независимым фактором прогноза, при его наличии присваивается два [35]. Вовлечение воротной вены, определяемое по данным лучевой диагностики как ее контакт с опухолью на протяжении  $180^\circ$ , не оказало влияние на прогноз. В то время как вовлечение печеночной артерии или ее ветви на любой из сторон оказалось значимым ( $p < 0,001$ ) фактором негативного прогноза [36].

Помимо методов лучевой диагностики, предложен ряд методов для исключения отдаленного лимфогенного метастазирования. T. Adachi с соавт. с коллегами предлагают косвенно ориентироваться на уровень опухолевого маркера СА 19-9, при его значении, превышающем 200 Е/мл, частота метастатического поражения забрюшинных узлов отмечена у 68 %, хотя надежным это метод, конечно, назвать нельзя [25]. Предоперационное исследование D-димера и СА 19-9 позволило достоверно предсказать как вероятность лимфогенных метастазов ( $p < 0,001$ ), так и прогноз ( $p < 0,001$ ) [37].

### Роль диагностической лапароскопии при билиарном раке

Интересные результаты по частоте метастазирования в забрюшинных ЛУ опубликовали японские авторы: при ВПХК для исключения метастазов в забрюшинных ЛУ уже во время операции предложено выполнять рутинную забрюшинную лимфаденэктомию, при том что всем пациентами предоперационно выполнялась КТ, МРТ. Тем не менее у 14 из 77 пациентов выявлены отдаленные лимфогенные метастазы,

т. е. у 18,2 % больных. Еще у шести выявлены множественные метастазы в печени, у четырех — по брюшине [38]. Аналогичная работа с интраоперационной забрюшинной лимфаденэктомией уже при внепеченочной ХК опубликована N. Nitta, частота выявления отдаленных метастазов в этой работе оказалась не столь велика — 3,9 % (n = 16 из 410 пациентов). Отметим, что ложноотрицательный результат срочного морфологического исследования отмечен у четырех пациентов, т. е. у четверти пациентов [39].

Диагностическая лапароскопия предлагается пациентам, например, в рекомендациях NCCN по лечению пациентов с билиарными опухолями. Есть сторонники рутинной лапароскопии, особенно при проксимальной локализации ХК. В исследовании J.K. Wiggers стадирующая лапароскопия выполнена большинству пациентов (n = 399 из 566) с внепеченочной ХК, 65 пациентов были признаны неоперабельными (16,3 %), чаще всего (n = 56) из-за отдаленных метастазов [40]. По мнению Bird с соавт. стадирующая лапароскопия при опухоли проксимальных отделов внепеченочных протоков является неадекватным методом для определения местной инвазии, однако лапароскопия целесообразна для исключения метастазов по брюшине — у 27,2 % больных (в 31 случае из 114) удалось избежать напрасной лапаротомии, опираясь на данные лапароскопического исследования [41].

В мета-анализе R.J. Coelen с соавт. показали, что до 25 % пациентов подвергаются напрасной лапаротомии при раке проксимальных отделов внепеченочных протоков, этого можно было бы избежать, выполнив диагностическую лапароскопию. Но авторы также ссылаются на низкую чувствительность стадирующей лапароскопии в определении нерезектабельности по любым причинам (52 %). Несколько выше она в выявлении метастазов по брюшине — 81 %. Стоит отметить, что частота выполнения диагностической лапароскопии варьировала от 6,4 % до 45,0 % от исследования к исследованию, медиана составила 24,4 %. Улучшение возможностей лучевых методов диагностики снижает необходимость этой процедуры. После 2010 г. частота выполнения лапароскопии снизилась с 24,4 % до 18,6 %, а ее роль, по мнению авторов, должна быть определена в проспективных исследованиях [42]. Кроме того, в работе A. Kato показано, что из 266 лапаротомий, выполненных пациентам с билиарными опухолями, 17 закончились пробными лапаротомиями (6,3 %). Метастазы по брюшине выявлены у 10 пациентов (3,8 %), в забрюшинных лимфатических узлах — у 6 (2,3 %). В одном случае выявлено местное распространение, не

позволившее выполнить предполагаемый объем вмешательства. То есть диагностическая лапароскопия в рутинном исполнении позволила бы выявить противопоказания к операции менее, чем у 4 % пациентов, в то время как другие 96 % получили бы лишнее инвазивное вмешательство [43]. В работе T. Nakayama причиной отказа от продолжения операции по поводу ВПХК чаще явилось обнаружение метастазов в забрюшинных лимфатических узлах (15,6 %), чем выявление метастазов по брюшине (5,2 %) [38]. Опираясь на опыт J. Li, стоит отметить невысокий уровень канцероматоза при опухоли проксимальных отделов внепеченочных желчных протоков — 6,25 % [44]. Что касается пациентов с пораженными забрюшинными ЛУ, то для их выявления необходима более сложная манипуляция — лапароскопическая забрюшинная лимфаденэктомия или даже лимфодиссекция, ее вряд ли стоит называть рутинной и широко рекомендовать всем больным - кандидатам на хирургическое лечение без веских на то причин. Кроме того, есть данные, что поражение забрюшинного лимфоколлектора не является абсолютным противопоказанием к продолжению операции при внепеченочной ХК, т. к. отдаленные результаты в случае выполнения резекции сопоставимы результатами хирургического лечения в группе больных с регионарными метастазами — медиана продолжительности жизни 33,7 мес. против 36 мес. [38]. В работе 2019 г. отмечено, что при БР внепеченочной локализации лишь при опухоли желчного пузыря есть смысл рутинно применять стадирующую лапароскопию, особенно при наличии факторов неблагоприятного прогноза (увеличение СА 19-9, снижение уровня сывороточного альбумина) [45]. По мнению D. Alvaro с соавт. при заведомо операбельном случае лапароскопия нецелесообразна [46].

### Заключение

МРТ и КТ являются стандартными лучевыми методами обследования у пациентов с билиарными опухолями, которым планируется хирургическое вмешательство. Следует учесть преимущество КТ в оценке сосудистой инвазии. МРТ предпочтительнее использовать в случаях, когда необходимо более корректно оценить внутривисцеральную распространенность и степень поражения внепеченочных желчных протоков. Возможно применение МРТ и для оценки функциональных резервов печени перед планируемой обширной резекцией. Для решения разных диагностических задач могут быть применены оба метода у одного пациента. Но даже в этом случае у 25–30 % больных БР на

операции выявляется большая распространенность, не позволяющая выполнить намеченный объем вмешательства. Для исключения отдаленных метастазов может быть применена ПЭТ/КТ в качестве неинвазивного метода обследования, диагностическая лапароскопия позволяет выявить метастазы по брюшине. Последний метод также может быть применен для оценки локальной и регионарной распространенности. Стоит отметить, что применение двух последних методов, диагностической лапароскопии и ПЭТ/КТ, без веских на то оснований не нашло широкого применения, а безопасность и польза их рутинного использования у пациентов с локализованными билиарными опухолями должны быть изучены в проспективных исследованиях.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки.

#### Funding

The study was performed without external funding.

#### Участие авторов

Поляков А.Н. — основная концепция, написание исходного текста, научное руководство;

Романова К.А. — доработка текста, развитие методологии;

Умирзиков А.Ш. — развитие методологии;

Сагайдак И.В. — научное руководство;

Егенов О.А. — итоговые выводы;

Тулин П.Е. — научное руководство.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

#### Authors' contributions

Polyakov A.N. — core concept, source code writing, scientific leadership;

Romanova X.A. — text editing, methodology development;

Umirzokov A.Sh. — methodology development;

Sagaydak I.V. — scientific leadership;

Egenov O.A. — final conclusions;

Tulin P.E. — scientific leadership.

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

- Gerber T.S., Müller L., Bartsch F., et al. Integrative analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma subtypes for improved patient stratification: clinical, pathological, and radiological considerations. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(13): 3156.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14133156>.
- Nagino M., Hirano S., Yoshitomi H., et al. Clinical practice guidelines for the management of biliary tract cancers 2019: The 3rd English edition. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2021; 28(1): 26-54.-DOI: <https://doi.org/10.1002/jhbp.870>.
- Feo C.F., Ginesu G.C., Fancellu A., et al. Current management of incidental gallbladder cancer: A review. *Int J Surg*. 2022; 98: 106234.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2022.106234>.
- Miura F., Sano K., Amano H., et al. Is it possible to define early distal cholangiocarcinoma? *Langenbecks Arch Surg*. 2016; 401(1): 25-32.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00423-015-1351-6>.
- Lu J., Li B., Li F.Y., et al. Long-term outcome and prognostic factors of intrahepatic cholangiocarcinoma involving the hepatic hilus versus hilar cholangiocarcinoma after curative-intent resection: Should they be recognized as perihilar cholangiocarcinoma or differentiated? *Eur J Surg Oncol*. 2019; 45(11): 2173-2179.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.06.014>.
- Baheti A.D., Tirumani S.H., Shinagare A.B., et al. Correlation of CT patterns of primary intrahepatic cholangiocarcinoma at the time of presentation with the metastatic spread and clinical outcomes: retrospective study of 92 patients. *Abdom Imaging*. 2014; 39(6): 1193-201.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00261-014-0167-0>.
- Fukami Y., Ebata T., Yokoyama Y., et al. Diagnostic ability of MDCT to assess right hepatic artery invasion by perihilar cholangiocarcinoma with left-sided predominance. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012; 19(2): 179-86.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00534-011-0413-6>.
- Sugiura T., Nishio H., Nagino M., et al. Value of multidetector-row computed tomography in diagnosis of portal vein invasion by perihilar cholangiocarcinoma. *World J Surg*. 2008; 32(7): 1478-84.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00268-008-9547-3>.
- Nagino M. Fifty-year history of biliary surgery. *Ann Gastroenterol Surg*. 2019; 3(6): 598-605.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ags3.12289>.
- Ruys A.T., van Beem B.E., Engelbrecht M.R., et al. Radiological staging in patients with hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol*. 2012; 85(1017): 1255-62.-DOI: <https://doi.org/10.1259/bjr/88405305>.
- Sugiura T., Uesaka K., Okamura Y., et al. Major hepatectomy with combined vascular resection for perihilar cholangiocarcinoma. *BJS Open*. 2021; 5(4): zrab064.-DOI: <https://doi.org/10.1093/bjsopen/zrab064>.
- Valls C., Ruiz S., Martinez L., et al. Radiological diagnosis and staging of hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol*. 2013; 5(7): 115-26.-DOI: <https://doi.org/10.4251/wjgo.v5.i7.115>.
- Mansour J.C., Aloia T.A., Crane C.H., et al. Hilar cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)*. 2015; 17(8): 691-9.-DOI: <https://doi.org/10.1111/hpb.12450>.
- Kim Y.Y., Yeom S.K., Shin H., et al. Clinical staging of mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma: computed tomography versus magnetic resonance imaging. *Hepatol Commun*. 2021; 5(12): 2009-2018.-DOI: <https://doi.org/10.1002/hep4.1774>.
- Ihaveri K.S., Hosseini-Nik H. MRI of cholangiocarcinoma. *J Magn Reson Imaging*. 2015; 42(5): 1165-79.-DOI: <https://doi.org/10.1002/jmri.24810>.
- Sutton T.L., Billingsley K.G., Walker B.S., et al. Detection of tumor multifocality in resectable intrahepatic cholangiocarcinoma: Defining the optimal pre-operative imaging modality. *J Gastrointest Surg*. 2021; 25(9): 2250-2257.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11605-021-04911-8>.

17. Шориков М.А., Сергеева О.Н., Кашкадаева А.В., и др. Функциональная оценка печени у пациентов с заболеваниями желчных протоков с помощью гадооксевой кислоты по сравнению с «золотым стандартом» – гепатобилисцинтиграфией. Вестник рентгенологии и радиологии. 2019; 100(4): 200-208.-DOI: <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-4-200-208>. [Shorikov M.A., Sergeeva O.N., Kashkadaeva A.V., et al. Liver functional evaluation using gadoteric acid versus the gold standard hepatobiliary scintigraphy in patients with bile duct diseases. Journal of Radiology and Nuclear Medicine. 2019; 100(4): 200-208.-DOI: <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-4-200-208>. (In Rus)].
18. Zhou Q., Dong G., Zhu Q., et al. Modification and comparison of CT criteria in the preoperative assessment of hepatic arterial invasion by hilar cholangiocarcinoma. *Abdom Radiol (NY)*. 2021; 46(5): 1922-1930.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02849-0>.
19. Yoh T., Cauchy F., Le Roy B., et al. Prognostic value of lymphadenectomy for long-term outcomes in node-negative intrahepatic cholangiocarcinoma: A multicenter study. *Surgery*. 2019; 166(6): 975-982.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.06.025>.
20. Suarez-Munoz M.A., Fernandez-Aguilar J.L., Sanchez-Perez B., et al. *World J Gastrointest Oncol*. 2013; 5(7): 132.-DOI: <https://doi.org/10.4251/wjgo.v5.i7.132>.
21. Ruys A.T., Kate F.J., Busch O.R., et al. Metastatic lymph nodes in hilar cholangiocarcinoma: does size matter? *HPB*. 2011; 13(12): 881-6.-DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2011.00389.x>.
22. Ma K.W., Cheung T.T., She W.H., et al. Diagnostic and prognostic role of 18-FDG PET/CT in the management of resectable biliary tract cancer. *World J Surg*. 2018; 42(3): 823-834.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00268-017-4192-3>.
23. Lee E.J., Chang S.H., Lee T.Y., et al. Prognostic value of FDG-PET/CT total lesion glycolysis for patients with resectable distal bile duct adenocarcinoma. *Anticancer Res*. 2015; 35(12): 6985-91.
24. Huang X., Yang J., Li J., Xiong Y. Comparison of magnetic resonance imaging and 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the diagnostic accuracy of staging in patients with cholangiocarcinoma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(35): e20932.-DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020932>.
25. Adachi T., Eguchi S., Beppu T., et al. Prognostic impact of preoperative lymph node enlargement in intrahepatic cholangiocarcinoma: A multi-institutional study by the kyushu study group of liver surgery. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22(7): 2269-78.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4239-8>.
26. Lin Y., Chong H., Song G., et al. The influence of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography on the N- and M-staging and subsequent clinical management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2022; 11(5): 684-695.-DOI: <https://doi.org/10.21037/hbsn-21-25>.
27. Kim J.Y., Kim M.H., Lee T.Y., et al. Clinical role of 18F-FDG PET-CT in suspected and potentially operable cholangiocarcinoma: a prospective study compared with conventional imaging. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103(5): 1145-51.-DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01710.x>.
28. Lamarca A., Barriuso J., Chander A., et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18FDG-PET) for patients with biliary tract cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019; 71(1): 115-129.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.01.038>.
29. Долгушин М.Б., Михайлов А.И., Гордеев С.С. Роль ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой в выявлении прогрессирующего колоректального рака у асимптоматических пациентов с повышенным уровнем раково-эмбрионального антигена (обзор литературы). *Тазовая хирургия и онкология*. 2019; 9(2): 11-15.-DOI: <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2019-9-2-11-15>. [Dolgushin M.B., Mikhaylov A.I., Gordееv S.S. The role of PET/CT with 18F-fluorodeoxyglucose in detecting the progression of colorectal cancer in asymptomatic patients with elevated level of carcinoembryonic antigen (literature review). *Pelvic Surgery and Oncology*. 2019; 9(2): 11-15.-DOI: <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2019-9-2-11-15>. (In Rus)].
30. Pang L., Bo X., Wang J., et al. Role of dual-time point 18F-FDG PET/CT imaging in the primary diagnosis and staging of hilar cholangiocarcinoma. *Abdom Radiol (NY)*. 2021; 46(9): 4138-4147.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00261-021-03071-2>.
31. Pang L., Mao W., Zhang Y., et al. Comparison of 18F-FDG PET/MR and PET/CT for pretreatment TNM staging of hilar cholangiocarcinoma. *Abdom Radiol (NY)*. 2023.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00261-023-03925-x>.
32. Pabst K.M., Trajkovic-Arsic M., Cheung P.F.Y., et al. Superior tumor detection for 68Ga-FAPI-46 versus 18F-FDG PET/CT and conventional CT in patients with cholangiocarcinoma. *J Nucl Med*. 2023; 64(7): 1049-1055.-DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.122.265215>.
33. Vogel A., Bridgewater J., Edeline J., et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023; 34(2): 127-40.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.506>.
34. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: [easloffice@easloffice.eu](mailto:easloffice@easloffice.eu); European Alvaro Alvaro D., Gores G.J., Walicki J., et al. EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2023; 79(1): 181-208.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.010>.
35. Rhee H., Choi S.H., Park J.H., et al. Preoperative magnetic resonance imaging-based prognostic model for mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *Liver Int*. 2022; 42(4): 930-941.-DOI: <https://doi.org/10.1111/liv.15196>.
36. van Vugt J.L.A., Gaspersz M.P., Ceelen R.J.S., et al. The prognostic value of portal vein and hepatic artery involvement in patients with perihilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2018; 20(1): 83-92.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.08.025>.
37. Chen Q., Zheng Y., Zhao H., et al. The combination of preoperative D-dimer and CA19-9 predicts lymph node metastasis and survival in intrahepatic cholangiocarcinoma patients after curative resection. *Ann Transl Med*. 2020; 8(5): 192.-DOI: <https://doi.org/10.21037/atm.2020.01.72>.
38. Nakayama T., Tsuchikawa T., Shichinohe T., et al. Pathological confirmation of para-aortic lymph node status as a potential criterion for the selection of intrahepatic cholangiocarcinoma patients for radical resection with regional lymph node dissection. *World J Surg*. 2014; 38(7): 1763-8.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00268-013-2433-7>.
39. Nitta N., Ohgi K., Sugiura T., et al. Prognostic impact of paraaortic lymph node metastasis in extrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg*. 2021; 45(2): 581-589.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00268-020-05834-2>.
40. Wiggers J.K., Groot Koerkamp B., van Klaveren D., et al. Preoperative risk score to predict occult metastatic or locally advanced disease in patients with resectable perihilar cholangiocarcinoma on imaging. *J Am Coll Surg*.

- 2018; 227(2): 238-246.e2.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2018.03.041>.
41. Bird N., Elmasry M., Jones R., et al. Role of staging laparoscopy in the stratification of patients with perihilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg.* 2017; 104(4): 418-425.-DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.10399>.
  42. Coelen R.J., Ruys A.T., Besselink M.G., et al. Diagnostic accuracy of staging laparoscopy for detecting metastasized or locally advanced perihilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2016; 30(10): 4163-73.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-016-4788-y>.
  43. Kato A., Shimizu H., Ohtsuka M., et al. Surgical resection after downsizing chemotherapy for initially unresectable locally advanced biliary tract cancer: a retrospective single-center study. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20(1): 318-24.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2312-8>.
  44. Li J., Xiong Y., Yang G., et al. Complete laparoscopic radical resection of hilar cholangiocarcinoma: technical aspects and long-term results from a single center. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2021; 16(1): 62-75.-DOI: <https://doi.org/10.5114/wiitm.2020.97363>.
  45. Davidson J.T. 4th, Jin L.X., Krasnick B., et al. Staging laparoscopy among three subtypes of extra-hepatic biliary malignancy: a 15-year experience from 10 institutions. *J Surg Oncol.* 2019; 119(3): 288-294.-DOI: <https://doi.org/10.1002/jso.25323>.
  46. Alvaro D., Hassan C., Cardinale V., et al. Italian clinical practice guidelines on cholangiocarcinoma – Part II: treatment. *Dig Liver Dis.* 2020; 52: 1430-1442.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.08.030>.

Поступила в редакцию 26.05.2023

Прошла рецензирование 03.09.2023

Принята в печать 19.10.2023

Received 26.05.2023

Reviewed 03.09.2023

Accepted for publication 19.10.2023

### Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Поляков Александр Николаевич / Polyakov Alexander N. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5348-5011>, SPIN-код: 9924-0256.

Романова Ксения Александровна / Romanova Ksenia A. / ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8938-3313>, SPIN-код: 3084-582.

Котельников Алексей Геннадьевич / Kotelnikov Alexey G. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2811-0549>.

Умирзоков Анваржон Шавкатович / Umirzokov Anvarjon Sh. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9126-3153>.

Сагайдак Игорь Всеволодович / Sagaydak Igor V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7659-3365>.

Егенов Омар Алиевич / Egenov Omar A. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8681-7905>, SPIN-код: 4178-5398.

Тулин Павел Евгеньевич / Tulin Pavel E. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7226-5129>, SPIN-код: 6978-1315.





© М.А. Осипов

## Противоопухолевая терапия в поздних линиях у больных метастатическим раком толстой кишки

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© М.А. Osipov

## Late-Line Antitumor Treatment for Metastatic Colorectal Cancer

SBHI Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, the Russian Federation

**Введение.** Колоректальный рак (КРР) занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости. Лечение метастатического колоректального рака (мКРР) в 1-й и 2-й линиях достоверно улучшает общую выживаемость (ОВ). Проблема выбора терапии в поздних линиях заключается прежде всего в том, что предлеченным больным необходимо подобрать терапию, которая при управляемой токсичности сможет быть эффективной и улучшить показатели выживаемости. Цель — анализ данных литературы о современных методах лекарственного лечения мКРР в поздних линиях с учетом персонализации лечения в зависимости от молекулярно-генетических характеристик опухоли и факторов, влияющих на отдаленные результаты лечения.

**Результаты.** В обзоре систематизированы данные литературы о вариантах терапии мКРР в 3-й и последующих линиях, сделан акцент на персонализацию лечения в зависимости от различных факторов.

**Выводы.** Большинству больных мКРР в 3-й линии показана терапия трифлуридин/типирацилом в сочетании с бевацизумабом, вне зависимости от статуса мутации KRAS. Монотерапия регорафенибом или трифлуридином/типирацилом обладает меньшей эффективностью, в особенности при наличии неблагоприятных факторов, таких как время от диагноза метастатической болезни менее 18 месяцев, большая опухолевая масса и наличие метастазов в печени. При наличии мутации BRAF или гиперэкспрессии HER2 целесообразен более прецизионный подход с использованием таргетной терапии — анти BRAF и MEK ингибиторов в сочетании с EGFR терапией, а также комбинация трастузумаба с пертузумабом соответственно. Иммунотерапия также может быть использована у больных, ранее ее не получавших с опухолями, ассоциированными с микросателлитной нестабильностью.

**Ключевые слова:** обзор; метастатический колоректальный рак; регорафениб; трифлуридин/типирацил; фруквинтиниб; анти HER2 терапия; иммунотерапия; BRAF

**Для цитирования:** Осипов М.А. Противоопухолевая терапия в поздних линиях у больных метастатическим раком толстой кишки. *Вопросы онкологии.* 2024; 70(1): 35–47.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-35-47

**Introduction.** Colorectal cancer (CRC) holds one of the leading positions in the structure of oncological diseases. Treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) in the first and second-lines significantly improves overall survival (OS). The main problem of selecting therapy in later lines is to find an effective, improving survival rates treatment with manageable toxicity for pretreated patients.

**Aim.** To analyze the literature data on modern methods of drug treatment for mCRC in later lines, considering personalization of therapy based on molecular genetic characteristics of the tumor and factors influencing long-term treatment outcomes.

**Results.** The literature review systematizes the data on therapy options for mCRC in the third and subsequent lines, focusing on personalized treatment based on various factors.

**Conclusion.** Most patients with mCRC in the third-line of treatment are recommended to receive trifluridine/tipiracil in combination with bevacizumab, regardless of the KRAS mutation status. Regorafenib or trifluridine/tipiracil monotherapy has lower efficacy, particularly when adverse factors are present, such as less than 18 months since the first diagnosis of metastasis, large tumor mass and liver metastases. If BRAF mutation or HER2 overexpression are present, it is advisable to take a more precise approach and use targeted therapy, such as anti-BRAF and MEK inhibitors combined with EGFR therapy, and a combination therapy of trastuzumab with pertuzumab. Immunotherapy can also be used in previously untreated patients with MSI tumors.

**Keywords:** review; metastatic colorectal cancer; regorafenib; trifluridine/tipiracil; fruquintinib; anti-HER2 therapy; immunotherapy; BRAF

**For citation:** Osipov M.A. Late-Line Antitumor Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024; 70(1): 35–47. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-35-47

✉ Контакты: Осипов Михаил Анатольевич, osipovmixail@mail.ru

## Введение

Колоректальный рак (КРР) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний в мире. Согласно базе данных GLOBOCAN Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболеваемость КРР находится на третьем месте среди мужского населения и на втором месте среди женского [1]. Практически в половине случаев КРР выявляется на поздних стадиях: в России рак прямой и ободочной кишки в 2019 г. на III–IV стадиях был выявлен в 46,9 % и 48,7 % случаев соответственно [2]. За последние годы наблюдается статистически значимая тенденция в увеличении медианы общей выживаемости (ОВ) больных метастатическим колоректальным раком (мКРР). В M.D. Anderson Cancer Center были проанализированы данные лечения 1 420 больных мКРР, получавших терапию в рамках только реальной клинической практики с 2004 по 2019 гг. Статистически значимые различия наблюдались в ОВ: 5-летняя ОВ увеличилась на 15,7 % у больных, диагноз у которых был установлен с 2013–2015 гг. по сравнению с пациентами, которые заболели в 2004–2006 гг. При многофакторном анализе было показано, что использование 3-й линии лекарственного лечения — регорафениб или трифлуридин/типирацил — применение иммунотерапии и циторедуктивные вмешательства на печени ассоциировались с лучшей выживаемостью [3]. Вместе с тем выбор опций лекарственного лечения мКРР после прогрессирования на фоне 2-х линий представляет собой сложную задачу. Это связано прежде всего с тем, что уже использован весь арсенал самых эффективных цитостатиков и таргетных агентов (окалиплатин, фторпиримидины, иринотекан, анти-EGFR препараты, а также анти-VEGF терапия). Более того далеко не все больные получают лечение в поздних линиях: в исследовании канадских авторов при анализе данных одного центра было обнаружено, что из 200 больных 3-ю линию при мКРР получили 30 %, а 4-ю линию — всего 15 % больных [4]. В 3-й и последующих линиях лекарственного лечения мКРР в настоящее время в арсенале медицинского онколога есть такие препараты как регорафениб, трифлуридин/типирацил. Иммунотерапия в отдельных случаях также может быть рассмотрена как опция у больных с MSI опухолями и не получивших ее ранее. При мутациях BRAF возможно назначение ингибиторов BRAF и MEK в сочетании с анти EGFR препаратами. Анти HER2 терапия может назначаться у пациентов с выявленной гиперэкспрессией HER2 neu. Также, помимо исследований эффективности при

мКРР новых молекул, изучаются комбинации уже зарегистрированных препаратов и эффективность реинтродукции ранее назначенных режимов.

## Материалы и методы

Поиск был осуществлен с использованием медицинских баз данных: PUBMED, Medline, EMBASE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, Global Health, Cyber Leninka, РИНЦ, базы данных клинических исследований ClinicalTrials.gov., в период с июня по август 2023 г. Публикации включались согласно критериям приемлемости: рандомизированные клинические исследования, мета-анализы и данные наблюдательных исследований, а также материалы конференций ESMO и ASCO. Был использован подход GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) для формулирования вопросов в формате PICO (Patient, Intervention, Comparator, and Outcome — пациент, вмешательство, компаратор и результат) и обобщения фактических данных.

## Регорафениб

Регорафениб является наиболее часто используемым препаратом при прогрессировании после 2-х линий лекарственного лечения мКРР. Проведено большое количество клинических исследований по оценке эффективности данного препарата. Во всех из них было показано увеличение медианы ОВ по сравнению с плацебо и наилучшей поддерживающей терапией [5–10, 14]. Результаты исследований суммированы в табл. 1. Наиболее обнадеживающие результаты по ОВ при применении регорафениба по сравнению с плацебо и наилучшей поддерживающей терапией были получены в исследовании CONCUR (n = 204; 136 и 68), которое проводилось в странах Азии и имело схожий дизайн с исследованием CORRECT. Медиана ОВ составила 8,8 мес. по сравнению с 6,3 мес. (OR = 0,550) [7]. Были проведены попытки анализа и выделения того пула больных, которым данный препарат принесет наибольшую пользу. В одной из таких работ — ретроспективном анализе опыта применения регорафениба — у 123 больных было выявлено, что лучше отвечают на терапию те больные, у которых на момент начала лечения высокий статус по шкале ECOG, метастатическое поражение только легочной ткани и время от начала лечения метастатической болезни более 18 мес. Медиана ОВ в этой группе составила 18,7 мес. по сравнению с 7,9 мес. в общей группе. В тоже время при NGS тестировании не было выявлено маркеров — предикторов

лучшего или худшего ответа на терапию регорафенибом, за исключением 3-х больных с наличием амплификации гена HER2 пец, которые быстрее других получили прогрессию на терапии, в то время как амплификация *GAS6* и *SMAD4* мутация были выявлены у двоих больных, которые дольше всех отвечали на терапию регорафенибом — до 33 курсов [12]. Что касается *KRAS* мутации, то влияние ее наличия на результаты терапии регорафенибом противоречивы. С одной стороны, при анализе данных о 654 больных в исследовании REBECCA, получавших регорафениб, ретроспективно было выявлено негативное влияние *KRAS* на ОВ наряду с уже известными факторами (низкий соматический статус, короткое время от постановки диагноза мКРР до начала приема регорафениба, изначально сниженная доза регорафениба, более 3-х метастатических очагов, наличие метастазов в печени). Тем не менее прогностически наличие мутации *KRAS* было менее значимым, чем другие перечисленные факторы (каждому фактору было присвоено определенное количество баллов) [9]. С другой стороны, в одной из последних работ было показано, что статус *KRAS* не является предиктором отсутствия ответа на терапию регорафенибом — были проанализированы результаты лечения 324 больных [13]. В исследованиях CONSIGN и RECORA при подгрупповом анализе также не было выявлено различий в ВПБ и ОВ в зависимости от *KRAS* мутации [8, 14]. При левосторонних опухолях у больных на регорафенибе ( $n = 135$ ) наблюдается более длительная ВПБ по сравнению с больными, у которых были опухоли толстой кишки с правосторонней локализацией — 2,6 мес. и 1,9 мес. соответственно,  $p = 0,04$ , тем не менее данный анализ носил ретроспективный характер и не были указаны данные по ОВ [15]. Согласно данным исследования CORRELATE, нежелательные явления (НЯ) 3–4 степени по СТСАЕ, связанные с терапией, встречались у 35 % больных. Наиболее частыми НЯ 3–4 степени по СТСАЕ были утомляемость (9 %), ладонно-подошвенный синдром (7 %) и гипертония (6 %). Связанные с препаратом фатальные НЯ 5 степени, были зарегистрированы у 1 % больных, а редукция дозы в связи с НЯ потребовалась 24 % больных [6]. Терапия регорафениб может быть эффективной опцией с приемлемой токсичностью в поздних линиях лечения мКРР, однако перед назначением этого препарата целесообразно оценить общесоматический статус пациента, локализацию метастазов, количество метастатических очагов и время от даты постановки диагноза мКРР. Принимать же во внимание наличие или отсутствие мутации *KRAS* и локализацию первичной опухоли не следует,

учитывая, с одной стороны, неоднозначность полученных в разных исследованиях данных на этот счет, с другой стороны, ретроспективный их характер.

### Фруквинтиниб

Фруквинтиниб представляет собой высоко-селективный пероральный ингибитор тирозинкиназ (ИТК) VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3. Клинические данные об этом препарате появились после публикации результатов рандомизированного исследования FRESCO-1, куда включались больные мКРР ( $n = 416$ ), получившие 3 и более линии лекарственного лечения, данная терапия сравнивалась с плацебо, стратификация проводилась по наличию анти VEGF терапии ранее и статусу *KRAS*, никто из больных не получал ранее регорафениб, включались лишь пациенты азиатской популяции. Медиана ОВ была статистически значимо больше у больных, получавших фруквинтиниб по сравнению с плацебо и составила 9,3 мес. по сравнению с 6,6 мес. [16]. В исследовании 3 фазы FRESCO-2 (NCT04322539) больные ( $n = 691$ ) также рандомизировались на 2 группы 2:1 — фруквинтиниб в сочетании с наилучшей поддерживающей терапией и плацебо в сочетании с наилучшей поддерживающей терапией. В отличие от исследования FRESCO-1 включались пациенты не только азиатской популяции, а также 50 % пациентов ранее получали регорафениб и 100 % — антиангиогенную терапию. Первичная конечная точка в данном исследовании — ОВ. Медиана наблюдения — 11,2 мес. Медиана ОВ в группе препарата ( $n = 461$ ) составила 7,4 мес. и 4,8 мес. в группе плацебо, медиана ВПБ в группе фруквинтиниба — 3,7 мес. (95 % ДИ, 3,5–3,8) по сравнению с 1,8 мес. в группе плацебо. Следует также отдельно отметить тот факт, что при анализе было выявлено преимущество у больных, получавших ранее как регорафениб, так и FTD/ТPI. Нежелательные явления 3 степени, связанные с терапией, зарегистрированы у 164 (36 %) больных в группе фруквинтиниба и у 26 (11,3 %) в группе плацебо. Наиболее частым НЯ была гипертония (14 %), слабость (12 %) и ладонно-подошвенный синдром (6 %). Редукция дозы понадобилась 110 больным в группе фруквинтиниба (24,1 %) и 9 больным в группе плацебо (3,9 %), тем не менее полная отмена терапии в группах была сопоставима 20,4 % и 21,1 % соответственно. [17]. Учитывая результаты исследований, данный препарат после регистрации вполне может стать новым стандартным лечением в 4-й линии мКРР ввиду более благоприятного профиля токсичности по сравнению с регорафенибом.

### Трифлуридин/типирацил

Трифлуридин/типирацил (FTD/TPI, TAS-102) представляет собой соединение аналога тимидина – трифлуридина (FTD) и ингибитора тимидинфосфорилазы типирацила гидрохлорида (TPI) [18]. В настоящее время он уже наряду с регорафенибом является стандартом 3-й линии лекарственного лечения мКРР. Было проведено 3 наиболее крупных исследования по оценке эффективности и безопасности этого препарата по сравнению с плацебо, все они оказались положительными по первичной конечной точке ОВ. Основные особенности и результаты данных исследований приведены в табл. 1 [19–21]. Согласно данным одного из этих исследований, RECURSE, НЯ 3–4 степени зарегистрированы у 69 % больных. Наиболее частыми из них были нейтропения (38 %), анемия (18 %) и гипербилирубинемия (9 %). НЯ привели к редукации дозы у 14 % и прекращению терапии у 4 % больных [21]. На ESMO 2020 были доложены результаты поданализа терапии FTD/TPI в исследовании RECURSE: больные ретроспективно были поделены на 3 группы: с хорошими прогностическими характеристиками (GPC:1–2 метастатических очага и временем от диагноза метастатической болезни более 18 мес.,  $n = 386$ ), плохими прогностическими характеристиками (PPC, 3 и более метастатических очагов и/или менее 18 мес. от диагноза метастатической болезни,  $n = 414$ ); наилучшими респондерами на терапию были пациенты с небольшой опухолевой массой, временем более 18 мес. от дебюта метастатической болезни и отсутствием метастазов в печени (BPS,  $n = 153$ ). В данной группе больных медиана ВВП составила 5,4 мес. по сравнению с 1,9 мес., медиана ОВ — 16,4 мес. по сравнению с 8,6 мес. на плацебо, в то время как в ИТТ группе медиана ВВП составила 2,0 мес. против 1,7 мес. и медиана ОВ — 7,2 против 5,2 мес. [22]. В более позднем исследовании, опубликованном в 2023, обнаружено, что наличие мутации KRAS G12 является неблагоприятным фактором при терапии трифлуридин/типирацил и сказывается на ОВ. В первой части этой работы были проанализированы данные о 960 больных мКРР, получавших FTD/TPI в Италии и Великобритании в рутинной клинической практике. Было выявлено, что при наличии мутации KRAS G12 ОВ при лечении FTD/TPI статистически более низкая; ОВ больных KRAS G12 была меньше в сравнении с больными, у которых была обнаружена KRAS G13 мутация. Во второй части были изучены данные клинического исследования RECURSE ( $n = 800$ ). Как было сказано выше, влияние наличия KRAS мутации уже было оценено в рамках этого исследования,

но не был проведен кодон-специфичный анализ. При проведении кодон-специфичного анализа было установлено, что в группе FTD/TPI при наличии KRAS G12 мутации ( $n = 279$ ) не было получено увеличения ОВ по сравнению с плацебо (6,4 и 5,8 мес. соответственно, ОР = 0,97; 95 % ДИ 0,73–1,20;  $p = 0,85$ ). Напротив, при выявлении KRAS G13 мутации ( $n = 60$ ) было выявлено статистически значимое увеличение ОВ в группе FTD/TPI (8,7 и 2,9 мес. соответственно, ОР = 0,29; 95 % ДИ 0,15–0,55,  $p < 0,001$ ) [23]. Следует подчеркнуть, что мутация в 13 кодоне встречается реже, чем в 12 кодоне, по литературным данным в 14–29 % случаев [24]. Позднее результаты исследований RECURSE (NCT01607957), TERRA (NCT01955837) и J003 (JapicCTI-090881) были включены в метаанализ — всего 1 357 больных, из которых у 478 была обнаружена KRAS мутация в 12 кодоне и у 130 KRAS — мутация в 13 кодоне. По результатам проведенного метаанализа, было выявлено, что терапия FTD/TPI улучшает показатели ОВ по сравнению с плацебо, несмотря на наличие мутации KRAS в 12 (ОР, 0,77 (95 % ДИ: 0,64–0,91,  $p = 0,0026$ ) и 13 кодонах [25]. На ASCO 2023 были представлены результаты применения FTD/TPI в сочетании с бевацизумабом в 3-й линии лечения мКРР. В международное исследование 3-й фазы SUNLIGHT включались пациенты, получившие не более 2-х линий лечения мКРР ( $n = 492$ ). Медиана ВВП при добавлении бевацизумаба была больше на 3,2 мес., чем при монотерапии FTD/TPI (5,6 мес. против 2,4 мес.), а медиана ОВ составила 10,8 мес. против 7,5 мес. Наиболее частым побочным эффектом в обеих группах терапии были нейтропения, тошнота и анемия. У больных, получавших ранее бевацизумаб, также был отмечен клинический эффект от комбинации FTD/TPI и бевацизумаба уже в третьей линии. Около 70 % пациентов в исследовании имели RAS мутации в опухоли, при этом кодонспецифичного анализа не было [26]. Данные по токсичности указаны в табл. 3. Таким образом, трифлуридин/типирацил является эффективным препаратом и обладает управляемым профилем токсичности, комбинация же его с бевацизумабом приводит к еще более обнадеживающим результатам лечения в 3-й линии мКРР. Что касается влияния наличия мутации KRAS на результаты терапии, то, на наш взгляд, эта тема бесспорно заслуживает внимания, особенно в контексте кодон-специфического анализа мутаций, однако требует дальнейшего изучения в рамках проспективных клинических исследований. В настоящее время наличие мутации KRAS не должно являться противопоказанием для назначения трифлуридин/типирацил как в монотерапии, так и в сочетании с бевацизумабом.

Таблица 1. Результаты исследований по эффективности терапии регорафениб, трифлуридин/типирацил +/- бевацизумаб, фруквингиниб

Название Исследования	Проспективное рандомизированное	n	Возраст, медиана	Популяция	Медиана ОВ, мес.	Медиана ВВП, мес.	Таргетная анти VEGF до	Таргетная анти EGFR до	<18 мес. От диагноза метастатической болезни	ECOG $\geq$ 2	KRAS Мутация	Влияние KRAS на ОВ	Ссылка
Трифлуридин/типирацил +/- бевацизумаб													
J003	да	139	63	Азия	9 /6,6 ОР 0,56,	2/1	78 %	63 %	Нет данных	3%	45 %	нет	[19]
TERRA	да	406	58	Азия	7,8 /7,1 ОР 0,79	2 /1,8 ОР: 0,43;	100 %	100 %	Нет данных	Нет данных	37 %	нет	[20]
RECOURSE	да	800	63	Европа, США, Азия	7,2 /5,2 ОР 0,68	2/1,7	45 %	45 %	21 %	0	51 %	нет	[21]
SUNLIGHT	да	492	62	Европа, США	10,8/7,5 ОР 0,61	5,6/2,4 ОР 0,44	72,4 %	94,4 %	42,3 %	0	70 %	нет	[26]
Регорафениб													
CORRECT	да	505	61	США, Австралия, Европа, Азия	6,4 ОР 0,77	1,9 ОР: 0,49;	80 %	43 %	18 %	0	54 %	нет	[5]
CORRELATE	нет	1037	65	Европа, Азия, Латинская Америка	7,7	2,9	86 %	39 %	30 %	6%	56 %	Не оценено	[6]
CONCUR	да	136	57,5	Азия	8,8 ОР 0,550	3,2 ОР 0,311	42 %	43 %	39 %	0	34 %	нет	[7]
CONSIGN	нет	2864	62	Европа, США, Австралия	Не оценено	2,7	96 %	Нет данных	18 %	0	51 %	Не Оценено	[8]
REBECCA	нет	654	64	Франция	5,6	2,7	92 %	97 %	20,6 %	10,6%	53,2 %	да	[9]
RECORA	нет	458	67	Германия	5,6	3,2	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	нет	[14]
Japan PMS	нет	787	65	Япония	7,0	-	91 %	62,3 %	Нет данных	8,3%	45,4 %	нет	[10]
Фруквингиниб													
FRESCO-1	да	416	55	Азия	9,3 /6,6 ОР 0,65	3,7 /1,8 ОР 0, 626	30 %	14,2 %	41,3 %	0	43,5 %	да	[16]
FRESCO-2	да	691	64	Европа, США, Азия	7,4 /4,8 ОР 0,662	3,7 /1,8 ОР 0, 321	96 %	39 %	8 %	0	63 %	нет	[17]

Таблица 2. Результаты исследований по эффективности терапии в поздних линиях лечения мКРР при наличии гиперэкспрессии HER2, мутации BRAF и MSI

Название	Фаза	Первичная конечная точка	Число больных	Медиана возраста	Анти EGFR до	Анти VEGF до	Линия	Esog 2	ЧОО	МОВ, месяцы	мВПБ, месяца	Ссылка
Анти HER 2 терапия												
HERACLES-A (трастузумаб+лапатиниб)	2	ЧОО	32	62	100 %	74 %	>4	0	28 %	10	4,7	[29] [30]
HERACLES – B (пертузумаб+TDM1)	2	ЧОО	30	60	87%	83%	>3	0	9,7 %	-	4,8	[31]
MuPathway (трастузумаб+пертузумаб)	2	ЧОО	57	55	56%	Нет данных	>4	2 %	32%	11,5 14 (KRASwt)	2,9 5,3 (KRASwt)	[33] [34]
TAPUR (трастузумаб+пертузумаб)	2	ЧОО	28				>3	0	25%	60 нед	17,2 нед	[32]
TRUMPН (трастузумаб+пертузумаб)	2	ЧОО	19	Нет данных	Нет данных	Нет данных	>3	Нет данных	30%	Нет дан-ных	4-	[35]
DSTINY-CRC01(трастузумаб+дурруктекан)	2	ЧОО	53	57	100 %	75,5 %	>4	0	45,3%	15,5	6,9	[36]
DSTINY-CRC02(трастузумаб+дурруктекан)	2	ЧОО	80	Нет данных	Нет данных	Нет данных	>3	0	37,8%	Нет дан-ных	5,8	[37]
MOUNTAINEER когорта A+B (трастузумаб+тукагиниб)	2	ЧОО	84	56	Нет данных	Нет данных	>3	3,6 %	38,1 %	24,1	8,2	[38]
HER2-FUSCC-G(трастузумаб+пирогиниб)	2	ЧОО	16	Нет данных	Нет данных	Нет данных	3	Нет данных	50 %	16,8	7,53	[39]
Терапия при мутации BRAF												
Энкорafenиб+цетуксимаб	3	ОВ	220	61	Нет данных	Нет данных	2-3	2%	20 %	9,3	4,2	[43]
Энкорafenиб +цетуксимаб+аллелисиб	1/2	БРВ	52		Нет данных	Нет данных			27 %	15,2	5,4	[44]
Вемурафениб+панитумумаб	1	ЧОО	15	62	Нет данных	Нет данных	1-3	0	13 %	7,6	3,2	[45]
Вемурафениб+принотекан+цетуксимаб	2	БРВ	49	59,7	Нет данных	Нет данных	1-3	0	17 %	9,6	4,2	[46]
Дабрафениб+панитумумаб	1	Безопасность	20	57	5 %	Нет данных	1-3	0	10 %	13,2	3,5	[47]
Дабрафениб+панитумумаб+траметиниб	1	Безопасность	91	58	14 %	Нет данных	1-4	0	21 %	9,1	4,2	[47]
Иммунотерапия при MSI												
Checkmate 142 ниволумаб	2	ЧОО	74	52,5	42 %	77 %	1-4	0	34%	Не достигнута	6,6	[49]
Checkmate 142 Ниволумаб+ипилимумаб	2	ЧОО	119	58	29 %	57 %	1-4	0	65%	Не достигнута	Не достигнута 38,4-NE	[51]
NIPICOL Ниволумаб+ипилимумаб	2	ЧОО	53	56,5	45 %	58 %	>3	0	59,7 %	Не достигнута	Не достигнута	[50]
KEYNOTE164 пембролизумаб	2	ЧОО	124	53	Нет данных	Нет данных	1-4	0	33 %	31,4	2,3	[52]
SAMCO-PRODIGE-54 Авелумаб /химиотерапия	2	ВБП	122	66	Нет данных	Нет данных	2	9 %	29,5 %	25,8	12,3	[53]

**Таблица 3. Сравнительная характеристика НЯ в исследованиях препаратов фруквентиниб, регорафениб, трифлуридин/типирацил +/- бевацизумаб**

Нежелательное явление 3 степени	Фруквентиниб FRESKO-2	Регорафениб CORRELATE	Трифлуридин/типирацил RECOURSE	Трифлуридин /типирацил+бевацизумаб SUNLIGHT
гипертензия	14 %	7 %	-	5,7 %
протеинурия	2 %	1 %	-	
Ладонно-подошвенный синдром	6 %	17 %	2 %	-
сыпь	-	6 %	-	-
слабость	12 %	10 %	7 %	1,2 %
Снижение аппетита	2 %	3 %	4 %	< 1 %
Диарея	4 %	7 %	3 %	< 1 %
тошнота	1 %	< 1 %	2 %	1,6 %
анемия	-	3 %	18 %	6,1 %
тромбоцитопения	-	3 %	5 %	2,8 %
нейтропения	-	3 %	38 %	8,9 %
Процент больных, которым потребовалась редукция дозы	24,1 %	24 %	14 %	Нет данных

### Анти HER2 терапия

Гиперэкспрессия HER2 при КРР отмечается в 2 % всех случаев и в 5–6 % при IV стадии и диком типе KRAS. Следует отметить, что имеются особенности в ИГХ исследовании КРР на наличие гиперэкспрессии HER2 — HERA-CLES Diagnostic Criteria [27–29]. Согласно статистике от 65 % до 90 % больных, у которых определялась гиперэкспрессия HER2, были с левосторонними опухолями и раком прямой кишки. Более того, мКРР с амплификацией HER2 ассоциирован с большим количеством метастатических очагов, наиболее встречаемы метастазы в легких, а также высокая частота метастазирования в головной мозг, порядка 20 % [29–33]. Ранее наличие гиперэкспрессии HER2 рассматривалось как негативный прогностический фактор при мКРР, было ассоциировано с отсутствием ответа на анти-EGFR терапию. Тем не менее применение таргетной анти-HER2 терапии у этой небольшой группы больных может быть эффективным. Было проведено небольшое количество клинических исследований 2-й фазы с достаточно ограниченным количеством включенных больных, в которых изучалась эффективность различных вариантов анти HER2 терапии — трастузумаб, лапатиниб, пертузумаб и трастузумаб эмтазин, трастузумаб дерукстекан, тукатиниб и их комбинации в поздних линиях лечения мКРР. Не все из них оказались позитивными по первичной конечной точке (табл. 2). Тем не менее в нескольких работах было показано, что применение трастузумаба в сочетании с пертузумабом позволяет добиться в 30 % случаев объективного ответа

[32–35]. Также внимания заслуживают результаты исследования 2-й фазы DESTINY-CRC01 (трастузумаб дерукстекан), где было продемонстрировано, что в когорте больных с гиперэкспрессией или амплификацией HER2 (n = 53) медиана ОБ составила 15,5 мес. (8,8–20,80). Медиана ВВП составила 6,9 мес. (4,1–8,7). Следует отметить, что все больные, включенные в исследование, ранее получали стандартные режимы химиотерапии, анти EGFR (100 %) и анти VEGF терапию (75,5 %), а 30,2 % больных — другую анти HER 2 терапию. Нежелательные явления 3 степени были отмечены у 66 %, чаще всего наблюдалась анемия и нейтропения. У 4-х пациентов был диагностирован пневмонит (2 — вторая степень; 2 — пятая степень, смерть, связанная с лечением) [36]. В 2023 г. были также опубликованы результаты 2-й фазы DESTINY-CRC02, где была показана необходимость применения дозы трастузумаб дерукстекана 5,4 мг/кг и отсутствие влияния наличия мутации KRAS и другой анти-HER2 терапии в анамнезе на результаты лечения. Медиана ВВП составила 5,8 мес. [37]. Более того, продолжают исследования с включением новых анти HER2 препаратов, так при применении тукатиниба в сочетании с трастузумабом были получены лучшие данные по ОБ, медиана ОБ составила 24,1 мес. [38–39]. Таким образом, у относительно небольшой группы больных есть опция персонализации терапии и назначения двойной таргетной блокады, или в будущем также и трастузумаб дерукстекана с ожидаемой эффективностью в достижении объективного ответа и тенденцией к увеличению ОБ, несмотря на позднюю линию лечения.

## Терапия при мутации в гене BRAF

BRAF мутации при мКРР встречается в 5–10 % случаев и ассоциирована с более неблагоприятным прогнозом, а медиана ОБ у таких больных колеблется от 10 до 20 мес. [40–41]. В настоящее время продолжается исследование 3 фазы BREAKWATER, где изучается комбинация FOLFOX в сочетании с энкорафенибом и цетуксимабом у больных мКРР в 1-й линии при наличии мутации BRAF, и результаты которого могут изменить существующие стандарты лечения [42]. Что касается поздних линий терапии у данной группы больных, то рекомендуется сочетание анти BRAF и MEK ингибиторов, анти BRAF и MEK ингибиторов и анти EGFR терапии, а также возможно добавление иринотекана. Было проведено некоторое количество исследований 1–3 фазы по изучению эффективности различных схем терапии у этой группы больных, частота объективного ответа составляет 13–27 %, в зависимости от схемы, данные суммированы в табл. 2 [43–47]. Медиана ОБ при применении дабрафениба в комбинации с панитумумабом и траметинибом в 1–4 линиях у 91 больного составила 9,1 мес. Что касается частоты НЯ 3–4 степени, то она высока и составляет 70 %, из них 11 % — сыпь и 10 % — акнеподобный дерматит. Медиана ОБ на терапии дабрафениб в сочетании с панитумумабом в этом же исследовании была больше — 13,2 мес., но в данную группу было включено лишь 20 пациентов. В этом исследовании большинство больных ранее не получало анти EGFR терапию (86–95 % в зависимости от группы), и только у 40–47 % больных терапия в исследовании была в 3 и более поздних линиях лечения [47]. В другом исследовании у больных во 2-й и последующих линиях было изучено применение энкорафениба и цетуксимаба. Были получены данные о 20 % ЧОО и 9,3 мес. медианы ОБ [43]. Несмотря на то, что во все исследования включались пациенты с различным количеством линий терапии в анамнезе (0–4), можно заключить, что непременно стоит рассматривать вопрос о персонализации лечения у этой группы больных в поздних линиях.

## Иммунотерапия

Применение пембролизумаба в первой линии лечения мКРР приводит к значительному увеличению ВВП с 8,2 мес. до 16,5 мес., медиана ОБ не достигнута при использовании пембролизумаба при медиане наблюдения 44,5 мес. [48]. Однако эти обнадеживающие результаты были получены у ранее не леченых больных. Есть ли эффективность чек-поинт ингибито-

ров в поздних линиях терапии мКРР при MSI опухолях? В исследовании Chekmate 142, в 2-х из 3-х групп получали терапию предпочтительные больные — новолумаб (n = 74) и ниволумаб в комбинации с низкими дозами ипилимумаба (n = 119) при наличии MSI. На терапии ниволумаб ЧОО составила 31 %, медиана ОБ не достигнута на момент 21 мес. наблюдения [49]. При терапии ниволумаб в сочетании с ипилимумабом ЧОО более высокая — 65 %, медиана ОБ не достигнута при наблюдении в 50,9 мес. В 2022 г. также были представлены результаты исследования NIPICOL, где у больных мКРР с наличием микросателлитной нестабильности (n = 53) назначался ипилимумаб в сочетании с ниволумабом в течении 4-х курсов, далее терапия продолжалась только препаратом ниволумаб до прогрессирования или не более 20 курсов. При медиане наблюдения в 34,5 мес. медиана ОБ не достигнута, 73,1 % больных живы, из них 82,2 % отвечают на терапию [50]. Не было обнаружено влияния мутации KRAS и BRAF на результаты лечения. Токсичность 3–4 степени зафиксирована у 32 % пациентов, 13 % выбыли из исследования ввиду токсичности терапии [51]. Эффективность пембролизумаба во 2-й и более поздних линиях MSI мКРР изучалась в исследовании 2-й фазы KEYNOTE164. Первичной конечной точкой была частота объективного ответа. Было включено 53 больных в когорту А (более предпочтительные). ЧОО составила 33 %, медиана ОБ — 31,4 мес. Токсичность 3–4 степени зарегистрирована у 16 % больных, у 3 % привела к остановке терапии и выбыванию из протокола. Наличие KRAS или BRAF мутаций не ухудшало результаты терапии [52]. В 2023 г. опубликованы результаты рандомизированного исследования 2 фазы SAMCO-PRODIGE 54, где больные мКРР при наличии микросателлитной нестабильности (n = 122) в опухоли получали во 2-й линии авулумаб или стандартную терапию. ЧОО составила 29,5 % и 26,2 % в группах авелумаба и химиотерапии с таргетной терапией. Хотя были получены различия в ВВП (12,3 мес. и 8,1 мес.), ОБ не различалась в 2-х группах и составила 25,8 мес. на авелумабе и 23,4 мес. на фоне химиотерапии [53]. Учитывая наибольший выигрыш от иммунотерапии при MSI опухолях толстой кишки в первой линии, назначение данного вида лечения в поздних линиях не является целесообразным, т. к. лучше придерживаться принципа best first. Тем не менее если данное лечение не было по каким-либо причинам назначено изначально, то использование ниволумаба в монорежиме и в комбинации с ипилимумабом, а также пембролизумаба, является оправданным. Но и при MSS опухолях в поздних линиях терапии намечается тенденция к использованию им-

мунотерапии с ожидаемой эффективностью. Некоторые исследования оказались негативными. Так, в 2018 г. были опубликованы данные рандомизированного исследования 3-й фазы, где сравнивалась эффективность терапии атезолизумаба в монотерапии или в сочетании с кобиметинибом по сравнению с регорафенибом у больных мКРР с отсутствием микросателлитной нестабильности вне зависимости от наличия мутации KRAS. Было включено 363 больных. Исследование было негативным по первичной конечной точке — ОВ, которая составила 8,9 мес. в группе атезолизумаба в сочетании с кобиметинибом, 8,5 мес. в группе регорафениба и 7,1 мес. при монотерапии атезолизумаба. При этом 34–43 % больных опухоли имели PDL экспрессию более 1 % [54]. В более позднем рандомизированном исследовании 3 фазы LEAP-017 сравнивалась эффективность комбинации пембролизумаба в сочетании с ленватинибом и терапия по выбору врача (регорафениб или трифлуридин/типипрацил) у больных мКРР с отсутствием микросателлитной нестабильности. Исследование не показало преимуществ комбинации над стандартом лечения, при медиане наблюдения 18,6 мес. медиана ОВ в группе иммунотерапии и ленватиниба составила 9,8 мес. по сравнению с 9,3 мес. [55]. Тем не менее есть и обнадеживающие результаты у данной группы больных, и в этой связи нельзя не упомянуть рандомизированное исследование 1a/1b фазы при MSS мКРР, где у пациентов в поздних линиях без метастазов в печени изучалась комбинация ботенсимаба (анти-CTLA4) и балсимаба анти PD1) с регорафенибом — ЧОО составила 42 %. [56]. По данным литературы, при высоком tumor mutation burden (TMB) в опухолях также может наблюдаться ответ на иммунотерапию. На ASCO 2020 были доложены результаты применения пембролизумаба при мКРР с высоким TMB (> 9 мутаций на мегабазу, 9–54). Исследование 2 фазы, включено 26 пациентов, для 79 % из которых это была 3 и более поздняя линия лечения. Объективный ответ составил 11 %, медиана ВВП 9,3 недели, а медиана ОВ — 51,9 недель — более 1 года [57].

### Реинтродукция

Учитывая дефицит эффективных опций в 3-й и последующих линиях лекарственного лечения, в рутинной клинической практике допускается реинтродукция ранее воспроизведенных схем химиотерапии. Этот подход может быть рассмотрен у отдельных больных, исходя из данных нескольких ретроспективных исследований, в которых было проведено сравнение эффективности реинтродукции химиотерапии и регора-

фениба. В одном из исследований оценивали ОВ при реинтродукции химиотерапии по схеме FOLFOX (n = 43) и терапию регорафениб (n = 131) среди больных, получивших ранее минимум 2 линии химиотерапии. мОВ была статистически значимо больше в группе больных, получавших FOLFOX — 13 и 6 мес. соответственно (OR = 0,67, 95 % ДИ 0,33–0,66; p = 0,0002) [58]. В другом ретроспективном анализе были изучены данные о 104 больных мКРР, у которых наступило прогрессирование болезни после 2-х линий химиотерапии. 73 из них получали регорафениб, 31 — реинтродукцию предыдущей линии. Медиана ОВ была выше в группе реинтродукции — 12,0 мес. против 6,6 мес. в группе регорафениба [59]. В 2023 опубликованы аналогичные по дизайну российского исследования. Включены были данные по 215 больным, из них 132 получали регорафениб и 83 — ранее применявшуюся схему лекарственного лечения. Не было получено различий в ОВ в группах — 6 месячная ОВ составила 74 % и 70 % соответственно [60]. У отдельных больных, рефрактерных к химиотерапии, возможно также рассматривать реинтродукцию анти EGFR терапии, при отсутствии мутации RAS. Тем не менее данные этих, зачастую ретроспективных исследований, неоднозначны, а число больных, включенных в рандомизированные исследования слишком мало [61–64]. Однако представляется перспективным реинтродукция анти EGFR терапии при отсутствии в крови циркулирующего опухолевого ДНК с RASmut [65]. Но в рутинной клинической практике данный подход в настоящее время не может быть воспроизведен в виду трудоемкости и высокой стоимости. Учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод, что с одной стороны, реинтродукция ранее использованных, схема химиотерапии может быть рассмотрена как опция, тем не менее данные были получены ретроспективно и не обладают высоким уровнем доказательности. Данный вопрос требует отдельного изучения в рамках рандомизированных проспективных клинических исследований.

### Заключение

Таким образом, проведенный анализ данных литературы показывает, что в середине 2023 г. существует достаточное количество опций лекарственного лечения у больных мКРР, получивших 2 и более линий химио- и таргетной терапии. Несмотря на то, что каждая последующая линия считается менее эффективной, многие из схем терапии при мКРР в 3-й и последующих линиях позволяют добиться увеличения частоты объективных ответов, увеличения БРВ и даже ОВ.

В первую очередь следует опираться на факторы (наличие мутации BRAF, MSI, гиперэкспрессию HER), способствующие назначению более точного и эффективного лечения. Тем не менее даже при отсутствии вышеперечисленных молекулярно-генетических характеристик опухоли, существуют варианты лекарственной терапии, которые могут быть эффективны у большинства пациентов. Представляется целесообразным назначение трифлуридина/типирацила в комбинации с бевацизумабом в 3-й линии, ввиду более убедительных данных по ОБ в сравнении с регорафенибом и монотерапии трифлуридин/типирацил. Следует сделать акцент на том, что при принятии решения о продолжении лечения у пациентов в 3-й и последующих линиях важно оценить статус по шкале ECOG, время от начала лечения мКРР, а также локализацию метастатических очагов и их число. Это важно, исходя из данных многих ретроспективных анализов, в которых выявлено статистически значимое улучшение отдаленных результатов терапии при отсутствии неблагоприятных факторов (ECOG  $\geq$  2, время от диагноза метастатической болезни менее 18 мес., более 2-х метастатических очагов, наличие метастазов в печени). Как для регорафениба, так и для трифлуридин/типирацила эти факторы практически полностью совпадают. Таким образом, оценив вышеперечисленные параметры, можно будет спрогнозировать ожидаемую эффективность лечения. Влияние мутации KRAS на эффективность терапии регорафенибом и TAS -102 также изучено в ретроспективных анализах, в большинстве случаев ее наличие не сказывалось на ОБ, тем не менее есть работы, указывающие на обратное, особенно при кодон-специфичном анализе. Учитывая противоречивость результатов исследований о влиянии мутации KRAS на ОБ и ретроспективный характер данных, не следует принимать во внимание ее наличие при решении вопроса о назначении терапии. Необходимо отдельно подчеркнуть, что в клиническую практику могут в ближайшее время войти новые препараты и их комбинации, такие как фруквентиниб, трастузумаб дерукстекал при гиперэкспрессии HER2 и также комбинация регорафениба с иммунотерапией. Наиболее перспективным в этом отношении можно считать фруквентиниб, который не уступает в эффективности и обладает более благоприятным профилем токсичности чем регорафениб. Вопрос о реинтродукции требует дальнейшего изучения в рамках крупных рандомизированных проспективных клинических исследований.

#### *Конфликт интересов*

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

#### *Conflict of interest*

The author declare no conflict of interest.

#### *Финансирование*

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

#### *Funding*

The study was performed without external funding.

Автор одобрил финальную версию статьи перед публикацией, выразил согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Author 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. Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. URL: <https://gco.iarc.fr/>. (23.01.2023).
2. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2020: 252.-URL: [https://oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/2019.pdf](https://oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2019.pdf). [Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality) Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shachzadova. M: P.A. Herzen Moscow State Research Institute. 2020: 252.-URL: [https://oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/2019.pdf](https://oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2019.pdf). (in Rus)].
3. Zeineddine F., Zeineddine M., Yosef A., et al. Survival improvement for patients with metastatic colorectal cancer over twenty years. NPGG Precis Oncol. 2023; 7(1): 16.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41698-023-00353-4>.
4. Kennecke H., Berry S., Maroun J., et al. A retrospective observational study to estimate the attrition of patients across lines of systemic treatment for metastatic colorectal cancer in Canada. Curr Oncol. 2019; 26(6): e748-e754.-DOI: <https://doi.org/10.3747/co.26.4861>.
5. Grothey A., Van Cutsem E., Sobrero A., et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2013; 381(9863): 303-12.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61900-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61900-X).
6. Ducreux M., Petersen L., O'hler L., et al. Safety and effectiveness of regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer in routine clinical practice in the prospective, observational CORRELATE study. Eur J Cancer. 2019; 123: 146-154.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.09.015>.
7. Li J., Qin S., Yau T., et al. CONCUR: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of regorafenib monotherapy in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2014; 25(2): ii105-ii117.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu193.23>.
8. Van Cutsem E., Martinelli E., Cascinu S., et al. Regorafenib for patients with metastatic colorectal cancer who progressed after standard therapy: results of the large, single-arm, open-label phase IIIb CONSIGN study. Oncologist. 2019; 24(2): 185-192.-DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0072>.

9. Adenis A., de la Fouchardiere C., Paule B., et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program. *BMC Cancer*. 2016; 16: 412.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2440-9>.
10. Yamaguchi K., Komatsu Y., Satoh T., et al. Large-scale, prospective observational study of regorafenib in Japanese patients with metastatic colorectal cancer in a real-world clinical setting. *Oncologist*. 2019; 24(7): e450-e457.-DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0377>.
11. Morivaki T., Fukuoka S., Taniguchi H., et al. Propensity score analysis of regorafenib versus trifluridine/tipiracil in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy (REGOTAS): A Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum Multicenter Observational Study. *Oncologist*. 2018; 23(1): 7-15.-DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0275>.
12. Martinelli E., Sforza V., Cardone C., et al. Clinical outcome and molecular characterisation of chemorefractory metastatic colorectal cancer patients with long-term efficacy of regorafenib treatment. *ESMO Open*. 2017; 2: e000177.-DOI: <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2017-000177>.
13. Trovato G., Valente G., Caleyry M., et al. Efficacy of regorafenib according to extended RAS evaluation: A multicenter retrospective analysis. *Ann Oncol*. 2023; 34(1): 140-S141.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.04.416>.
14. Schulz Y., Jansen J., Strauss U., et al. Clinical efficacy and safety of regorafenib (REG) in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) in daily practice in Germany: Final results of the prospective multicentre non-interventional RECORA study. *J Clin Oncol*. 2018; 36(4): 748-748.-DOI: [https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.4\\_suppl.748](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.748).
15. Yoon S., Lee S., Lee J., et al. The Impact of primary tumor sidedness on the effect of regorafenib in refractory metastatic colorectal cancer. *J Cancer*. 2019; 10(7): 1611-1615.-DOI: <https://doi.org/10.7150/jca.29106>.
16. Li J., Shukui Q., Xu R., et al. Effect of fruquintinib vs placebo on overall survival in patients with previously treated metastatic colorectal cancer the FRESCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2018; 26(24): 2486-2496.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.7855>.
17. Dasari N., Lonardi S., Garcia-Carbonero R., et al. LBA25 FRESCO-2: a global phase III multiregional clinical trial (MRCT) evaluating the efficacy and safety of fruquintinib in patients with refractory metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2022; 33(7): 1391-2.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.08.021>.
18. Федянин М.Ю. Трифлуридин/типирацил (FTD/Трi, TAS-102) в лечении больных метастатическим раком толстой кишки: от предклинических экспериментов до рутинной практики. *Тазовая хирургия и онкология*. 2020; 10: 11-26.-DOI: <https://doi.org/10.17650/2686-9594-2020-10-3-4-11-26>. [Fedyanin M.Yu. Trifluridin/tipiracil (FTD/TPI, TAS-102) in the treatment of patients with metastatic colon cancer: from experiments to routine clinical practice. *Pelvic Surgery and Oncology*. 2020; 10: 11-26.-DOI: <https://doi.org/10.17650/2686-9594-2020-10-3-4-11-26>. (In Rus)].
19. Yoshino T., Mizunuma N., Yamazaki O., et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(10): 993-1001.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(12\)70345-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70345-5).
20. Xu J., Kim T., Shen L., et al. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) monotherapy in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer: The TERRA study. *J Clin Oncol*. 2018; 36(4): 350-358.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.3245>.
21. Mayer R., Van Cutsem E., Falcone A., et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1909-19.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414325>.
22. Tabereno J., Argiles G., Sobrero A., et al. Effect of trifluridine/tipiracil in patients treated in RECOUSE by prognostic factors at baseline: an exploratory analysis. *EsmoOpen*. 2020; 5: e000752.-DOI: <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-000752>.
23. Van der Haar J., Ma X., Ooft S., et al. Codon-specific KRAS mutations predict survival benefit of trifluridine/tipiracil in metastatic colorectal cancer. *Nat Med*. 2023; 29: 605-614.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02240-8>.
24. Мазуренко Н.Н., Гагарин И.М., Цыганова И.В., и др. Частота и спектр мутаций KRAS в метастатическом колоректальном раке. *Вопросы онкологии*. 2013; 59(6): 751-755. [Mazurenko N.N., Gagarin I.M., Tsyganova I.V., et al. The frequency and spectrum of KRAS mutations in metastatic colorectal cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2013; 59(6): 751-755. (In Rus)].
25. Yoshino T., Van Cutsem E., Li J., et al. Effect of KRAS codon 12 or 13 mutations on survival with trifluridine/tipiracil in pretreated metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *ESMO Open*. 2022; 7(3).-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100511>.
26. Prager G., Taieb J., Fakih M., et al. Trifluridine-tipiracil and bevacizumab in refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2023; 388: 1657-1667.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214963>.
27. Valtorta E., Martino C., Sartore-Bianchi A., et al. Assessment of a HER2 scoring system for colorectal cancer: results from a validation study. *Mod Pathol*. 2015; 28: 1481-1491.-DOI: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.98>.
28. Ross J., Fakih M., Ali S., et al. Targeting HER2 in colorectal cancer: the landscape of amplification and short variant mutations in ERBB2 and ERBB3. *Cancer*. 2018; 124: 1358-1373.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.31125>.
29. Sartore-Bianchi A., Trusolino L., Martino C., et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17: 738-746.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00150-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00150-9).
30. Tosi F., Sartore-Bianchi A., Lonardi S., et al. Long-term clinical outcome of trastuzumab and lapatinib for HER2-positive colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2020; 19(4): 256-262.e2.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.06.009>.
31. Store-Bianchi A., Lonardi S., Martino C., et al. Pertuzumab and trastuzumab emtansine in patients with HER2-amplified metastatic colorectal cancer: the phase II HERACLES-B trial. *ESMO Open*. 2020; 5: e000911.-DOI: <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-000911>.
32. Gupta R., Mangat P., D'Andre S., et al. Pertuzumab plus trastuzumab in patients with colorectal cancer with ERBB2 amplification or ERBB2/3 mutations: Results from the TAPUR study. *JCO Precis Oncol*. 2022; 6: e2200306.-DOI: <https://doi.org/10.1200/PO.22.00306>.
33. Meric-Bernstam F., Hurwitz H., Raghav K., et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal

- cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol.* 2019; 20(4): 518-530.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30904-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30904-5).
34. Yoshimoto T., Narita Y., Yuki M., et al. Comparative analysis of overall survival in patients with HER2-amplified treatment-refractory metastatic colorectal cancer treated with pertuzumab plus trastuzumab in MyPathway and patients treated in the real-world. *J Clin Oncol.* 2022; 40(4): abstract # 36.-DOI: [https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.4\\_suppl.036](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.036).
  35. Nakamura Y., Okamoto W., Kato T., et al. TRIUMPH: Primary efficacy of a phase II trial of trastuzumab (T) and pertuzumab (P) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with HER2 (ERBB2) amplification (amp) in tumour tissue or circulating tumour DNA (ctDNA): A GO-ZILA sub-study. *Ann Oncol.* 2019; 30(5): v199-200.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz246.004>.
  36. Yoshino T., Bartolomeo M., Raghav K., et al. Final results of DESTINY-CRC01 investigating trastuzumab deruxtecan in patients with HER 2-expressing metastatic colorectal cancer. *Nat Comm.* 2023; 14: 3332.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-38032-4>.
  37. Raghav K., Salvatore S., Takashima A., et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with HER2-overexpressing/amplified (HER2+) metastatic colorectal cancer (mCRC): Primary results from the multicenter, randomized, phase 2 DESTINY-CRC02 study. *J Clin Oncol.* 2023; 41(16\_suppl): 3501-3501.-DOI: [https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16\\_suppl.3501](https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.3501).
  38. Strickler J., Cercek A., Siena S., et al. Tucatinib plus trastuzumab for chemotherapy-refractory, HER2-positive, RAS wild-type unresectable or metastatic colorectal cancer (MOUNTAINEER): a multicenter, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2023; 24(5): 496-08.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00150-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00150-X).
  39. Chang J., Xu M., Wang C., et al. Dual HER2 targeted therapy with pyrotinib and trastuzumab in refractory HER2 positive metastatic colorectal cancer: A result from HER2-FUSCC-G study. *Clin Colorectal Cancer.* 2022; 21(4): 347-353.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2022.07.003>.
  40. Schirripa M., Biason P., Lonardi S, et al. Class 1, 2, and 3 BRAF-mutated metastatic colorectal cancer: A detailed clinical, pathologic, and molecular characterization. *Clin Cancer Res.* 2019; 25: 3954-3961.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0311>.
  41. Seligmann J., Fisher D., Smith C., et al. Investigating the poor outcomes of BRAF-mutant advanced colorectal cancer: Analysis from 2530 patients in randomised clinical trials. *Ann Oncol.* 2017; 28: 562-568.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw645>.
  42. Kopetz S., Yoshino T., Kim T., et al. BREAKWATER safety lead-in (SLI): Encorafenib (E) + cetuximab (C) + chemotherapy for BRAFV600E metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol.* 2023; 41 (suppl.4): abstr 119.-DOI: [https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.3\\_suppl.119](https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.3_suppl.119).
  43. Stinzung S., Seufferlein T., Rose C., et al. Encorafenib in combination with cetuximab after systemic therapy in patients with BRAF V600E mutant metastatic colorectal cancer: German health technology assessment-driven analyses from the BEACON CRC study. *Clin Colorectal Cancer.* 2022; 21(3): 244-251.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2022.04.002>.
  44. Tabernero J., Geel R.V., Guren T.K., et al. Phase 2 results: Encorafenib (ENCO) and cetuximab (CETUX) with or without alpelisib (ALP) in patients with advanced BRAF-mutant colorectal cancer (BRAFM CRC). *J Clin Oncol.* 2016; 34(15\_suppl): 3544-3544.-DOI: [https://doi.org/10.1200/jco.2016.34.15\\_suppl.3544](https://doi.org/10.1200/jco.2016.34.15_suppl.3544).
  45. Yaeger R., Cercek A., O'Reilly E., et al. Pilot trial of combined BRAF and EGFR inhibition in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2015; 21(6): 1313-20.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2779>.
  46. Kopetz S., Guthrie K., Morris V., et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG S1406). *J Clin Oncol.* 2021; 39(4): 285-294.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01994>.
  47. Corcoran R., Andre T., Atreya C., et al. Combined BRAF, EGFR, and MEK Inhibition in Patients with BRAFV600E-Mutant Colorectal Cancer. *Cancer Discov.* 2018; 8(4): 428-443.-DOI: <https://doi.org/10.1158/2158-8290.CD-17-1226>.
  48. Diaz Jr L., Shiu K., Kim T., et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2022; 23(5): 659-670.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00197-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00197-8).
  49. Overman M. Nivolumab in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): Long-term survival according to prior line of treatment from CheckMate-142. *J Clin Onc.* 2018; 36(4): abstract#635.-DOI: [https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.4\\_suppl.635](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.635).
  50. Cohen R., Meurisse A., Pudiarz T., et al. One-year duration of nivolumab plus ipilimumab in patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: Long-term follow-up of the GERCOR NIPICOL phase II study. *J Clin Onc.* 2022; 40(4\_suppl): abstract 13.-DOI: [https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.4\\_suppl.013](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.013).
  51. Andre T., Lonardi S., Wong K., et al. Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142. *Ann Oncol.* 2022; 33(10): 1052-1060.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.06.008>.
  52. Le T., Kim T., Custem E., et al. Phase II open-label study of pembrolizumab in treatment-refractory, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol.* 2020; 38(1): 11-19.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02107>.
  53. Taïeb J., Bouche O., André T., et al. Avelumab vs standard second-line chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer and microsatellite instability a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2023; e232671.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.2761>.
  54. Bendell J., Ciardiello F., Tabernero J., et al. Efficacy and safety results from IMblaze370, a randomised Phase III study comparing atezolizumab plus cobimetinib and atezolizumab monotherapy vs. regorafenib in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2018; 29(suppl 5): V123.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy208.003>.
  55. Kawazoe A., Xu R., Passhak M., et al. Lenvatinib plus pembrolizumab vs standard of care for previously treated metastatic colorectal cancer: The phase 3 LEAP-017 study. *Ann Oncol.* 2023; 34 (suppl 1): S179.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.04.015>.
  56. El-Khoueiry A.B., Fakih M., Gordon M., et al. Results from a phase 1a/1b study of botensilimab (BOT), a novel innate/adaptive immune activator, plus balstilimab (BAL; anti-PD-1

- antibody) in metastatic heavily pretreated microsatellite stable colorectal cancer (MSS CRC). *J Clin Oncol.* 2023; 41(suppl 4): abstr LBA8.-DOI: [https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.4\\_suppl.LBA8](https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.LBA8).
57. Alva A.S., Mangat P.K., Garrett-Mayer E., et al. Pembrolizumab (P) in patients (Pts) with colorectal cancer (CRC) with high tumor mutational burden (HTMB): Results from the targeted agent and profiling utilization registry (TAPUR) study. *J Clin Oncol.* 2019; 37(15\_suppl): abstract 1014.-DOI: [https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.1014](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1014).
  58. Calegari M., Zurlo I., Di Stefano B., et al. FOLFOX rechallenger versus regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy: A retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2019; 37(4s): 669-669.-DOI: [https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.4\\_suppl.669](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.669).
  59. Kostek O., Hacıoglu M., Sakin A., et al. Regorafenib or rechallenger chemotherapy: which is more effective in the third-line treatment of metastatic colorectal cancer? *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019; 83(1): 115-122.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00280-018-3713-6>.
  60. Кузьмина Е.С., Федянин М.Ю., Решетов И.В., и др. Сравнение эффективности и безопасности терапии регорафенибом и реинтродукции химиотерапии при метастатическом раке толстой кишки – результаты ретроспективного многоцентрового исследования. *Сибирский онкологический журнал.* 2023; 22(4): 34-43.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-4-34-43>. [Kuzmina E.S., Fedyanin M.Yu., Reshetov I.V., et al. Efficacy and toxicity of regorafenib compared to reintroduction of chemotherapy in metastatic colon cancer: retrospective multicenter study. *Siberian Journal of Oncology.* 2023; 22(4): 34-43.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-4-34-43>. (In Rus)].
  61. Santini D., Vincenzi B., Addeo R., et al. Cetuximab rechallenger in metastatic colorectal cancer patients: how to come away from acquired resistance? *Ann Oncol.* 2012; 23(9): 2313-2318.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr623>.
  62. Tsuru A., Eto T., Masuishi T., et al. Phase II study of third-line cetuximab rechallenger in patients with metastatic wild-type K-RAS colorectal cancer who achieved a clinical benefit in response to first-line cetuximab plus chemotherapy (JACCRO CC-08). *Ann Oncol.* 2016; 27(6): vi149-vi206.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw370.58>.
  63. Tanioka H., Asano M., Yoshida R., et al. Cetuximab retreatment in patients with metastatic colorectal cancer who exhibited a clinical benefit in response to prior cetuximab: A retrospective study. *Oncol Lett.* 2018; 16(3): 3674-3680.-DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9127>.
  64. Nogueira A., Rodrigues J., Jacinto P., et al. P-167 Cetuximab rechallenger in metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol.* 2016; 27(2): ii49-ii50.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw199.161>.
  65. Cremolini C., Rossini D., Dell'Aquila E., et al. Rechallenger for patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer with acquired resistance to first-line cetuximab and irinotecan: A phase 2 single-arm clinical trial. *JAMA Oncol.* 2019; 5(3): 343-350.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5080>.

Поступила в редакцию 05.09.2023

Прошла рецензирование 16.10.2023

Принята в печать 19.10.2023

Received 05.09.2023

Reviewed 16.10.2023

Accepted for publication 19.10.2023

#### Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Осипов Михаил Анатольевич / Osipov Mikhail A. / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-9082-1755>.



© А.Ю. Дмитриев<sup>1,2</sup>, В.Г. Дашьян<sup>1,2</sup>, А.В. Природов<sup>1,3</sup>, Л.Т. Хамидова<sup>1</sup>**Интраоперационная сонография в хирургии диффузных глиом больших полушарий, не накапливающих контрастный препарат: протокол рандомизированного клинического исследования**<sup>1</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация<sup>3</sup>Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация© А.Ю. Дмитриев<sup>1,2</sup>, В.Г. Дашьян<sup>1,2</sup>, А.В. Природов<sup>1,3</sup>, Л.Т. Хамидова<sup>1</sup>**Intraoperative Sonographically Guided Resection of Non-Enhancing Diffuse Gliomas: Study Protocol for a Randomised, Controlled Trial**<sup>1</sup>N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of Health Department of Moscow, Moscow, the Russian Federation<sup>2</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation<sup>3</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

**Введение.** Преимущества интраоперационной сонографии в хирургии глиом, не накапливающих контрастный препарат при магнитно-резонансной томографии, — возможность оценки опухоли в режиме реального времени, многократность сканирования, отсутствие противопоказаний и низкая стоимость оборудования. В настоящий момент все работы о целесообразности применения сонографии при удалении таких опухолей имеют невысокую доказательную силу.

**Методы.** Это рандомизированное одноцентровое исследование на превосходство со слепой оценкой исходов у 96 больных с двумя группами и распределением участников 1:1. Первичный исход — радикальность резекции глиомы (в процентах). Гипотеза исследования — применение интраоперационной сонографии повышает радикальность удаления глиом, не накапливающих контрастный препарат. Предусмотрена блоковая стратифицированная рандомизация, критерием стратификации является расположение глиомы рядом с двигательной или речевой зоной головного мозга. В исследование будут включены впервые выявленные одиночные супратенториальные диффузные глиомы, не накапливающие контрастный препарат при магнитно-резонансной томографии, у пациентов 18–79 лет, оцененных в 60–100 % по шкале Карновского. У участников основной группы будет применена сонография для интраоперационной оценки радикальности удаления опухоли. В контрольной группе глиома будет удалена только под контролем зрения. Интраоперационная магнитно-резонансная томография и флуоресценция использованы не будут.

**Introduction.** Intraoperative sonography in surgery of non-enhancing gliomas has a number of advantages, which are real-time evaluation of tumor, multiple scans, absence of contraindications, and low cost of the equipment. Current evidence for the feasibility of sonography in the management of such tumours is low.

**Methods.** This is a single-center two arm randomized controlled superiority trial on 96 patients with a 1:1 allocation ratio. Primary endpoint is the extent of glioma resection (in percents). The hypothesis of the study states that the use of intraoperative sonography increases the extent of resection of non-enhancing gliomas. Block stratified randomization is provided, the stratification criterion is the location of a glioma next to the motor or speech area of the brain. The trial will include newly diagnosed solitary supratentorial non-enhancing gliomas in patients aged 18–79 years with Karnofsky performance status 60–100 %. Sonography will be used in the study group to intraoperatively assess the extent of tumor removal. In the control group, the tumor will be removed under visual control only. Intraoperative magnetic resonance imaging and fluorescence will not be used.

**Выводы.** Подтверждение гипотезы исследования позволит более широко внедрить интраоперационную сонографию в хирургию глиом головного мозга, не накапливающих контрастный препарат, и увеличить радикальность их резекции.

**Регистрация исследования.** Исследование зарегистрировано в реестре ClinicalTrials.gov под номером NCT05470374 (SONOGLIO).

**Ключевые слова:** глиома низкой степени злокачественности; сонография; УЗИ; радикальность резекции

**Для цитирования:** Дмитриев А.Ю., Дашьян В.Г., Природов А.В., Хамидова Л.Т. Интраоперационная сонография в хирургии диффузных глиом больших полушарий, не накапливающих контрастный препарат: протокол рандомизированного клинического исследования. *Вопросы онкологии.* 2024; 70(1): 48–55. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-48-55

✉ Контакты: Дмитриев Александр Юрьевич, dmitriev@neurosklif.ru

## Введение

Под диффузными глиомами головного мозга, не накапливающими контрастный препарат при магнитно-резонансной томографии (МРТ), обычно подразумевают астроцитомы и олигодендроглиомы 2 и, в ряде случаев, 3 степеней злокачественности с мутацией в генах изоцитратдегидрогеназы [1, 2]. Накопление контрастного препарата опухолью при МРТ обусловлено нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера за счет неоангиогенеза и эндотелиальной пролиферации [3]. При медленном диффузном росте глиомы (3–5 мм в год) и отсутствии неоангиогенеза молекулы контрастного препарата не попадают в ткань опухоли. Поэтому более 90 % глиом низкой степени злокачественности не накапливают контрастный препарат при МРТ [4]. Такие новообразования лучше всего видны в режимах T2 и FLAIR в виде участков высокого сигнала [4].

Более полное иссечение глиомы по данным МРТ увеличивает общую, безрецидивную выживаемость и снижает риск малигнизации [5].

Для интраоперационной оценки радикальности резекции глиом низкой степени злокачественности применяют интраоперационную МРТ [6] и ультразвуковое исследование (УЗИ) [7]. Редкая флуоресценция глиом низкой степени злокачественности [8] не дает возможность рутинно применять данный метод для интраоперационной оценки полноты удаления этих опухолей.

Высокопольная интраоперационная МРТ позволяет наиболее достоверно оценить и увеличить радикальность удаления глиом низкой степени злокачественности [9]. К недостаткам метода можно отнести увеличение продолжительности операции, ограниченное количество МР-исследований, невозможность оценки опухоли в режиме реального времени, высокую стоимость оборудования и невозможность при-

**Conclusion.** If the hypothesis is confirmed, the study will allow to more widely introduce intraoperative sonography in the surgery of brain non-enhancing gliomas and to increase the extent of their resection.

**Trial registration.** The study is registered with the ClinicalTrials.gov registry under the number NCT05470374 (SONOGLIO).

**Keywords:** low-grade glioma; sonography; ultrasound; extent of resection

**For Citation:** Dmitriev A.Yu., Dashyan V.G., Prirodov A.V., Khamidova L.T. Intraoperative sonographically guided resection of non-enhancing diffuse gliomas: study protocol for a randomised, controlled trial. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024; 70(1): 48–55. (In Rus). DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-48-55

менения при противопоказаниях у пациента к МРТ [10]. В настоящий момент лишь небольшое количество медицинских центров имеют возможность выполнения интраоперационной МРТ.

Сонография, напротив, позволяет оценить опухоль в режиме реального времени, не имеет противопоказаний, из-за простоты и малой длительности количество УЗ-сканирований может быть неограниченным, а стоимость УЗИ значительно дешевле, чем МРТ [11]. Главным недостатком УЗИ является худшее качество изображений в сравнении с МРТ и зависимость от оператора [12].

Глиомы низкой степени злокачественности при УЗИ имеют гиперэхогенный сигнал с четкими или умеренно четкими границами и неровными контурами [7, 13].

Частота применения интраоперационной УЗИ во многом зависит от традиций клиники, но, в целом, сонографию необоснованно редко применяют при удалении глиом, не накапливающих контрастный препарат. УЗИ с контрастированием и эластографию используют еще реже. В настоящий момент в литературе отсутствуют работы высокой доказательной силы о необходимости применения УЗИ при удалении глиом, не накапливающих контрастный препарат при МРТ.

Цель исследования — сравнить радикальность резекции диффузных глиом головного мозга, не накапливающих контрастный препарат при МРТ, при применении интраоперационной сонографии и без нее.

Гипотеза исследования. Интраоперационная сонография позволяет увеличить радикальность резекций диффузных глиом головного мозга, не накапливающих контрастный препарат при МРТ.

Дизайн исследования. Рандомизированное одноцентровое исследование на превосходство со слепой оценкой исходов у 96 больных с двумя группами и распределением участников 1:1.

## Материал и методы

**Участники.** Клиническое исследование будет проведено в отделении неотложной нейрохирургии Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (НИИ СП) (Москва), представляющее собой медицинское учреждение 3 уровня (специализированный городской медицинский центр). Отделение неотложной нейрохирургии насчитывает 96 коек, ежегодно в нем оперируют около 400 больных с различными опухолями головного мозга. Участниками исследования будут пациенты с впервые выявленными глиомами головного мозга, не накапливающими контрастный препарат при МРТ. Большая часть предполагаемых участников проживают на территории России, преимущественно в Москве и Московской области.

**Критерии включения.** Критерии включения участников в исследование:

- наличие одной впервые выявленной диффузной глиомы супратенториальной локализации, не накапливающей контрастный препарат при МРТ;
- отсутствие предшествующего лечения глиомы;
- клиническое состояние по шкале Карновского 60–100 %;
- возраст 18–79 лет;
- наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения участников из исследования:

- распространение глиомы на подкорковые ядра или ствол мозга;
- предшествующие резекция глиомы, радио-, химио- или иммунотерапия;
- предполагаемая супратотальная резекция опухоли.

Критерий включения хирургов в исследование:

- опыт хирургии опухолей головного мозга не менее 5 лет.

Критерий включения рентгенологов в исследование:

- опыт работы с МРТ не менее 3 лет.

Критерий включения неврологов в исследование:

- опыт работы не менее 2 лет.

**Вмешательства.** Удаление глиом у участников обеих групп будет проведено с применением интраоперационного микроскопа (увеличение до 16 раз) и микрохирургического инструментария. При расположении опухоли около моторной зоны будет использован мониторинг и картирование моторных вызванных потенциалов. В случае расположения глиомы в речевой зоне при отсутствии противопоказаний операция может

быть выполнена с интраоперационным пробуждением, хотя данное требование и не является обязательным. Вне зависимости от наличия остаточной опухоли при УЗИ резекцию глиомы планируется прекратить при появлении нарушений проведения моторных вызванных потенциалов при силе тока 5 мА, что соответствует расстоянию 5 мм от стимулятора до кортикоспинального тракта или при выявлении нарушений речи при 2 из 3 попыток электростимуляций. Причина завершения основного этапа операции (вследствие тотального удаления опухоли или из-за нейрофизиологических ограничений) будет фиксирована в базе данных. Для оценки радикальности удаления опухоли во время операции не будут использованы флуоресценция и интраоперационная МРТ.

У пациентов основной группы радикальность резекции глиомы дополнительно будут определять при помощи УЗИ в В-режиме. Сонографию будет проводить хирург с привлечением врача ультразвуковой диагностики. Предполагается применение линейного и конвексного датчиков. Способ инсонации (с поверхности мозга, из энцефалотомической полости, с применением перчаток), периодичность сканирования, тип трепанации (обычная или расширенная для облегчения установки УЗ-датчика) будут зависеть от размеров, расположения опухоли и предпочтений хирурга и врача ультразвуковой диагностики.

Ультразвуковой датчик не будет стерилизоваться. С целью асептики он будет накрыт стерильным полиэтиленовым чехлом и резиновой хирургической перчаткой с прослойкой УЗ-геля внутри.

Хирург и врач ультразвуковой диагностики в начале операции будут знать о возможности применения интраоперационной сонографии. Такая опция была выбрана намеренно, т. к. целью исследования является оценка возможности УЗИ в увеличении радикальности резекции опухоли. Сонография в исследовании не будет являться методом итогового контроля радикальности операции, им будет МРТ. Возможность применения УЗИ с самого начала основного этапа операции даст возможность хирургу проводить мониторинг размеров, расположения опухоли и выявлять артефакты в динамике на протяжении доступа к новообразованию и его удаления.

**Исходы.** Первичный исход:

– Радикальность резекции (%) = (предоперационный объем опухоли – послеоперационный объем опухоли) / предоперационный объем опухоли × 100 % [14]. Данную формулу выбрали, т. к. она позволяет рассчитать полноту удаления опухоли в процентах от ее исходного объема; большее значение соответствует более радикаль-

ному иссечению. При измерении объема опухоли запланирована оценка очага патологического сигнала при МРТ до и в первые 48 часов после операции в режимах T2 или Flair.

Вторичные исходы:

– Радикальная резекция (да или нет). Радикальная резекция означает отсутствие патологического сигнала при МРТ в режимах T2 или Flair, выполненной в первые 48 часов после операции, т. е. резекция 100 % опухоли. Нерадикальная резекция подразумевает наличие любого объема высокого сигнала (кроме ликвора) в области расположения опухоли, т. е. резекция менее 100 % [15].

– Двигательная функция. Подразумевает оценку мышечной силы в конечностях в баллах по Medical Research Council scale (1976) [16] до и в первые 10 дней после операции. Эта шкала была выбрана, потому что является наиболее известной и простой для применения. Силу мышц оценивают от 0 до 5 баллов, меньшее значение соответствует более грубому парезу. Планируется как анализ парезов после операции, так и динамика мышечной силы до и после хирургического вмешательства.

– Речевая функция. Речь планируем оценивать в баллах по шкале Hendrix P. (2017) [17] до и в первые 10 дней после операции. Эту шкалу выбрали из-за простоты применения. Речевую продукцию оценивают от 0 до 3 баллов, большее значение соответствует более грубой афазии. Будет оценено как наличие речевых нарушений после хирургического вмешательства, так и динамика речи до и после операции.

– Способность к самообслуживанию. Ее оценка запланирована в процентах по шкале Карновского (1948) [18] до и в первые 10 дней после хирургического лечения. Данная шкала выбрана из-за ее наиболее частого применения

в онкологии. Значения по ней варьируют от 0 до 100 %, меньшее значение означает более грубую инвалидизацию (0 — смерть). Будет учтено как абсолютное значение после операции, так и динамика в ходе лечения.

– Церебральные осложнения. Данный исход подразумевает все церебральные осложнения, возникшие с момента поступления пациента в отделение реанимации после операции до выписки из стационара (до 365 дней после операции). Будут учтены внутрочерепные гематомы, очаги ишемии и гнойно-воспалительные осложнения.

Временная шкала. Временная шкала участников отображена в табл. 1.

*Размер выборки.* Размер выборки был рассчитан на основании первичной гипотезы. За основу были взяты работы M. Scherer и соавт. (2020) [19] и НК Во (2019) [20]. Согласно первой работе, средняя радикальность удаления глиом 2 степени злокачественности без УЗИ составила 75,5 % при стандартном отклонении 28,0. Согласно второй, средняя радикальность резекции диффузных глиом с применением соннографии составила 93,4 %. Вероятность ошибки 1 рода запланирована в 5 %, статистическая мощность — 80 %, количество участников, нарушивших протокол — 5 %. Таким образом, общий размер выборки составил 96 пациентов, по 48 в каждой группе.

*Набор участников.* Ежегодно в отделении неотложной нейрохирургии проводят около 20 резекций глиом, не накапливающих контрастный препарат. Учитывая целевой размер выборки в 96 участников, продолжительность исследования запланирована на 5 лет.

*Создание последовательности.* Случайная последовательность создана при помощи компьютерной программы «Randomizer» (<https://github.com/dmalex777/Ramdomizer>) с рандомизацией

**Таблица 1. Временная шкала протокола лечения глиом, не накапливающих контрастный препарат при МРТ / Table 1. Protocol schedule of treatment of non-enhancing gliomas**

Действие	Временной интервал				
	регистрация	вмешательство	послеоперационная оценка		
	-1-2 дня	0	1-2 сутки	1-10 сутки	до 365 суток
Определение соответствия критериям включения	X				
Взятие согласия	X				
Распределение в группу	X				
Оценка двигательной функции	X			X	
Оценка речи	X			X	
Оценка способности к самообслуживанию	X			X	
Вмешательство (удаление глиомы)		X			
МРТ*	X		X		
Оценка церебральных осложнений					X

\*Примечание: в случае выполнения МРТ на догоспитальном этапе, повторное исследование перед операцией проведено не будет

1:1. Учитывая небольшой размер выборки, запланированный промежуточный анализ (целесообразность сохранения баланса между группами к этому времени) и необходимость учета локализации глиомы (в значимой зоне или нет) применена стратифицированная блоковая рандомизация. Выбор локализации опухоли в качестве переменной стратификации сделан на основании того, что данный фактор наиболее значимо влияет на радикальность операции. Опухоль расположена в значимой зоне при расстоянии 1 см и менее от ее края до корковых центров движения, речи или одноименных проводящих путей [21].

*Соккрытие распределения.* Последовательность хранится в Интернете на web-сайте в защищенном разделе, доступ к которому возможен лишь после авторизации.

*Реализация.* Генерацию последовательности осуществляет сотрудник, не участвующий в исследовании и не заинтересованный в его исходах. Он же, заходя на сайт, определяет группу, в которую следует распределить текущего участника и сообщает эти данные главному исследователю.

*Маскировка.* Рентгенолог и невролог, оценивающие радикальность резекции глиомы при послеоперационной МРТ и неврологический статус пациента, не будут оповещены о его распределении в группу. Им будет рекомендовано не открывать протокол операции для получения данной информации. Пациент будет знать о распределении в группу, т. к. это не повлияет на исход, но ему будет рекомендовано не сообщать другим об этом. Хирург, врач ультразвуковой диагностики, лечащий врач и главный исследователь также будут знать о распределении участников по группам из-за невозможности сокрытия от них этих данных.

Экстренная размаскировка не предусмотрена.

*Наблюдение за участниками.* Наблюдение за участниками будет ограничено периодом их госпитального пребывания (включая повторные госпитализации), что исключает сложность получения клинической информации. В случае отказа пациента от дальнейшего участия в исследовании ему будет предложено дать согласие на использование уже собранной информации для анализа.

*Статистические методы анализа первичных и вторичных исходов.* Для описания данных будет использована медиана, минимальное и максимальное значения признака или 25 и 75 процентиля. Анализ первичного и вторичных исходов планируется проводить посредством сравнения основной и контрольной групп. Для непрерывного исхода планируется применение критерия Манна – Уитни, для бинарного – точного критерия Фишера и метода хи-квадрат.

Отношения шансов будут отображены вместе с 95 % доверительным интервалом, при нулевых значениях признака будет использована поправка Холдейна – Энскомба. Для оценки влияния одного фактора будет использован корреляционный анализ Спирмена, для исключения воздействия нескольких факторов — регрессионный анализ. Для подгрупповых анализов будут применены тесты взаимодействия, для корректировки по ковариатам — ковариационный анализ и тест Мантеля – Хензеля. Статистический анализ данных будет проводить главный исследователь.

*Статистические методы дополнительных анализов.* Для проведения погрупповых анализов запланировано разделение участников по возрасту, наличию парезов и нарушений речи при поступлении, состоянию по шкале Карновского, размеру опухоли, ее расположению по отношению к двигательной и речевой зонам и степень дислокации головного мозга.

При наличии различий между группами будет выполнена корректировка первичного и вторичных исходов по локализации опухоли относительно функционально значимой зоны и наличию очаговых неврологических нарушений перед операцией.

*Статистический анализ при нарушении протокола исследования и методы анализа отсутствующих данных.* Анализ данных будет выполнен по типу «intention-to-treat», 5 % перебежчиков были заложены при расчете размера выборки. При отсутствующих данных будет использован метод множественной приписки, предполагая, что данные отсутствуют случайно.

Промежуточный анализ данных. Мониторинг за ходом исследования будет выполнять проблемно-плановая комиссия НИИ СП. Принимая во внимание значимую продолжительность набора пациентов (5 лет), запланирован промежуточный анализ данных, который будет выполнен главным исследователем при наборе 50 % участников. Принимая во внимание небольшую выборку, исследование не будет остановлено досрочно по причине превосходства даже при достижении значения  $p < 0,001$ . Дополнительно будет рассчитана условная мощность. При ее значении менее 15 % исследование будет досрочно остановлено по причине тщетности.

*Анализ чувствительности.* Анализ чувствительности по влиянию на исход несоблюдения протокола будет проведен при нарушении протокола более 5 % участников. Анализ чувствительности по влиянию на результаты отсутствующих данных будет выполнен при отсутствии более 10 % данных первичных или вторичных исходов. При дисбалансе по базовым характеристикам будет рассчитан анализ чувствительности с корректировкой по различающимся данным.

*Побочные эффекты.* Будут проанализированы летальность, нарастание двигательных и речевых неврологических нарушений, снижение способности к самообслуживанию, геморрагические, ишемические и гнойно-воспалительные церебральные осложнения после хирургического вмешательства и продолжительность госпитализации. Их мониторинг будет проводиться по результатам неврологического осмотра, нейровизуализации и люмбальной пункции.

### Обсуждение

*Терминология.* В качестве критерия включения в исследования мы выбрали глиомы, не накапливающие контрастный препарат при МРТ, а не глиомы низкой степени злокачественности. По данным нейровизуализации, до гистологического исследования опухоли не всегда бывает возможно определить степень ее злокачественности. А задачей исследования является именно предоперационная оценка целесообразности применения УЗИ при резекции данных опухолей.

*Критерии включения участников.* Мы не планируем анализировать ранее пролеченные опухоли из-за более низкой специфичности МРТ при их оценке. Высокий сигнал в режимах T2 и FLAIR после резекции глиомы может возникать за счет тракционного или ишемического повреждении ткани мозга, наблюдаемых спустя 48 часов и сохраняющихся на протяжении 3 месяцев после операции [4]. После радио- и химиотерапии высокий сигнал в режимах T2 и FLAIR может быть проявлением демиелинизации, ишемии и другими эффектами от лечения (псевдопрогрессия). Прием антиангиогенных препаратов, напротив, нормализует повышенную проницаемость сосудов опухоли, «скрывая» ее часть (псевдоответ) [2].

*Выбор первичной конечной точки и метода ее оценки.* Наиболее частой локализацией глиом низкой степени злокачественности является островковая доля и дополнительная двигательная зона [22]. Интраоперационные методы визуализации призваны увеличить радикальность операции, но из-за близости к функционально значимым центрам и подкорковым трактам тотальное удаление новообразования часто невозможно. Полагая, что невысокое количество радикальных резекции не даст возможность выявить преимущества сонографии, в качестве первичной конечной точки выбрали степень радикальности в процентах. В отличие от глобальном, для диффузных глиом низкой степени злокачественности в настоящий момент нет принятого граничного значения радикальности операции, превышение которого повышает вы-

живаемость. Однако мы исходим из того, что большая радикальность все же может увеличить период до малигнизации и продолжительность жизни, в связи с чем может быть оправдана даже при неполном удалении новообразования [5]. Влияние радикальности операции на выживаемость не включено в задачи нашего исследования.

При этом важно понимать, что даже при тотальном удалении новообразования, по данным послеоперационной МРТ, малигнизация и рецидив опухоли неизбежны, т. к. зона клеточной инфильтрации при диффузных глиомах распространяется за пределы очага патологического сигнала при МРТ, и опухолевые клетки располагаются в пределах 20 мм от края опухоли, видимого при нейровизуализации [23, 24]. Несмотря на это, МРТ является рекомендованным методом послеоперационной оценки радикальности удаления глиом [1], в связи с чем он и был выбран в качестве метода оценки первичного исхода.

*Предвзятость оценки исходов.* При анализе исходов мы полагаем, что рентгенолог и невролог не знают о распределении участников по группам. Вместе с тем, учитывая хранение протоколов операции в единой медицинской карте, доступ к ним возможен у любого клинициста. Неврологам и рентгенологам будет настоятельно рекомендовано не заглядывать в протокол хирургического вмешательства до оценки исходов. Кроме того, данные специалисты не заинтересованы в результатах исследования. Это даст возможность минимизировать предвзятость оценки исходов, т. к. другая маскировка в рамках данного исследования невозможна.

Статистический анализ данных будет выполнять главный исследователь, знающий о распределении больных. Однако данный фактор вряд ли сможет внести предвзятость, т. к. все параметры для анализируемой базы данных будут взяты им из медицинских карт с последующим аудитом, а не при прямой оценке пациентов.

### Заключение

Эффективность УЗИ в оценке радикальности резекции глиом, не накапливающих контрастный препарат, может оказать незаменимую помощь хирургу, учитывая отсутствие доступных альтернативных методов интраоперационного контроля. Простота применения сонографии, относительная дешевизна оборудования и отсутствие противопоказаний к исследованию позволят более широко внедрить данный метод визуализации во всех нейрохирургических клиниках, занимающихся нейроонкологией.

*Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Conflict of interest*

The authors declare no conflict of interest.

*Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики*

Исследование было одобрено этическим комитетом НИИ СП (протокол № 3-22 от 29.03.2022).

*Compliance with patient rights and bioethics rules*

The study was approved by the ethical committee of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine (protocol No. 3-22 dated 29.03.2022).

*Финансирование*

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

*Funding*

The study was performed without external funding.

*Участие авторов:*

Дмитриев А.Ю. — разработка дизайна исследования, написание текста статьи;

Дашьян В.Г. — разработка дизайна исследования, редактирование статьи;

Природов А.В. — редактирование статьи;

Хамидова Л.Т. — редактирование статьи.

*Authors' contributions*

Dmitriev A.Yu. — developing the research design, reviewing publications of the article's theme, article writing;

Dashyan V.G. — developing the research design, article editing;

Prirodov A.V. — article editing;

Khamidova L.T. — article editing.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

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

- Weller M., van den Bent M., Preusser M., et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021; 18(3): 170-186.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41571-020-00447-z>.
- Wen P.Y., Macdonald D.R., Reardon D.A., et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol*. 2010; 28(11): 1963-1972.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.3541>.
- Zaki H.S., Jenkinson M.D., Plessis M.G.D., et al. Vanishing contrast enhancement in malignant glioma after corticosteroid treatment. *Acta Neurochir*. 2014; 146(8): 841-845.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00701-004-0282-8>.
- Van den Bent M.J., Wefel J.S., Schiff D., et al. Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas. *Lancet Oncol*. 2011; 12(6): 583-593.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70057-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70057-2).
- Capelle L., Fontaine D., Mandonnet E., et al. Spontaneous and therapeutic prognostic factors in adult hemispheric World Health Organization Grade II gliomas: a series of 1097 cases. *J Neurosurg*. 2013; 118(6): 1157-1168.-DOI: <https://doi.org/10.3171/2013.1.JNS121>.
- Leroy H.A., Delmaire C., Le Rhun E., et al. High-field intraoperative MRI and glioma surgery: results after the first 100 consecutive patients. *Acta Neurochir*. 2019; 161(7): 1467-1474.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00701-019-03920-6>.
- Prada F., Perin A., Martegani A., et al. Intraoperative contrast-enhanced ultrasound for brain tumor surgery. *Neurosurg*. 2014; 74(5): 542-552.-DOI: <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000301>.
- Almekkawi A.K., Ahmadih T.Y., Wu E.M., et al. The use of 5-aminolevulinic acid in low-grade glioma resection: a systematic review. *Oper Neurosurg*. 2020; 19(1): 1-8.-DOI: <https://doi.org/10.1093/ons/ops336>.
- Wu J.S., Gong X., Song Y.Y., et al. 3.0-T intraoperative magnetic resonance imaging-guided resection in cerebral glioma surgery: interim analysis of a prospective, randomized, triple-blind, parallel-controlled trial. *Neurosurg*. 2014; 61 (Suppl 1): 145-154.-DOI: <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000372>.
- Haydon D.H., Chicoine M.R., Dacey R.G. The impact of high-field-strength intraoperative magnetic resonance imaging on brain tumor management. *Neurosurg*. 2013; 60 (Suppl 1): 92-97.-DOI: <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000430321.39870.be>.
- Unsgard G., Solheim O., Lindseth F., et al. Intra-operative imaging with 3D ultrasound in neurosurgery. *Acta Neurochir Suppl*. 2011; 109: 181-186.-DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-211-99651-5\\_28](https://doi.org/10.1007/978-3-211-99651-5_28).
- Bal J., Camp S.J., Nandi D. The use of ultrasound in intracranial tumor surgery. *Acta Neurochir*. 2016; 158(6): 1179-1185.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00701-016-2803-7>.
- Prada F., Bene M.D., Rampini A., et al. Intraoperative strain elastosonography in brain tumor surgery. *Oper Neurosurg*. 2019; 17(2): 227-336.-DOI: <https://doi.org/10.1093/ons/opy323>.
- Smith J.S., Chang E.F., Lamborn K.R., et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol*. 2008; 26(8): 1338-1345.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9337>.
- Berger M.S., Deliganis A.V., Dobbins J., et al. The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer*. 1994; 74(6): 1784-1791.-DOI: [https://doi.org/10.1097/0142\(19940915\)74:6<1784::aid-cn-cr2820740622>3.0.co;2-d](https://doi.org/10.1097/0142(19940915)74:6<1784::aid-cn-cr2820740622>3.0.co;2-d).
- Medical Research Council. Aids to the examination of the peripheral nervous system (Memorandum No. 45). London: H.M.S.O, 1976; 1-64.
- Hendrix P., Senger S., Simgen A., et al. Preoperative rTMS language mapping in speech-eloquent brain lesions resected under general anesthesia: a pair-matched cohort study. *World Neurosurg*. 2017; 100: 425-433.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.01.041>.
- Karnofsky D.A., Abelmann W.H., Craver L.F., et al. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma with particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer*. 1948; 634-656.-DOI: [10.1002/1097-0142\(194811\)1:4%3C634::AID-CN-CR2820010410%3E3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/1097-0142(194811)1:4%3C634::AID-CN-CR2820010410%3E3.0.CO;2-L).
- Scherer M., Ahmeti H., Roder C., et al. Surgery for diffuse WHO grade II gliomas: volumetric analysis of a mul-

- ticenter retrospective cohort from the German study group for intraoperative magnetic resonance imaging. *Neurosurg.* 2020; 86(1): E64-E74.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuros/nyz397>.
20. Bo H.K., Solheim O., Kvistad K.A., et al. Intraoperative 3D ultrasound-guided resection of diffuse low-grade gliomas: radiological and clinical results. *J Neurosurg.* 2019; 132(2): 518-529.-DOI: <https://doi.org/10.3171/2018.10.JNS181290>.
21. Seidel K., Beck J., Stieglitz L., et al. The warning-sign hierarchy between quantitative subcortical motor mapping and continuous motor evoked potential monitoring during resection of supratentorial brain tumors. *J Neurosurg.* 2013; 118(2): 287-296.-DOI: <https://doi.org/10.3171/2012.10.JNS12895>.
22. Duffau H., Capelle L. Preferential brain locations of low-grade gliomas. *Cancer.* 2004; 100(12): 2622-2626.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.20297>.
23. Kelly P.J., Daumas-Duport C., Kispert D.B., et al. Imaging-based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms. *J Neurosurg.* 1987; 66(6): 865-874.-DOI: <https://doi.org/10.3171/jns.1987.66.6.0865>.
24. Duffau H. Long-term outcomes after supratotal resection of diffuse low-grade gliomas: a consecutive series with 11-year follow-up. *Acta Neurochir.* 2016; 158(1): 51-58.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00701-015-2621-3>.

Поступила в редакцию 29.05.2023

Прошла рецензирование 12.10.2023

Принята в печать 19.10.2023

Received 29.05.2023

Reviewed 12.10.2023

Accepted for publication 19.10.2023

### Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Дмитриев Александр Юрьевич / Dmitriev Alexander Yu. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7635-9701>, SPIN-код: 3234-4350.

Дашьян Владимир Григорьевич / Dashyan Vladimir G. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5847-9435>, SPIN-код: 7353-7768.

Природов Александр Владиславович / Prirodov Alexander V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2444-8136>, SPIN-код: 4521-1641.

Хамидова Лайла Тимарбековна / Khamidova Layla T. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6299-4077>, SPIN-код: 9820-4643.





© А.Н. Чернов<sup>1</sup>, Е.В. Прозоренко<sup>2,3</sup>, Н.В. Севян<sup>2,3</sup>, Э.С. Галимова<sup>1,4</sup>,  
 М.М. Давыдов<sup>2</sup>, А.А. Митрофанов<sup>3</sup>, Р.И. Глушаков<sup>5,6</sup>

## Влияние пропилтиоурацила на продолжительность жизни крыс с глиомой С6

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>5</sup>Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>6</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© А.Н. Chernov<sup>1</sup>, E.V. Prozorenko<sup>2,3</sup>, N.V. Sevyan<sup>2,3</sup>, E.S. Galimova<sup>1,4</sup>, M.M. Davydov<sup>2</sup>,  
 A.A. Mitrofanov<sup>3</sup>, R.I. Glushakov<sup>5,6</sup>

## The Effect of Propylthiouracil on the Life Expectancy of the Rats with C6 Glioma

<sup>1</sup>Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>2</sup>FGAOU I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

<sup>3</sup>FSBI N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

<sup>4</sup>Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>5</sup>FGBOU VO Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>6</sup>FGBOU VO St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, the Russian Federation

**Цель** — изучить влияние тиреостатика пропилтиоурацила (ПТУ) на продолжительность жизни крыс с глиомой С6.

**Материалы и методы.** Моделирование опухоли головного мозга *in vivo* выполняли с помощью внутримозговой стереотаксической имплантации крысам (n = 32) клеток глиомы С6. Животных рандомизировали на 2 группы в соотношении 9:7. На крысах экспериментальной группы (n = 18) моделировали гипотиреоз путем перорального зондового введения пропилтиоурацила 15 мкл на животное 1 раз в сутки.

**Результаты.** Введение припилтиоурацила достоверно ( $\chi^2 = 16,91$ ,  $p = 0,001$ ) на 63,16 % увеличивает продолжительность жизни крыс (n = 18,  $16,0 \pm 2,37$  сут.) по сравнению с контролем (n = 14,  $10,0 \pm 4,2$  сут.) и уменьшает риск их летального исхода (HR = 0,14, 0,05–0,38).

**Выводы.** Введение пропилтиоурацила увеличивает продолжительность жизни крыс с глиомой С6 и уменьшает риск летального исхода.

**Aim.** To study the effect of the thyrostatic drug propylthiouracil (PTU) on the life expectancy of rats with C6 glioma.

**Materials and Methods.** *In vivo* brain tumor modeling was performed using intracerebral stereotaxic implantation of C6 glioma cells into rats (n = 32). Animals were randomized into two groups with 9:7 ratio. Rats of the experimental group (n = 18) were modeled hypothyroidism by oral probe (gavage) administration of propylthiouracil 15  $\mu$ L per animal once a day.

**Results.** PTU administration significantly ( $\chi^2 = 16.91$ ;  $p = 0.001$ ) by 63.16 % increases the life expectancy of rats (n = 18;  $16.0 \pm 2.37$  days) compared to control (n = 14;  $10.0 \pm 4.2$  days) and reduces the risk of death (HR = 0.14; 0.05–0.38).

**Conclusion.** PTU administration increases the life expectancy of rats with C6 glioma and reduces the risk of death.

**Ключевые слова:** гипотиреоз; крысы; глиома С6; выживаемость, риск летального исхода; пропилтиоурацил

**Для цитирования:** Чернов А.Н., Прозоренко Е.В., Севян Н.В., Галимова Э.С., Давыдов М.М., Митрофанов А.А., Глушаков Р.И. Влияние пропилтиоурацила на продолжительность жизни крыс с глиомой С6. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(1): 56–61.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-56-61

✉ Контакты: Чернов Александр Николаевич, al.chernov@mail.ru

Несмотря на постоянное совершенствование терапии пациенты с глиобластомой (ГБМ) имеют неблагоприятный прогноз. Медиана их выживаемости после хирургического лечения как единственного метода лечения не превышает 5 мес. [1]. При нерезектабельных ГБМ назначение лекарственной терапии двукратно увеличивает медиану выживаемости пациентов [2].

К настоящему времени накоплены знания, свидетельствующие о том, что гормоны щитовидной железы (ЩЖ) регулируют экспрессию более 100 генов, в т. ч. гена миелина, увеличивая срок жизни олигодендроцитов [3]. Йодотиронины свободно проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [4], а глиальные клетки являются их главной мишенью [5]. Эти гормоны также обуславливают взаимодействие глиальных клеток с белками внеклеточного матрикса (ВКМ) ламинином и фибронектином [6]. Рост ГБМ зависит от тиреоидных гормонов (ТГ) [7]. Высокие уровни гормонов ЩЖ стимулируют миграцию глиальных клеток через механизмы удлинения их актинового цитоскелета путем сохранения в F-форме и взаимодействию с белками ВКМ [5].

**Цель исследования** — изучить влияние тиреостатика пропилтиоурацила (ПТУ) на продолжительность жизни крыс с глиомой С6.

### Материалы и методы

**Экспериментальный дизайн.** Исследование проведено на 32 самках беспородных крыс (ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово», Ленинградская область, РФ) в возрасте  $30 \pm 10$  сут. и массой тела 186–212 г, содержавшихся в стандартных условиях вивария. Длительность карантина составляла 14 сут. В течение этого периода проводили осмотр животных (поведение и общее состояние) дважды в день. Лабораторных животных с заболеванием и/или изменением поведения исключали из исследования. После окончания карантина крыс рандомизировали в соотношении 9:7 на основную ( $n = 18$ ) и группу сравнения ( $n = 14$ ). Рандомизацию проводили методом закрытых конвертов.

**Содержание животных.** Питание и содержание крыс соответствовало действующему за-

**Keywords:** hypothyroidism; rats; C6 glioma; survival rate; risk of death; propylthiouracil

**For citation:** Chernov A.N., Prozorenko E.V., Sevyan N.V., Galimova E.S., Davydov M.M., Mitrofanov A.A., Glushakov R.I. The effect of propylthiouracil on the life expectancy of the rats with C6 glioma. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(1): 56–61. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-56-61

конодательству и этическим нормам. Каждую группу по 5–6 особей помещали в одинаковые условия содержания со свободным доступом к воде и пище. В воду для питья за трое суток до операции и в течение трех суток после добавляли 2 мг/мл метамизола для анальгезии.

**Модель in vivo глиомы С6.** Для экспериментов использовали клетки крысиной глиомы С6 (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России), которые культивировали в среде Дульбекко с добавлением 10 % эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС) при температуре 37 °С и 5 % CO<sub>2</sub>. После чего клетки глиомы интравентрикулярно трансплантировали 3 крысам, не включенным в исследование. Через 8 сут. после трансплантации у лабораторных животных забирали ликвор и после подбора оптимального количества ( $1 \times 10^7$ ) клеток проводили их инокуляцию в 15 мкл ликвора 32 крысам. С помощью стереотаксической установки проводили внутримозговую имплантацию клеток глиомы С6 крысам ( $n = 32$ ), предварительно анестезированных внутривенной инъекцией золетила. Кожу головы обрабатывали этиловым спиртом и йодом. Трансплантацию глиобластомы проводили через 1,5 мм трепанационное отверстие в теменной кости на 2 мм каудальнее венечного шва и на 2–3 мм латеральнее сагиттального шва черепа. Опухолевые клетки вводили с помощью гамильтоновского шприца со скоростью 3 мкл/мин на глубину 3–4 мм в головной мозг, достигая дна правого бокового желудочка. Для остановки кровотечения при его возникновении использовали раствор перекиси водорода. После завершения операции рану обрабатывали порошком стрептоцида. Края кожной раны сводили вместе и запечатывали с помощью коллодия.

**Модель гипотиреоза.** Крысам экспериментальной группы ( $n = 18$ ) тиреостатик пропилтиоурацил (ПТУ) в дозе  $2,0 \pm 0,15$  мг на 100 г массы животного 1 раз в сут., что соответствовало дозам для индукции экспериментального гипотиреоза у грызунов тяжелой степени тяжести. Оставшиеся лабораторные животные ( $n = 14$ ) являлись группой сравнения. Необходимое количество субстанции ПТУ рассчитывалось после ежедневного взвешивания каждого лабораторного животного и вводилось внутри-

желудочно, предварительно растворив в 2,0 мл индифферентного геля, с помощью атравматического зонда. Лабораторные животные группы сравнения для чистоты эксперимента (создания одинакового стрессового воздействия) получали 2,0 мл индифферентного геля ежедневно. Для индукции гипотиреоза был выбран ПТУ — один из известных тиреостатиков, обладающих свойством дополнительно ингибировать дейодиназу 1-го типа, высокой биобезопасностью и единственный разрешенный к применению в период беременности.

*Оценка продолжительности жизни.* День трансплантации опухоли принимали за нулевой. Предшествующий день гибели считали последним днем жизни животного. Аутопсию проводили в течение 12 ч. после смерти крысы. Увеличение продолжительности жизни (УПЖ) крыс оценивали путем сравнения медиан продолжительности жизни (МПЖ). УПЖ в относительных величинах ( $\pm$  %) рассчитывали по формуле:

$$\text{УПЖ} = (\text{МПЖ}_0 - \text{МПЖ}_c) / \text{МПЖ}_c$$
 где МПЖ<sub>0</sub> — медиана продолжительности жизни крыс экспериментальной группы; МПЖ<sub>c</sub> — медиана продолжительности жизни крыс контрольной группы.

*Статистический анализ.* Статистический анализ данных проводили с помощью Statistica v12, а также в среде Python v3.9 (пакет lifelines). Вначале осуществляли проверку данных на распределение (экспоненциальное, Гомпертца, Вейбулла) в группах при помощи методов наибольших и наименьших взвешенных квадратов. Если распределение в группе статистически не отличалось от одного из указанных распределений, применяли параметрический F-тест Кокса, если отличалось, тогда использовали непараметрический критерий Вилкоксона – Гехана. Анализ выживаемости проводили на основе данных по количеству суток до наступления исходов с учетом наличия/отсутствия исхода. Оценку отношения шансов смерти в группах проводили при помощи регрессии Кокса, медианы выживаемости сравнивали при помощи Лог-ранкового критерия в модификации Tarone and Ware с учетом малого размера групп. Результаты считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

После трансплантации клеток глиомы у крыс развился обусловленный опухолевым процессом неврологический дефицит, который проявлялся выраженными двигательными расстройствами. Видимые изменения регистрировали, начиная с 3-5 сут. после инокуляции клеток. Согласно результатам аутопсии, у 100 % (32/32) крыс наблюдалось развитие опухоли головного мозга,

что указывает на высокую степень агрессивности клеточной линии глиомы С6. Влияние гипотиреоза на продолжительность жизни крыс оценивали с помощью кривых выживаемости, построенных по методу Каплана – Мейера (рис. 1; табл. 1).

Данные выживаемости в обеих группах соответствовали распределению Гомпертца, что определило использование F-теста Кокса. По данным F-теста Кокса воздействие ПТУ достоверно ( $\chi^2 = 16,91$ ,  $p = 0,001$ ) увеличивает продолжительность жизни крыс ( $16,0 \pm 2,37$  сут.) по сравнению с контролем ( $10,0 \pm 4,2$  сут.).

На основании медиан выживаемости лабораторных животных установлено, что ПТУ приводит к увеличению на 60 % продолжительности жизни животных, а также уменьшает риск летального исхода (HR = 0,14, 0,05–0,38, рис. 2).

Из данных литературы известно, что введение ПТУ с питьевой водой (0,1 % массы/объема или 15 мг/кг) крысам линии Вистар приводило к развитию гипотиреоза к 21 сут. [8, 9].

## Обсуждение

Полученные нами результаты свидетельствуют, что введение ПТУ увеличивает выживаемость крыс с интракраниально трансплантированной глиомой С6. Обусловленность этого эффекта связана с прямым или опосредованным действием ПТУ на глиобластому путем его проникновения через ГЭБ в мозг, о чем косвенно могут свидетельствовать снижение активности транспортера монокарбоксилата 8 (MCT8) в нейронах, уровня секреции Т3, определяющего тяжелую психомоторную отсталость у пациентов, а также замедление мозгового кровотока и изменения транспорта питательных веществ через ГЭБ у животных с дефицитом йода [10, 11, 12].

С другой стороны, установлено, что эффекты тиреоидных гормонов на стимуляцию пролиферации, ангиогенеза, миграцию опухолевых клеток обусловлены их взаимодействием с интегриновым  $\alpha_v\beta_3$  (CD51/CD61) рецептором, в результате которого происходит активация внутриклеточных сигнальных путей митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), фосфотидилинозитол-3-киназы (PI3K), киназы фокальной адгезии (ФАК) и протеинкиназы С (PKC) [8, 13] (табл. 2). Этот механизм относится и к опухолям центральной нервной системы. По данным исследований, проведенных на культурах глиомы, ГБМ, нейробластомы, йодотиронины Т3, Т4 усиливают пролиферацию, дифференцировку опухолевых клеток и блокируют их апоптоз [14, 15, 16, 17].

Активация тиреоидными гормонами сигнальных путей, усиливающих пролиферацию, мигра-

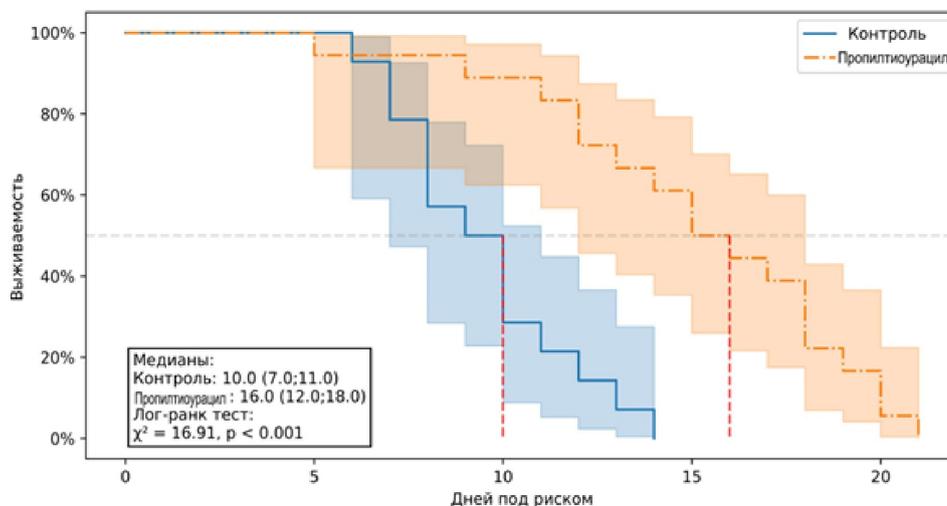


Рис. 1. Каплана – Мейера кривые выживаемости экспериментальных групп крыс с инокулированной глиомой С6 (контроль, n = 14, синяя линия) и при воздействии пропилтиоурацила (n = 18, опыт, оранжевая линия)

Таблица 1. Выживаемость интактных и крыс, пролеченных ПТУ

Группа	кол-во	Медиана	Среднее	Стандартные отклонения	Медиана ожидаемого времени жизни
ПТУ	18	16,0 (12,0;18,0)	16,0	2,377782	10,5
Контрольная	14	10,0 (7,0; 11,0)	10,0	4,259936	3,79
Всего	32	13,0	13,0	4,525465	

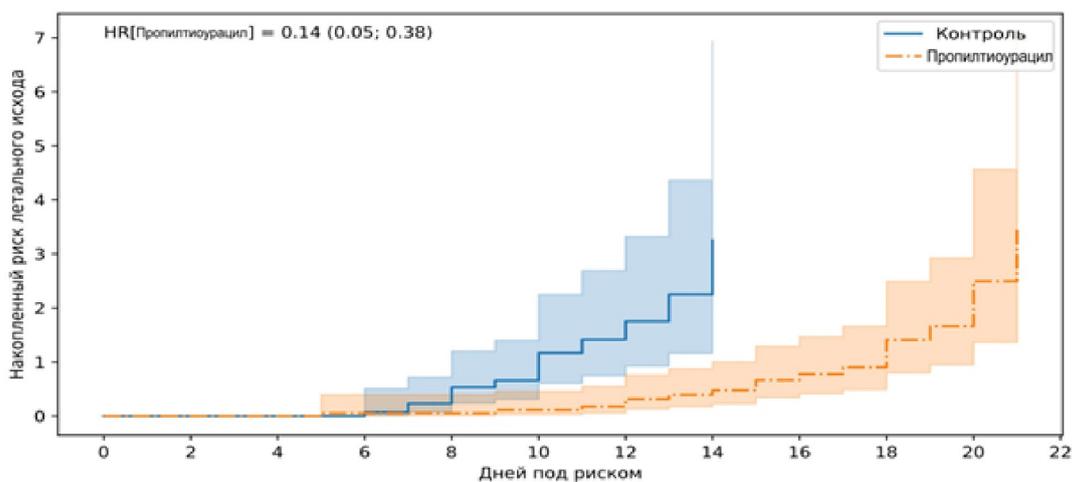


Рис. 2. Введение ПТУ уменьшает риск летального исхода у крыс

цию, экспрессию ядерных рецепторов эстрогена и генов гипоксия-индуцируемого фактора 1α (*HIF1A*), гена чувствительности к гормонам щитовидной железы (*ZAK14*) в клетках ГБМ стимулирует рост этой опухоли, что подтверждается эпидемиологическими и клиническими данными по взаимосвязи распространения гипотиреоза и ГБМ. Клинические наблюдения подтверждают, что рост ГБМ зависит от уровня тиреоидных гормонов. Например, у 39 % пациентов с ГБМ диагностируется гипотиреоз, при этом на долю первичного и вторичного гипотиреоза приходится соответственно 10 и 21 % случаев, а субкли-

нический гипотиреоз выявляется только у 8 % пациентов [18]. А. Hercbergs с соавт. продемонстрировали, что пропилтиоурацил-индуцированный гипотиреоз легкой степени в сочетании со стандартной лучевой и терапией темозоломидом приводит к 3-кратному увеличению выживаемости пациентов с ГБМ по сравнению с пациентами, получающими стандартную терапию [19]. Проведенное в Израиле исследование по аналогичной схеме подтвердило результаты американских коллег. Медиана времени до прогрессирования опухоли была значительно выше в экспериментальной группе (5,0 и 2,7 мес.

Таблица 2. Негеномные эффекты тиреоидных гормонов, индуцированные через взаимодействие с CD51/CD61 интегрином

Эффект	Внутриклеточный сигнальный путь	Йодотиронины	
		T <sub>4</sub>	T <sub>3</sub>
Ионный обмен:			
Активность Ca <sup>2+</sup> -АТФазы	PKC	↑	↑
Активность Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -АТФазы	МАРК, PI3K	0	↑↑
Активность Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> антипорта	МАРК	↑	↑
Полимеризация актина	FAK	↑	0
Транслокация внутриклеточных белков из цитоплазмы в ядро	МАРК	↑	↑
Неоангиогенез	МАРК	↑↑	↑
Пролиферация опухолевых клеток	МАРК	↑↑	↑
Активация ядерных рецепторов к эстрогену (в отсутствие эстрогенов)	МАРК	↑	0
Негеномно индуцированная экспрессия специфических генов ( <i>HIF1A</i> , <i>ZAK14</i> )	PI3K	0	↑

Примечание: PKC — протеинкиназа С, FAK — киназа фокальной адгезии, МАРК — митоген-активируемая протеинкиназа, PI3K — фосфотидилинозитол-3-киназа, T<sub>3</sub> — трийодтиронин, T<sub>4</sub> — тироксин, ↑ стимуляция, 0 — не влияют

соответственно,  $p = 0,002$ ). 6-мес. показатели выживаемости без прогрессирования составили 33 % и 0 % в гипо- и эутиреоидной группах соответственно [20]. О. Ashur-Fabian с соавт. представили клинический случай полного ответа ГБМ после пропилтиоурацил- индуцированного (600 мг/сут) гипотиреоза в сочетании с противоопухолевой терапией: безрецидивный период после первой линии химиотерапии составил 2,5 года, общая выживаемость 4,5 года [21].

### Выводы

Наши результаты показывают, что у крыс с глиомой С6 введение пропилтиоурацила достоверно увеличивает на 63,2 % медиану выживаемости, а также уменьшает риск летального исхода (HR = 0,14, 0,05–0,38) по сравнению с контрольной группой животных.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Работа проведена в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 18.03.1986 г. и 15.06.2006 г.) и одобрена локальным этическим комитетом института (№ 202 от 20.02. 2018 г.).

#### Compliance with patient rights and principles of bioethics

The work was conducted in accordance with the ethical principles established by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, dated 18.03.1986 and 15.06.2006) and approved by the local ethical committee of the Institute (No. 202 dated 20.02.2018).

#### Финансирование

Исследование финансировалось Министерством науки и высшего образования РФ в рамках тем государственного задания № 122112100051-0.

#### Funding

This study was supported by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (State assignment № 122112100051-0).

#### Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Чернов А.Н., Гушаков Р.И. — написание статьи, анализ данных;

Прозоренко Е.В. — провел нейрохирургические операции на животных;

Севян Н.В., Давыдов М.М. — провели эксперименты по моделированию гипотериоза и оценку общей выживаемости крыс;

Галимова Э.С. — анализ данных, редактирование статьи;

Митрофанов А.А., Гушаков Р.И. — редактирование статьи, разработка общей концепции.

#### Authors' contributions

Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, conducting research and drafting the article, read and approved the version to be published. Each of the authors contributed as following:

Chernov A.N., Gushakov R.I. — article writing, data analysis;

Prozorenko E.V. — neurosurgical operations on the animals;

Sevyan N.V., Davydov M.M. — conducted experiments on modeling hypothyroidism and assessing the overall survival of the rats;

Galimova E.S. — data analysis and article editing;

Mitrofanov A.A., Gushakov R.I. — article editing, general concept development.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Davis M.E. Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment. Clin J Oncol Nurs. 2016; 20(5 Suppl): 2-8.-DOI: <https://doi.org/10.1188/16.CJON.S1.2-8>.

2. Ou A., Yung W.K.A., Majd N. Molecular mechanisms of treatment resistance in glioblastoma. *Int J Mol Sci.* 2020; 22(1): E351.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22010351>.
3. Nauman P. Thyroid hormones in the central nervous system (CNS) and their effect on neoplasm formation, particularly on the development and course of glioblastoma multiforme - research hypothesis. *Endokrynol Pol.* 2015; 66(5): 444-59.-DOI: <https://doi.org/10.5603/EP.2015.0055>.
4. Farwell A.P., Dubord-Tomasetti S.A., Pietrzykowski A.Z., et al. Regulation of cerebellar neuronal migration and neurite outgrowth by thyroxine and 3,3',5'-triiodothyronine. *Brain Res Dev Brain Res.* 2005; 154(11): 121-135.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.devbrainres.2004.07.016>.
5. Farwell A.P., Tranter M.P., Leonard J.L. Thyroxine-dependent regulation of integrin-laminin interactions in astrocytes. *Endocrinology.* 1995; 136(9): 3909-15.-DOI: <https://doi.org/10.1210/en.136.9.3909>.
6. Trentin A.G., De Aguiar C.B., Garcez R.C., Alvarez-Silva M. Thyroid hormone modulates the extracellular matrix organization and expression in cerebellar astrocyte: effects on astrocyte adhesion. *Glia.* 2003; 42: 359-69.-DOI: <https://doi.org/10.1002/glia.10228>.
7. Moeller L.C., Führer D. Thyroid hormone, thyroid hormone receptors, and cancer: a clinical perspective. *Endocr Relat Cancer.* 2013; 20(2): R19-29.-DOI: <https://doi.org/10.1530/ERC-12-0219>.
8. Zhang L., Cooper-Kuhn C.M., Nannmark U., et al. Stimulatory effects of thyroid hormone on brain angiogenesis in vivo and in vitro. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010; 30(2): 323-335.-DOI: <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2009.216>.
9. Gilbert M.E., Paczkowski C. Propylthiouracil (PTU)-induced hypothyroidism in the developing rat impairs synaptic transmission and plasticity in the dentate gyrus of the adult hippocampus. *Brain Res Dev Brain Res.* 2003; 145(1): 19-29.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0165-3806\(03\)00191-3](https://doi.org/10.1016/s0165-3806(03)00191-3).
10. Wémeau J.L., Pigeyre M., Proust-Lemoine E., et al. Beneficial effects of propylthiouracil plus L-thyroxine treatment in a patient with a mutation in MCT8. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(6): 2084-8.-DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2719>.
11. Lefauconnier J.M., Lacombe P., Bernard G. Cerebral blood flow and blood-brain influx of some neutral amino acids in control and hypothyroid 16-day-old rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1985; 5(2): 318-26.-DOI: <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1985.41>.
12. Sunitha Y., Udaykumar P., Raghunath M. Changes in blood-brain barrier nutrient transport in the offspring of iodine-deficient rats and their preventability. *Neurochem Res.* 1997; 22(7): 785-90.-DOI: <https://doi.org/10.1023/a:1022023524106>.
13. Davis P.J., Lin H.Y., Hercbergs A.A., et al. How thyroid hormone works depends upon cell type, receptor type, and hormone analogue: implications in cancer growth. *Discov Med.* 2019; 27(147): 111-117.
14. Shinderman-Maman E., Cohen K., Weingarten C., et al. The thyroid hormone- $\alpha\text{v}\beta 3$  integrin axis in ovarian cancer: regulation of gene transcription and MAPK-dependent proliferation. *Oncogene.* 2016; 35: 1977-1987.-DOI: <https://doi.org/10.1038/onc.2015.262>.
15. Davis F.B., Tang H.Y., Shih A. et al. Acting via a cell surface receptor, thyroid hormone is a growth factor for glioma cells. *Cancer Res.* 2006; 66(14): 7270-7275.-DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-4365>.
16. Liappas A., Alexandros L., Mourouzis I., et al. Cell-type-dependent thyroid hormone effects on glioma tumor cell lines. *J Thyroid Res.* 2011; 2011: 856050.-DOI: <https://doi.org/10.4061/2011/856050>.
17. Jones S.A., Jolson D.M., Cuta K.K., et al. Triiodothyronine is a survival factor for developing oligodendrocytes. *Mol Cell Endocrinol.* 2003; 199(1-2): 49-60.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0303-7207\(02\)00296-4](https://doi.org/10.1016/S0303-7207(02)00296-4).
18. Faghih-Jouybari M., Naderi S., Mashayekhi S., et al. Hypothyroidism among patients with glioblastoma multiforme. *Iran J Neurol.* 2018; 17(3): 149-151.
19. Hercbergs A.A., Suh J.H., Lee S., et al. Propylthiouracil-induced chemical hypothyroidism with high-dose tamoxifen prolongs survival in recurrent high grade glioma: a phase I/II study. *Anticancer Res.* 2003; 23(1B): 617-626.
20. Linetsky E., Hercbergs A., Dotan S. Time to tumor progression (TTP) and quality of life (QOL) following propylthiouracil induction of chemical hypothyroidism in failed malignant gliomas (Abstract # 144). In: *World Federation of Neuro-Oncology – Second Quadrennial Meeting.* Edinburgh. 2005: 318.
21. Ashur-Fabian O., Blumenthal D.T., Bakon M., et al. Long-term response in high-grade optic glioma treated with medically induced hypothyroidism and carboplatin: a case report and review of the literature. *Anticancer Drugs.* 2013; 24(3): 315-323.-DOI: <https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e32835c7a47>.

Поступила в редакцию 31.07.2023  
 Прошла рецензирование 24.10.2023  
 Принята в печать 21.12.2023

Received 31.07.2023  
 Reviewed 24.10.2023

Accepted for publication 21.12.2023

**Сведения об авторах / Author's information / ORCID**

Чернов Александр Николаевич / Chernov Alexander N. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2464-7370>.  
 Прозоренко Евгений Владимирович / Prozorenko Evgeny V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8880-1758>.  
 Севян Надежда Вагаршаковна / Sevyan Nadezhda V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5841-7480>.  
 Давыдов Михаил Михайлович / Davudov Mikhail M. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5038-9307>.  
 Галимова Эльвира Сафуановна / Galimova Elvira S. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8773-0932>.  
 Митрофанов Алексей Андреевич / Mitrofanov Aleksey A. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4125-7342>.  
 Глушаков Руслан Иванович / Glushakov Ruslan I. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0161-5977>.





© О.А. Князева<sup>1,2</sup>, Е.А. Киреева<sup>1</sup>, А.И. Уразаева<sup>1</sup>, И.Г. Конкина<sup>2</sup>

## Противоопухолевый эффект глюконатов марганца, меди и цинка на модели миеломы Sp2/0 Ag14 у мышей BALB/c

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация

<sup>2</sup>Уфимский институт химии – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, г. Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация

© О.А. Knyazeva<sup>1,2</sup>, E.A. Kireeva<sup>1</sup>, A.I. Urazaeva<sup>1</sup>, I.G. Konkina<sup>2</sup>

## Antitumor Effect of Manganese, Copper and Zinc Gluconate on a Model of Myeloma Sp2/0-Ag14 IN BALB/c Mice

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Ufa, the Russian Federation

<sup>2</sup>Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, the Russian Federation

**Цель.** Оценить противоопухолевый эффект глюконатов марганца, меди и цинка на модели миеломы Sp2/0 Ag14 у линейных мышей BALB/c.

**Материал и методы.** Мыши линии BALB/c с трансплантированной миеломой Sp 2/0 Ag14 получали перорально в течение трех недель глюконаты марганца, меди и цинка, синтезированные в Уфимском институте химии УФИЦ РАН, препаратом сравнения служил циклофосфамид. На 22 день проводили гистологические исследования органов и опухолевых образований, а также оценивали противоопухолевый эффект, рассчитывая показатели опухолевой регрессии: торможение прироста массы тела (ТПМ), торможение развития асцита (ТРА) и через 3 месяца — увеличение продолжительности жизни (УПЖ).

**Результаты.** Гистологические исследования показали отсутствие солидных опухолевых образований в группах мышей после трехнедельной терапии глюконатами металлов. В тканях органов существенных изменений по сравнению с контрольной группой интактных животных выявлено не было. В группе животных без лечения зарегистрировано образование узловатой опухоли с выраженной сетью сосудистых структур, в которых после терапии циклофосфамидом обнаружен венозный застой, приводящий к скоплению лимфоидных клеток в стенках ячеек опухоли. Показатели ТПМ, ТРА и УПЖ в группе с препаратом сравнения циклофосфамид имели значения: 28,8 %, 29,4 % и 153,5 %, которые оказались близкими к показателям в группе с терапией глюконатом меди. Глюконаты марганца и цинка показали более высокую эффективность, превышающую эффективность препарата сравнения на 30–40 %.

**Заключение.** Введение в течение трех недель глюконатов марганца, меди и цинка замедляет развитие опухолевого процесса у мышей BALB/c с миеломой Sp2/0 Ag14: на этапе забора материала солидных опухолевых образований не обнаружено, рост опухоли отмечен только после отмены препаратов. Результаты эксперимента подкреплены морфологическим контролем и статистическими расчетами с помощью программы «Statistica 10,0». Ингибирование роста

**Aim.** To evaluate the antitumor effect of manganese, copper, and zinc gluconates in a model of myeloma Sp2/0-Ag14 in BALB/c strain mice.

**Materials and methods.** BALB/c mice with transplanted Sp2/0-Ag14 myeloma received orally for three weeks manganese, copper and zinc gluconates synthesized at the Ufa Institute of Chemistry, Ufa Research Center, Russian Academy of Sciences; the reference drug was cyclophosphamide. On day 22, organs and tumor masses were histologically examined, and the antitumor effect was assessed by calculating tumor regression rates: body weight gain inhibition (WGI), ascites growth inhibition (AGI) and after 3 months - an increase in life expectancy (ILE).

**Results.** Histological tests showed the absence of solid tumor in the groups of mice that underwent three weeks of treatment with metal gluconates. No significant changes were found in organ tissues compared to the control group of intact animals. In the group of untreated animals, the formation of a nodular tumor with a developed vascular network was registered. After cyclophosphamide therapy there was detected venous stasis, leading to the accumulation of lymphoid cells in the walls of the tumor cells. WGI, AGI, and ILE in the group with the reference drug cyclophosphamide were 28.8 %, 29.4 %, and 153.5 % respectively, that was close to the values of the group with copper gluconate therapy. Manganese and zinc gluconates showed higher efficiency, exceeding the effectiveness of the reference drug by 30–40 %.

**Conclusion.** Administration of manganese, copper and zinc gluconates for three weeks slows down the development of the tumor process in BALB/c mice with Sp2/0-Ag14 myeloma: no solid tumor was detected at sampling; tumor growth was noted only after the drugs were discontinued. To support the results of the experiment morphological control and statistical calculations using the Statistica 10.0 program were applied. Inhibition of tumor growth (30–40 %) was recorded by changes

опухоли (30–40 %) зарегистрировано по изменению массы тела, накопления асцита и продолжительности жизни.

**Ключевые слова:** глюконаты марганца, меди, цинка; противоопухолевый эффект; миелома Sp 2/0 Ag14; мыши BALB/c; показатели опухолевой регрессии; гистология

**Для цитирования:** Князева О.А., Киреева Е.А., Уразаева А.И., Конкина И.Г. Противоопухолевый эффект глюконатов марганца, меди и цинка на модели миеломы Sp2/0 Ag14 у мышей BALB/c. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(1): 62–68.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-62-68

in body weight, ascites accumulation and the increase in life expectancy.

**Keywords:** manganese, copper, zinc gluconates; antitumor effect; Sp 2/0-Ag14 myeloma; BALB/c mice; indicators of tumor regression; histology

**For Citation:** Knyazeva O.A., Kireeva E.A., Urazaeva A.I., Konkina I.G. Antitumor effect of manganese, copper and zinc gluconate on a model of myeloma Sp2/0-Ag14 IN BALB/c mice. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(1): 62–68. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-62-68

✉ Контакты: Князева Ольга Александровна [olga\\_knyazeva@list.ru](mailto:olga_knyazeva@list.ru)

## Введение

В последнее годы убедительно продемонстрировано, что иммунотерапия рака является эффективным, и в то же время падающим способом терапии неопластических образований, который способен резко увеличить выживаемость и качество жизни пациентов [1]. Известно также новое перспективное направление в поиске цитотоксических субстанций — это соединения биогенных металлов, многие из которых обладают выраженными иммуномодулирующими свойствами [2, 3].

Поиск субстанций, обладающих умеренной цитотоксичностью и направленно модулирующих параметры иммунной системы с целью подавления онкологического процесса представляется интересной задачей. Одна из первых работ в этом направлении, в которой изучалась цитотоксическая активность и иммуномодулирующие свойства глюконатов биогенных металлов, была опубликована в 2002 г. [4].

В настоящее время терапия рака, активируемая ионами 3d-металлов, признана перспективным подходом для лечения злокачественных новообразований.

Например, включение соединений цинка в схему лечения глиобластомы как *in vitro*, так и *in vivo*, значительно снижает количество жизнеспособных злокачественных клеток, их способность к пролиферации, и индуцирует апоптоз [5]. В работе [6] показано, что  $Zn^{2+}$ -зависимые ферменты, воздействуя на лизосомальный аппарат, активно уничтожают метастатические опухолевые клетки *in vitro* и *in vivo*. Предполагаемый механизм действия Zn рассмотрен авторами [7]: цинк индуцирует экспрессию Вах и его встраивание в митохондриальную мембрану, за которым следует высвобождение цитохрома С и индукция им апоптогенеза.

Изучение влияния соединений марганца на опухолевые процессы показало, что  $Mn^{2+}$  не только способствует созреванию дендритных клеток и макрофагов, но вызывает системный противоопухолевый ответ, причем лечение  $Mn^{2+}$  не снижает массу тела и не повреждает основные органы мышей по сравнению с лечением химиотерапевтическими препаратами [8].

Медь и ее комплексы также могут индуцировать аутофагию или апоптоз в опухолевых клетках за счет множества различных механизмов действия (активация путей стресса, остановка клеточного цикла, ингибирование ангиогенеза, купроптоз), которые перспективны в терапии рака [9].

Из опыта наших предыдущих исследований известно, что координационные соединения 3d-металлов с глюконовой кислотой оказывают корректирующее действие на иммунный и окислительный гомеостаз [10–12], Присутствие глюконат-ионов в составе исследуемых комплексов, возможно, тоже играет определенную роль, поскольку известно, что с помощью глюконовой кислоты можно заблокировать переносчик цитрата через плазматическую мембрану раковой клетки, и тем самым затормозить рост опухоли и изменить метаболические характеристики ее ткани [13].

Представляется перспективным дальнейшее изучение иммуностропных и противоопухолевых свойств глюконатов биогенных металлов, поэтому целью данного исследования явилась оценка противоопухолевой активности глюконатов марганца, меди и цинка на модели трансплантированной миеломы Sp2/0 Ag14 у линейных мышей BALB/c.

## Материалы и методы

Эксперимент проводили на 120 линейных белых мышках BALB/c, самцах (25–28 г), полученных из питомника лабораторных животных филиала ФГУП НПО Микроген МЗ РФ (Республика Башкортостан, Чишминский район, село Горный). Животные содержались в условиях вивария ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях, а также правил лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 3 51000.3-96 и 51000.4-96). Из этого числа животных 100 особям осуществлялась трансплантация клеток мышинной миеломы.

Глюконаты марганца ( $MnGl_2$ ), меди ( $CuGl_2$ ) и цинка ( $ZnGl_2$ ) были синтезированы в лаборатории физико-химических методов анализа ОСП

ФГБНУ Уфимского института химии УФИЦ РАН по методикам, описанным Конкиной И.Г. и соавт. [4].

Модель миеломы создавалась путем однократной внутрибрюшинной трансплантации клеток мышинной миеломы Sp 2/0 Ag14 в количестве  $10^6$  клеток на мышь в 0,1 мл физ. раствора за сутки до начала терапии.

Лабораторные животные были разделены на 6 групп (по 20 особей в каждой): 1-я группа — мышь с миеломой без лечения, 2-я группа — терапия циклофосфамидом на фоне миеломы, 3–5-я группы — терапия глюконатами марганца, меди и цинка (соответственно) на фоне миеломы, 6-я группа — интактные животные.

Препарат сравнения циклофосфамид вводили внутрибрюшинно по 0,1 мл (12 мг/10 мл), исходя из рекомендуемой дозы 3–6 мг/кг. Глюконаты марганца, меди и цинка в концентрации  $10^{-2}$  моль/л вводили с помощью желудочного зонда по 0,18–0,2 мл раствора на мышь, в зависимости от веса животного. Мыши контрольной группы получали дистиллированную воду в том же объеме. Все препараты начинали вводить на следующие сутки после трансплантации клеток миеломы. Терапевтический курс составил три недели, после окончания которого 50 % животных умерщвляли под эфирным наркозом методом цервикальной дислокации. После этого у мышей из групп 1–5 определяли прирост массы тела, измеряли объем асцитической жидкости/асцита (ОА) и отбирали опухолевые образования (для получения гистологических срезов), а у мышей всех шести групп — жизненно важные органы (печень, легкие, почки, селезенка и сердце).

Морфологическое исследование проводили по методике Ван-Гизона, по Маллори [14]. Для этого кусочки ткани фиксировали в 10 % нейтральном формалине, затем осуществляли стандартную проводку спиртом (70°, 80°, 90° и 100°), спирт — хлороформом, парафин — хлороформом, двумя порциями парафина и все заливали в парафин. Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 5–6 микрон с использованием микротомы LEICA 4RM 2145. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином [15, 16]. Визуализацию и фотографирование препаратов осуществляли с использованием микроскопа LEICA ДМ-5000 со специализированным обеспечением управления, настройками и захватом изображения (объективы Plan 10 ×, 40 ×; цифровая камера 0,5 ×).

У остальных животных после наблюдения в течение 3-х мес. определяли медиану продолжительности жизни (МПЖ) и рассчитывали по методике Трещалиной и соавт. [17] показатели торможения прироста массы тела (ТПМ), торможения развития асцита (ТРА) и увеличения продолжительности жизни животных (УПЖ). Расчеты проводили относительно контрольной группы «контроль-миелома» по следующим формулам:  $ТПМ = [(ПМТ_{(к-м)} - ПМТ_0) / ПМТ_{(к-м)}] \times 100 \%$ , где  $ПМТ_{(к-м)}$  — прирост массы тела в контрольной группе (г),  $ПМТ_0$  — прирост массы тела в опытной группе (г);  $ТРА = [(ОА_{(к-м)} - ОА_0) / ОА_{(к-м)}] \times 100 \%$ , где  $ОА_{(к-м)}$  — объем асцита в контрольной группе (мл),  $ОА_0$  — объем асцита в опытной группе (мл);  $УПЖ = [(МПЖ_0 - МПЖ_к) / МПЖ_к] \times 100 \%$ , где  $МПЖ_к$  — медиана продолжительности жизни в контрольной группе,  $МПЖ_0$  — медиана продолжительности жизни в опытной группе.

### Влияние глюконатов 3d-металлов на показатели прогрессии трансплантированной миеломы Sp2/0 Ag14 у мышей линии BALB/c

Статистич. показатель	Экспериментальные группы мышей				
	1 (n = 10) Контроль-миелома	2 (n = 10) Циклофос-фамид + миелома	3 (n = 10) MnGl + миелома	4 (n = 10) CuGl + миелома	5 (n = 10) ZnGl + миелома
Прирост массы тела (ПМТ), г					
М ± σ Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ) p-знач.	13,2 ± 2,2 12,9 (12,1-14,8)	9,4 ± 1,6 9,8 (8,7-10,2) P <sub>1-2</sub> = 0,001 P <sub>2-3</sub> = 0,001 P <sub>2-4</sub> = 0,27 P <sub>2-5</sub> = 0,04	6,5 ± 1,0 6,6 (5,7-7,2) P <sub>1-3</sub> < 0,001 P <sub>2-3</sub> = 0,001 P <sub>3-4</sub> < 0,001 P <sub>3-5</sub> = 0,003	9,3 ± 1,4 9,3 (8,2-10,0) P <sub>1-4</sub> < 0,001 P <sub>2-4</sub> = 0,27 P <sub>3-4</sub> < 0,001 P <sub>4-5</sub> = 0,09	8,4 ± 1,4 8,8 (7,6-9,1) P <sub>1-5</sub> < 0,001 P <sub>2-5</sub> = 0,04 P <sub>3-5</sub> = 0,003 P <sub>4-5</sub> = 0,09
Объем асцита (ОА), мл					
М ± σ Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ) p-знач.	6,8 ± 1,0 7,1 (6,3-7,7) P <sub>1-2</sub> = 0,001 P <sub>1-3</sub> < 0,001 P <sub>1-4</sub> < 0,001 P <sub>1-5</sub> < 0,001	4,8 ± 0,8 5,0 (4,4-5,4) P <sub>1-2</sub> = 0,001 P <sub>2-3</sub> = 0,001 P <sub>2-4</sub> = 0,23 P <sub>2-5</sub> = 0,03	3,4 ± 0,6 3,5 (3,1-3,8) P <sub>1-3</sub> < 0,001 P <sub>2-3</sub> = 0,001 P <sub>3-4</sub> = 0,001 P <sub>3-5</sub> = 0,004	4,7 ± 0,8 4,8 (4,2-5,0) P <sub>1-4</sub> < 0,001 P <sub>2-4</sub> = 0,23 P <sub>3-4</sub> = 0,001 P <sub>4-5</sub> = 0,09	4,3 ± 0,6 4,6 (4,0-4,8) P <sub>1-5</sub> < 0,001 P <sub>2-5</sub> = 0,03 P <sub>3-5</sub> = 0,004 P <sub>4-5</sub> = 0,09
Медиана продолжительности жизни (МПЖ), сут					
Me	24,3 [8-38]	61,6 [38-90]	72,4 [45-90]	56,1 [45-90]	68,6 [45-90]

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «Statistica 10,0»: определяли медиану (Me), интерквартильный размах ( $Q_1-Q_3$ ) и критерий Манна – Уитни. Статистически значимыми отличия считались при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Влияние терапии глюконатами марганца, меди и цинка на показатели прогрессирования трансплантированной миеломы представлена в таблице.

Результаты расчетов ТПМ, ТРА и УПЖ продемонстрированы на диаграмме (рис. 1).

В контрольной группе — «миелома без лечения», обнаружено опухолевое образование, которое располагалось в брюшной полости, его размер составлял  $1,0 \times 1,5$  см. Опухоль достаточно плотная на ощупь, имела относительно ровную поверхность с нечеткими контурами, на гистологических препаратах определялась дольчатость опухолевой структуры, разделенная соединительной тканью. В соединительнотканной структуре располагались полнокровные кровеносные сосуды различного калибра, чаще всего отмечалась венозная гиперемия (рис. 2).

Скопления лимфоидных клеток, схожих с клетками, инфильтрирующими ячейки опухоли, определялись и вокруг кровеносных сосудов, как правило, увеличенных (рис. 3).

Присутствие иммунных клеток в опухоли указывает на прогрессирование опухолевого процесса, его активную стадию [18].

Лимфоидные клетки имели различный размер, располагались как диффузно, так и в виде крупных скоплений. Лимфоидные клетки плотно прилегали друг к другу, а также к кровеносным сосудам, пронизывающим опухолевое образование в различных направлениях (рис. 4).

Во 2-й группе мышей с миеломой после терапии препаратом сравнения циклофосфамидом также были обнаружены опухолевые образования размером  $1,0 \times 1,4$  см, макроскопические размеры которых в среднем были меньше, но не имели значимых отличий от группы животных с миеломой без лечения. Опухоль была менее плотной, имела выраженное ячеистое строение, стенка всех ячеек инфильтрирована лимфоидными клетками, расположенными вплотную друг к другу. Однако среди однообразных ячеистых структур встречались значительного диаметра полости, выстланные клетками призматической формы, расположенными в один слой, которые напоминали выводные протоки желез. Просветы ячеек были заполнены прозрачной жидкостью, стенки резко расширенных ячеек выстланы крупными плазматическими клетками. Опухолевую структуру про-

низывали кровеносные сосуды различного диаметра, в которых, как правило, отмечался застой крови: венозная гиперемия с периваскулярным отеком с последующей миграцией лейкоцитов через стенку кровеносных сосудов, что приводило к накоплению лимфоидных клеток в стенке ячеек опухолевого образования (рис. 5).

В брюшной полости мышей групп 3–5 с миеломой после терапии глюконатами биометаллов («миелома+MnGl», «миелома+CuGl», «миелома+ZnGl») в полости брюшины была обнаружена серозная, изредка слегка мутная выпотная жидкость. В спайках и уплотненных производных брюшины, в области брыжеек, инфильтрированных клеточными элементами крови и соединительной ткани, не выявлено характерных ячеистых структур и скоплений полиморфных и гиперхромных опухолевых клеток. Морфологическое исследование гистологических срезов тканей органов существенных изменений по сравнению с контрольной группой интактных животных (группа № 6) не выявило.

### Обсуждение

В результате проведенного исследования было показано, что после курса введения глюконата марганца происходит статистически значимое снижение прироста массы тела и объема асцитической жидкости как по сравнению с группой контроль-миелома, так и по сравнению с другими группами. После терапии глюконатом меди статистически значимое снижение показателей выявлено относительно группы контроль-миелома, а после терапии глюконатом цинка также и по сравнению с группой «миелома + циклофосфамид». Соответственно ТПМ тела и ТРА составили для глюконата марганца — 50,8 % и 50 %, для глюконата меди — 29,5 % и 30,9 %, для глюконата цинка — 36,4 % и 36,8 %. Показатель УПЖ в той же последовательности составил: 197,9 %, 130,9 % и 182,3 %. В группе сравнения «миелома + циклофосфамид» данные показатели оказались несколько ниже, чем после терапии глюконатами марганца и цинка (28,8 %, 29,4 % и 153,5 %).

Проведенные гистологические исследования показали, что клетки миеломы, введенные в брюшную полость, разрастаются путем инфильтрации вокруг кровеносных сосудов брыжейки. Инфильтрация опухолевых клеток может быть диффузной или очаговой.

Миеломные клетки в брюшной полости формируют узловатую опухоль размером  $1,0 \times 1,5$  см, связанную с брыжейкой кишечника. В гистологических препаратах определяется дольчатое строение, все перегородки опухоли инфильтрированы лимфоидными клетками различной толщины и

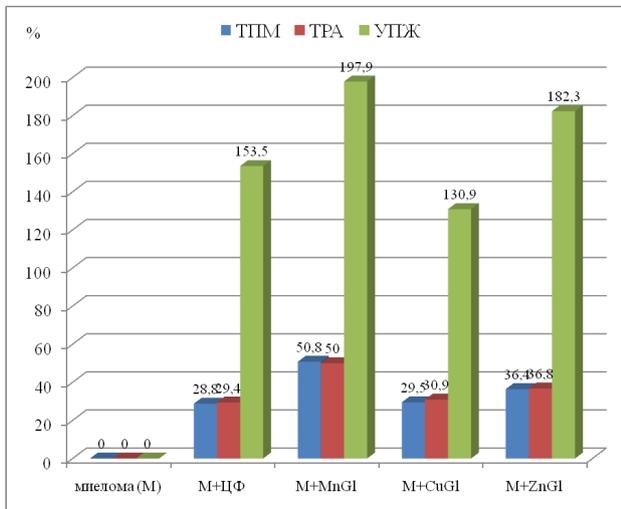


Рис. 1. Эффективность терапии глюконатами марганца, меди и цинка в сравнимых группах через 3 недели (ТПМ, ТРА) и 3 месяца (УПЖ)

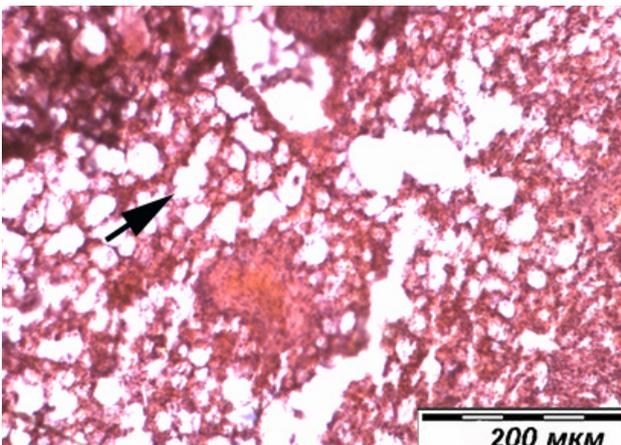


Рис. 2. Один из типичных фрагментов солидного опухолевого образования у мышей из группы «миелома без лечения». Визуализируются ячейки опухоли (стрелка), окруженные плотно расположенными лимфоидными клетками опухоли. Окраска гематоксилином и эозином, Ув. 200

конфигурации. Особенно в местах контакта ячеек определяются большого размера и узловатого строения лимфоцитные клетки, проявляющие все признаки митоза. Внутри опухоли видна выраженная сеть сосудистых структур, заполненных кровью, что указывает на циркуляцию крови. Можно допустить, что имеется новая разновидность опухоли миеломной ткани.

### Заключение

Терапия путем перорального введения глюконатов марганца, меди и цинка замедляет развитие миеломы Sp 2/0 Ag14 у мышей BALB/c. Ингибирование роста опухоли зарегистрировано по показателям опухолевой регрессии — изменению массы тела, накоплению асцита и продолжительности жизни. Сдерживание роста

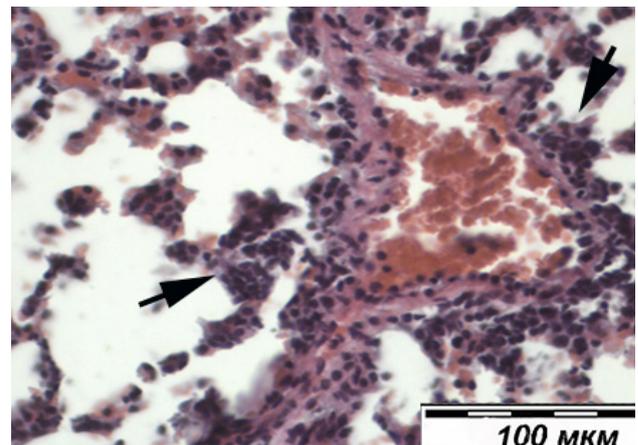


Рис. 3. Фрагмент опухолевого образования мыши из группы «миелома без лечения». Визуализируется выраженная инфильтрация лимфоидных клеток вокруг кровеносного сосуда и в стенке ячеистых структур опухоли (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином, Ув. 400

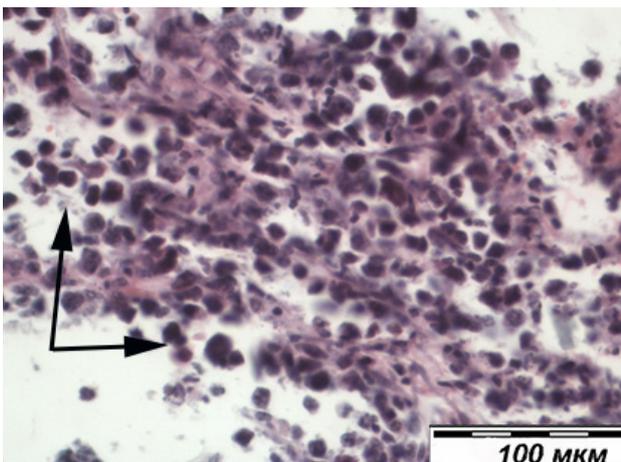


Рис. 4. Фрагмент солидного опухолевого образования мыши из группы «миелома без лечения». Визуализируются лимфоидные клетки опухоли, полиморфные и различного размера, местами плотно прилегающие друг к другу, а также к кровеносным сосудам, пронизывающим опухолевое образование в различных направлениях. Гиперхромные опухолевые клетки (стрелка) перекрывают слабо визуализирующиеся структуры стенки сосудов опухоли. Окраска гематоксилином и эозином, Ув. 400

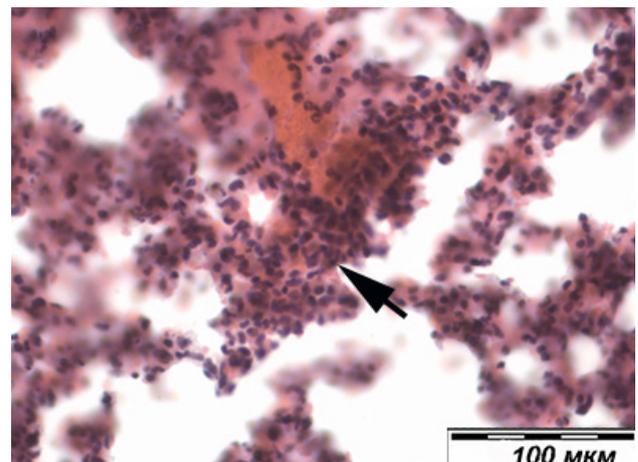


Рис. 5. Фрагмент солидного опухолевого образования мыши из группы с миеломой после терапии циклофосфамидом «миелома + ЦФ». Визуализируется групповое и диффузное расположение лимфоидных клеток (стрелка) опухоли после терапии циклофосфамидом. Окраска гематоксилином и эозином, Ув. 400

опухоли с помощью лечения глюконатами био-металлов в течение 3-х недель с дальнейшим возобновлением после отмены препаратов подкреплено морфологическим контролем и статистическими расчетами с помощью программы «Statistica 10,0»: определены медиана (Me), интерквартильный размах ( $Q_1-Q_3$ ) и критерий Манна – Уитни. Наибольшая эффективность выявлена у глюконата марганца, далее следуют глюконат цинка и меди.

Через три недели после трансплантации клеток миеломы солидные опухоли выявлены в группах животных «миелома без лечения» и «миелома + циклофосфамид», тогда как в группах «миелома + глюконат марганца», «миелома + глюконат меди» и «миелома + глюконат цинка» солидные опухолевые образования не обнаружены.

#### Благодарность

Выражаем благодарность ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН и РЦКП «Агидель» УФИЦ РАН за предоставленное оборудование для исследования синтезированных глюконатов 3d-металлов.

#### Acknowledgements

We express our gratitude to UIC UFRC RAS and Regional Center for Collective Use of Unique Equipment “Agidel” UFIC RAS for providing equipment for the study of synthesized gluconates of 3d-metals.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Животные содержались в условиях вивария с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях, а также правил лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ З 51000.3-96 и 51000.4-96).

#### Compliance with patient rights and principles of bioethics

The animals were kept in vivarium conditions in compliance with the International Recommendations of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes and the regulations of laboratory practice for preclinical studies in the Russian Federation (GOST Z 51000.3-96 and 51000.4-96).

#### Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования № 123011300044-5.

#### Funding

The study was performed within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education No. 123011300044-5.

#### Участие авторов

Князева О.А. — разработка дизайна исследования, анализ данных и их интерпретация, написание текста статьи; Киреева Е.А. — постановка эксперимента, статистическая обработка результатов, редактирование статьи;

Уразаева А.И. — участие в постановке эксперимента, сбор материала, получение данных для анализа, перевод статьи;

Конкина И.Г. — синтез глюконатов 3d-металлов, участие в обсуждении результатов исследования и редактировании статьи.

#### Authors' contributions

Knyazeva O.A. — development of the research design, data analysis and interpretation, manuscript drafting;

Kireeva E.A. — experiment set up, statistical processing of the results, editing the article;

Urazaeva A.I. — experiment set up, materials collection, gathering data for analysis, translation of the article;

Konkina I.G. — synthesis of gluconates of 3d-metals, research results discussion, editing of the article.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

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. Esfahani K., Roudaia L., Buhlaiga N., et al. A review of cancer immunotherapy: from the past, to the present, to the future. *Curr Oncol.* 2020; 27(2): 87-97.-DOI: <https://doi.org/10.3747/co.27.5223>.
2. Гук Д.А., Красновская О.О., Белоглазкина Е.К. Координационные соединения биогенных металлов как цитотоксические агенты для терапии злокачественных новообразований. *Успехи химии.* 2021; 90(12): 1566-1623.-DOI: <https://doi.org/10.1070/RCR5016>. [Guk D.A., Krasnovskaya O.O., Beloglazkina E.K. Coordination compounds of biogenic metals as cytotoxic agents for the treatment of malignant neoplasms. *Uspekhi Khimii = Russian Chemical Reviews.* 2021; 90(12): 1566-1623.-DOI: <https://doi.org/10.1070/RCR5016>. (In Rus)].
3. Wang C., Zhang R., Wei X., et al. Metalloimmunology: The metal ion-controlled immunity. *Adv Immunol.* 2020; 145: 187-241.-DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.ai.2019.11.007>.
4. Конкина И.Г., Иванов С.П., Князева О.А., и др. Физико-химические свойства и фармакологическая активность глюконатов Mn(II), Fe(II), Co(II), Cu(II) и Zn(II). *Химико-фармацевтический журнал.* 2002; 1: 18-25.-DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1015792623287>. [Konkina I.G., Ivanov S.P., Knyazeva O.A., et al. Physico-chemical properties and pharmacological activity of gluconates Mn(II), Fe(II), Co(II), Cu(II) and Zn(II). *Himiko-farmaceuticheskiy zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2002; 1: 18-25.-DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1015792623287>. (In Rus)].
5. Toren A., Yalon M., Dafni A., et al. Hgg-04. zinc enhances temozolomide cytotoxicity in pediatric glioblastoma multiforme model system. *Neuro-Oncol.* 2020; 22: 344-345.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa222.295>.
6. Du W., Gu M., Hu M., et al. Lysosomal Zn<sup>2+</sup> release triggers rapid, mitochondria-mediated, non-apoptotic cell death in metastatic melanoma. *Cell Rep.* 2021; 3: 109848.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cellrep.2021.109848>.
7. Costello L.C., Franklin R.B. Zinc: The wonder drug for the treatment of carcinomas. *Acta Sci Cancer Biol.* 2020; 4(5): 33-39.-DOI: <https://doi.org/10.31080/ascb.2020.04.0223>.

8. Lv M., Chen M., Zhang R., et al. Manganese is critical for antitumor immune responses via cGAS-STING and improves the efficacy of clinical immunotherapy. *Cell Res.* 2020; 30: 966-979.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41422-020-00395-4>.
9. Ji P., Wang P., Chen H., et al. Potential of copper and copper compounds for anticancer applications. *Pharmaceuticals.* 2023; 16(2): 234.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ph16020234>.
10. Князева О.А., Уразаева С.И., Конкина И.Г., и др. Антииммуносупрессивное действие глюконатов 3d-металлов при экспериментальном иммунодефиците. *Казанский медицинский журнал.* 2018; 2: 255-259.-DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ2018-255>. [Knyazeva O.A., Urazaeva S.I., Konkina I.G., et al. Antiimmunosuppressive action of 3d-metal gluconates in experimental immunodeficiency. *Kazanskyj medicinskyj zhurnal = Kazan Medical Journal.* 2018; 2: 255-259.-DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ2018-255>. (In Rus)].
11. Князева О.А., Уразаева С.И., Конкина И.Г. Глюконаты 3d-металлов: влияние на окислительный иммунный гомеостаз, использование в терапии иммунодефицита. Москва: Издательский дом Академии Естествознания. 2021; 122 с.-DOI: <https://doi.org/10.17513/np.448>, ISBN: 978-5-91327-676-6. [Knyazeva O.A., Urazaeva S.I., Konkina I.G. 3d-metalgluconates: effect on oxidative and immunohomeostasis, use in immunodeficiency therapy. Moscow: Publishing House of the Academy of Natural Sciences. 2021; 122.-DOI: <https://doi.org/10.17513/np.448>, ISBN: 978-5-91327-676-6. (In Rus)].
12. Князева О.А., Киреева Е.А., Конкина И.Г., и др. Влияние глюконатов 3d-металлов на лейкоцитарные показатели эндогенной интоксикации. *Казанский медицинский журнал.* 2022; 103(3): 427-433.-DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ2022-427>. [Knyazeva O.A., Kireeva E.A., Konkina I.G., et al. Effect of 3D metal gluconates on leukocyte indices of endogenous intoxication. *Kazanskyj medicinskyj zhurnal = Kazan Medical Journal.* 2022; 103(3): 427-433.-DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ2022-427>. (In Rus)].
13. Mycielska M.E., Mohr M.T.J., Schmidt K., et al. Potential use of gluconate in cancer therapy. *Front Oncol.* 2019; 9: 522-529.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00522>.
14. Jocelyn H., Bruce-Gregorios. *Histopathologic Techniques.* Dr. Joy Bruce. 2018; 789. ISBN: 0692183418, 9780692183410.
15. Волкова О.В., Елецкий Ю.К. Основы гистологии с гистологической техникой. Москва: Медицина. 1982: 304. [Volkova O.V., Eleckyj Yu.K. Basics of histology with histological technique. Moscow: Medicine. 1982: 304. (In Rus)].
16. Саркисов Д.С., Пальцев М.А., Хитров Н.К. Общая патология человека. 2-е издание, переработанная и дополненная. Москва: Медицина. 1997: 608. [Sarkisov D.S., Pal'cev M.A., Hitrov N.K. General human pathology. 2nd edition, revised and expanded. Moscow: Medicine. 1997: 608. (In Rus)].
17. Трещалина Е.М., Жукова О.С., Герасимова Г.К., и др. Методические указания по изучению противоопухолевой активности фармакологических веществ. Под ред. Р.У. Хабриева. Москва: Медицина. 2005: 637-651. [Treschalina E.M., Zhukova O.S., Gerasimova G.K., et al. Methodical instructions for the study of antitumor activity of pharmacological substances. Ed. R.U. Khabrieva. Moscow: Medicine. 2005: 637-651. (In Rus)].
18. Fridman W.H., Pages F., Sautes-Fridman C., Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer.* 2012; 12: 298-306.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc3245>.

Поступила в редакцию 31.08.2023

Прошла рецензирование 25.10.2023

Принята в печать 21.12.2023

Received 31.08.2023

Reviewed 25.10.2023

Accepted for publication 21.12.2023

#### Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Князева Ольга Александровна / Knyazeva Olga A. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1753-4784>.

Киреева Елена Альфредовна / Kireeva Elena A. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6289-4722>.

Уразаева Альбина Ильясовна / Urazaeva Albina I. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1738-9345>.

Конкина Ирина Григорьевна / Konkina Irina G. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4159-5867>.



## Мультигенное исследование опухолевой ткани методом NGS

### Показания для прохождения исследования



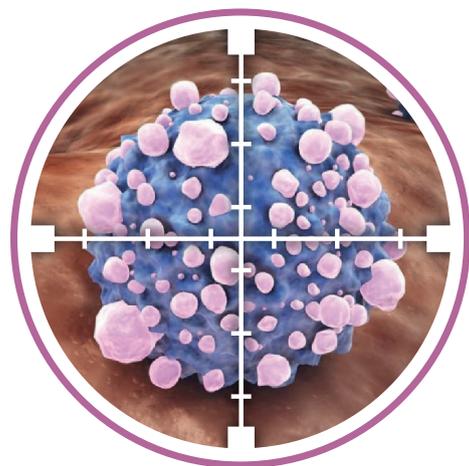
прогрессирование онкологического заболевания



отсутствие эффекта от проводимого лечения онкологического заболевания



наличие метастазов на момент диагностики злокачественного новообразования



#### Метод:

мультигенная NGS-панель



#### Срок исполнения:

20 рабочих дней



#### Количество исследуемых генов:

688 генов



#### Биоматериал:

- для исследования опухолевой ткани - FFPE и 5-12 мл венозной крови  
- для жидкостной биопсии (ctDNA, цоДНК) - 10 мл венозной крови

### Заключение по результатам исследования включает:

- клинически значимые соматические генетические варианты, которые влияют на эффективность противоопухолевой лекарственной терапии
- таргетные препараты, которые могут быть наиболее эффективны в зависимости от генетических особенностей опухоли
- оценку эффективности иммунотерапии
- оценку герминальных генетических вариантов, ассоциированных с наследственными онкологическими заболеваниями
- мутационную нагрузку опухоли (TMB)
- оценку микросателлитной нестабильности (MSI)
- краткий отчет по результатам исследования



NGS - Next-Generation Sequencing, высокопроизводительное секвенирование.

На основе Sentis™ Cancer+Discovery Panel. Средняя глубина прочтения ДНК опухолевой ткани >900x, крови >300x. Образец крови при исследовании опухолевой ткани используется в качестве контрольного образца и для исследования герминальных генетических вариантов (69 генов), ассоциированных с наследственными онкологическими заболеваниями



8 800 777 34 86



<https://evogenlab.ru>



[info@evogenlab.ru](mailto:info@evogenlab.ru)



© А.А. Анускина<sup>1</sup>, Н.В. Митюшкина<sup>1</sup>, В.И. Тюрин<sup>1</sup>, Е.В. Преображенская<sup>1,2</sup>, А.Д. Шестакова<sup>1</sup>,  
С.С. Шульга<sup>1</sup>, Н.А. Бордовская<sup>1</sup>, А.С. Шишкина<sup>1</sup>, Е.Н. Имянитов<sup>1,2</sup>

## Анализ клинически значимых изменений в генах *FGFR2/3* при уротелиальном раке

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

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© А.А. Anuskina<sup>1</sup>, N.V. Mitiushkina<sup>1</sup>, V.I. Tiurin<sup>1</sup>, E.V. Preobrazhenskaya<sup>1,2</sup>, A.D. Shestakova<sup>1</sup>,  
S.S. Shulga<sup>1</sup>, N.A. Bordovskaya<sup>1</sup>, A.S. Shishkina<sup>1</sup>, E.N. Imyanitov<sup>1,2</sup>

## Analysis of Clinically Significant *FGFR3* Genomic Alterations in Urothelial Cancer

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation  
<sup>2</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

**Введение.** Долговременные результаты лечения метастатического уротелиального рака остаются неудовлетворительными: 5-летняя выживаемость при этом заболевании составляет менее 15 %. Разработка и внедрение в клиническую практику новых, в том числе таргетных препаратов, а также индивидуализация системной терапии уротелиального рака на основе молекулярно-генетического анализа опухолевой ткани являются актуальными задачами. Эрдафитиниб — новый препарат для лечения местнораспространённого и метастатического уротелиального рака с определёнными генетическими изменениями в рецепторах *FGFR2* и *FGFR3*, был зарегистрирован в России в 2023 г.

**Материалы и методы.** В настоящей работе нами было изучено распределение клинически значимых мутаций/транслокаций генов *FGFR2/3* на значительной по объёму выборке российских пациентов с уротелиальным раком при помощи собственной тест-системы, разработанной на основе высокочувствительных методов — цифровой капельной ПЦР и ПЦР в реальном времени.

**Результаты.** Генетические нарушения были обнаружены у 34 из 182 (18,7 %) пациентов. Были выявлены следующие aberrации: мутации в гене *FGFR3* *R248C* (n = 4), *S249C* (n = 16), *G370C* (n = 4) и *Y373C* (n = 8), а также транслокации *FGFR3-TACC3* (*F17;T11*) (n = 2). Данные изменения чаще выявлялись в опухолях верхних мочевых путей: мутации/транслокации были найдены у 5/8 (62,5 %) пациентов с раком почечной лоханки, у 2/6 (33,3 %) пациентов с раком мочеточника и у 21/120 (17,5 %) пациентов с раком мочевого пузыря (p = 0,008). Также наблюдалась ассоциация с возрастом пациентов и тенденция к более частому обнаружению мутаций при локализованной форме заболевания (стадии 1–2).

**Выводы.** Разработанные методы тестирования мутаций и транслокаций в дальнейшем могут быть использованы в клинической практике для определения чувствительности опухолей к лечению эрдафитинибом.

**Introduction.** Long-term outcomes of metastatic urothelial cancer remain unsatisfactory: the 5-year survival rate for this disease is less than 15 %. It is important to develop and introduce into clinical practice new drugs, including targeted agents, and the individualization of systemic therapy for urothelial cancer based on molecular genetic analysis of tumor tissue. Erdafitinib, a new drug developed for the treatment of locally advanced and metastatic urothelial cancer with certain genetic alterations in the *FGFR2* and *FGFR3* receptors, was registered in Russia in 2023.

**Materials and Methods.** This work investigated the distribution of clinically relevant mutations/translocations affecting the *FGFR2/3* genes in a large number urothelial cancer patients in Russia using a new test system developed on the basis of highly sensitive methods, such as digital droplet PCR and real-time PCR.

**Results and Conclusion.** 34 out of 182 patients (18.7 %) presented genetic aberrations. These aberrations included mutations *R248C* (n = 4), *S249C* (n = 16), *G370C* (n = 4) and *Y373C* (n = 8) in the *FGFR3* gene, and translocation *FGFR3-TACC3* (*F17;T11*) (n = 2). *FGFR3* gene alterations were more frequent in upper urinary tract tumors: mutations/translocations were found in 5/8 (62.5 %) renal pelvic cancer patients, in 2/6 (33.3 %) ureteral cancer patients and in 21/120 (17.5 %) bladder cancer patients (p = 0,008). There was also an association with patient age and a tendency for more frequent detection of mutations in the localized form of the disease (stages 1-2). The developed methods of mutation and translocation testing can be further used in clinical practice to determine the sensitivity of tumors to erdafitinib treatment.

**Ключевые слова:** уротелиальный рак; рак мочевого пузыря; FGFR3; мутация; транслокация; эрдафитиниб

**Для цитирования:** Анускина А.А., Митюшкина Н.В., Тюрин В.И., Преображенская Е.В., Шестакова А.Д., Шульга С.С., Бордовская Н.А., Шишкина А.С., Имянитов Е.Н. Анализ клинически значимых изменений в генах *FGFR2/3* при уротелиальном раке. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(1): 69–75.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-69-75

**Keywords:** urothelial cancer; bladder cancer; FGFR3; mutation; translocation; erdafitinib

**For Citation:** Anuskina A.A., Mitiushkina N.V., Tiurin V.I., Preobrazhenskaya E.V., Shestakova A.D., Shulga S.S., Bordovskaya N.A., Shishkina A.S., Imyaninov E.N. Analysis of clinically significant FGFR3 genomic alterations in urothelial cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(1): 69–75. (In Rus.).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-69-75

✉ Контакты: Митюшкина Н.В., nmmail@inbox.ru

## Введение

Уротелиальный рак — это группа злокачественных новообразований, развивающихся из уротелия — эпителия, выстилающего мочевыводящие пути: чашечно-лоханочную систему почки, мочеточники, мочевой пузырь, уретру. Наиболее часто уротелиальные карциномы локализуются в мочевом пузыре. До 90 % всех случаев рака мочевого пузыря (РМП) представлены уротелиальными новообразованиями [1]. Среди всех онкологических заболеваний у российских пациентов РМП занимает 12 место. РМП значительно чаще встречается у мужчин, чем у женщин: в 2021 г. стандартизованные показатели заболеваемости и смертности среди мужчин в России составили 11,33 и 4,04, а среди женщин — 2,02 и 0,58 на 100 тыс. человек соответственно [2].

Стандартом консервативного лечения распространённого и метастатического уротелиального рака является терапия на основе препаратов платины [3–5]. Однако в связи с высокой токсичностью платиносодержащая терапия может быть назначена далеко не всем пациентам. В настоящее время в качестве терапии первой и второй линий применяются также ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (ИКТО) — пембролизумаб и атезолизумаб [3–5]. Несмотря на определённые успехи, долговременные результаты лечения метастатического уротелиального рака остаются неудовлетворительными: 5-летняя выживаемость при этом заболевании составляет менее 15 % [3, 4]. В связи с этим актуальными задачами являются разработка и внедрение в клиническую практику новых, в т. ч. таргетных препаратов, а также индивидуализация системной терапии уротелиального рака на основе молекулярно-генетического анализа опухолевой ткани.

В 2019 г. управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) был одобрен первый препарат из группы специфических ингибиторов киназ FGFR1-4 — эрдафитиниб. Данный препарат назначается при местнораспространённом и метастатическом уротелиальном раке с определёнными генетическими изменениями в рецепторах FGFR2 и FGFR3 [6, 7]. Для отбора паци-

ентов на лечение эрдафитинибом одновременно с лекарственным препаратом был зарегистрирован набор реагентов theascreen FGFR RGQ RT-PCR Kit (QIAGEN Manchester Ltd., Германия). Набор позволяет выявлять четыре наиболее часто встречающиеся в уротелиальных опухолях мутации в гене *FGFR3*: *R248C*, *S249C*, *G370C* и *Y373C*, а также транслокации *FGFR3-TACC3v1 (F17;T11)*, *FGFR3-TACC3v3 (F17;T10)*, *FGFR3-BALAP2L1 (F17;B2)*, *FGFR2-BICC1 (F17;B3)* и *FGFR2-CASP7 (F17;C2)*. Мутации в гене *FGFR3* присутствуют приблизительно в 50 % случаев неинвазивного уротелиального рака, однако их встречаемость снижается с возрастанием стадии заболевания [8, 9]. Кроме того, такие мутации чаще обнаруживаются в опухолях верхних мочевых путей [10, 11]. Эрдафитиниб в ходе клинических испытаний показал эффективность у 40 % пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой с *FGFR*-мутациями [6, 7]. В 2023 г. эрдафитиниб был зарегистрирован и в России. В настоящей работе нами была поставлена задача изучить распределение клинически значимых мутаций/транслокаций у 196 российских пациентов при помощи собственной тест-системы, разработанной на основе высокочувствительных методов — цифровой капельной ПЦР и ПЦР в реальном времени.

## Материалы и методы

В исследование были включены образцы уротелиального рака от 196 пациентов, направленных на молекулярно-генетическое тестирование в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова в 2022–2023 гг. Образцы опухолевой ткани, фиксированные в формалине и залитые парафином, были подвергнуты мануальной микродиссекции опухолевых клеток. Нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК) были выделены из срезов с помощью фенол-хлороформной экстракции [12].

Для исследования однонуклеотидных замен использовалась цифровая капельная ПЦР. Для проведения одной реакции брали 2 мкл образца нуклеиновых кислот, 10 мкл ddPCR Supermix for Probes, праймеры и пробы в финальной концентрации 0,5 мкМ и воду в количестве, необходимом для достижения объёма

реакции 20 мкл. Генерация «капель» производилась с использованием устройства QX200 Droplet Generator. ПЦР проходила при следующих условиях: 95 °С, 10 мин. (активация фермента), 50 циклов: 94 °С 30 сек., 58 °С 60 сек., затем 98 °С, 10 мин. Считывание флюоресценции и анализ полученных данных производились при помощи оборудования QX200 Droplet Digital PCR System. Последовательности всех использованных в работе праймеров и TaqMan-зондов приведены в табл. 1.

Для получения кДНК на основе РНК проводилась реакция обратной транскрипции с использованием RevertAid Reverse Transcriptase.

Качество кДНК проверяли при помощи ПЦР-амплификации фрагмента гена «домашнего хозяйства», *SDHA*. Исследование транслокаций производилось методом ПЦР в реальном времени. В состав реакции входили 1 × GeneAmp PCR Buffer I, 250 мкМ каждого дНТФ, по 200 нМ каждого праймера и зонда, 2,5 мМ MgCl<sub>2</sub>, а также 1 мкл образца нуклеиновых кислот и 1 U полимеразы TaqM. Реакция проводилась в объеме 20 мкл. Программа амплификации включала фазу активации фермента (95 °С, 10 мин.) и 50 циклов ПЦР (95 °С 15 сек., 58 °С 1 мин.). ПЦР-амплификация проводилась на приборе для ПЦР в реальном времени CFX96.

**Таблица 1. Последовательности праймеров и проб**

Мутация	Праймер / проба	Последовательность олигонуклеотида
<i>FGFR3 p.R248C</i>	Праймер 1	CCCTGAGCGTCATCTGC
	Праймер 2	GCGTCACTGTACACCTTGCA
	Проба WT	FAM-CGCTCCCCGCACCGGCCCAT-BHQ1
	Проба MUT	JOE-TGCTCCCCGCACCGGCCCAT-BHQ1
<i>FGFR3 p.S249C</i>	Праймер 1	CCCTGAGCGTCATCTGC
	Праймер 2	GCGTCACTGTACACCTTGCA
	Проба WT	FAM-CGCTCCCCGCACCGGCCCAT-BHQ1
	Проба MUT	JOE-CGCTGCCCCGCACCGGCCCAT-BHQ1
<i>FGFR3 p.G370C</i>	Праймер 1	ATGTCTTTGCAGCCGAGGA
	Праймер 2	ATGAACAGGAAGAAGCCAC
	Проба WT	FAM-TGCATACACACTGCCCGCC-BHQ1
	Проба MUT	JOE-TGCATACACACTGCACGCC-BHQ1
<i>FGFR3 p.Y373C</i>	Праймер 1	ATGTCTTTGCAGCCGAGGA
	Праймер 2	ATGAACAGGAAGAAGCCAC
	Проба WT	FAM-TGCATACACACTGCCCGCC-BHQ1
	Проба MUT	JOE-TGCACACACACTGCCCGCC-BHQ1
<i>FGFR3-BAIAP2L1 (F17;B2)</i>	Праймер 1	CAGAGGCCACCTTCAAG
	Праймер 2	CAGCCCAGGATTGAACTGT
	Проба	FAM-TGTCCTTACCGTGACGTCCACCGA-BHQ1
<i>FGFR3-TACC3 (F17;T10)</i>	Праймер 1	CAGAGGCCACCTTCAAG
	Праймер 2	AACACCTGGGTGTGGCCTGGCA
	Проба	FAM-TGTCCTTACCGTGACGTCCACCGA-BHQ1
<i>FGFR3-TACC3 (F17;T11)</i>	Праймер 1	CAGAGGCCACCTTCAAG
	Праймер 2	GTTCTCCTCCTGTGTCGCCTT
	Проба	FAM-TGTCCTTACCGTGACGTCCACCGA-BHQ1
<i>FGFR2-BICC1 (F17;B3)</i>	Праймер 1	CCTCCCAGAGACCAAC
	Праймер 2	CAAGCAATCTGCGTATTTGT
	Проба	FAM-AATTCGATCCAAGTCTTCTACCAACTGCTTGA-BHQ1
<i>FGFR2-CASP7 (F17;C2)</i>	Праймер 1	CCTCCCAGAGACCAAC
	Праймер 2	GTGTTCTTTTCCAAGTGCCA
	Проба	FAM-AATTCGATCCAAGTCTTCTACCAACTGCTTGA-BHQ1
<i>SDHA</i> (контроль наличия кДНК)	Праймер 1	CCACTCGCTATTGCACACC
	Праймер 2	ATCCAAGGCAAAATACTCCAC
	Проба	JOE-CTGGTATCATATCGCAGAGACC-BHQ1

Для статистической обработки данных использовалась свободная программная среда R [13]. Для анализа различий в распределении групп пациентов по возрасту применялся критерий Манна – Уитни, а для оценки распределения пациентов между группами по полу, стадиям заболевания, локализации опухоли и статусу курения использовался точный критерий Фишера.

### Результаты

Для анализа мутаций *p.R248C*, *p.S249C*, *p.G370C*, *p.Y373C* в гене *FGFR3*, и транслокаций *FGFR3-TACC3 (F17;T10)*, *FGFR3-TACC3 (F17;T11)*, *FGFR3-BAIAP2L1 (F17;B2)*, *FGFR2-CASP7 (F17;C2)*, наличие которых ассоциировано с чувствительностью уротелиальных опухолей к эрдафитинибу и другим FGFR-ингибиторам, были разработаны молекулярно-генетические тесты на основе цифровой капельной ПЦР и ПЦР в реальном времени (рисунок). С помощью этих тестов были исследованы образцы уротелиальной карциномы от 196 пациентов. В 14/196

(7,1 %) случаев результат получить не удалось из-за низкого качества нуклеиновых кислот в образце.

Характеристики пациентов и основные результаты анализов представлены в табл. 2. Генетические нарушения были обнаружены у 34 из 182 (18,7 %) пациентов. Основную часть нарушений (94,1 %) составляли однонуклеотидные замены. Лишь у двух пациентов были выявлены транслокации. В обоих случаях был выявлен вариант *FGFR3-TACC3 (F17;T11)*; другие варианты транслокаций в нашем исследовании обнаружены не были.

Пациенты, в опухолях которых были найдены мутации/транслокации гена *FGFR3*, оказались старше пациентов без таких нарушений (медиана возраста составляла 68,5 и 65 лет соответственно,  $p = 0,043$ ). Мутации/транслокации были обнаружены у 24/128 (18,8 %) мужчин и у 10/54 (18,5 %) женщин ( $p = 1,0$ ). У пациентов с 1–2 стадиями заболевания мутации/транслокации обнаруживались чаще, чем у пациентов с 3–4 стадиями: в 12/49 (24,5 %) и 11/84

Таблица 2. Характеристики пациентов (n = 196)

Параметр	Количество случаев (%)
<b>Возраст</b>	
Медиана (диапазон)	65,5 (34–92)
<b>Пол</b>	
Мужчины	138 (70,4 %)
Женщины	58 (29,6 %)
<b>Диагноз</b>	
Рак мочевого пузыря (C67)	130 (66,3 %)
Рак мочеточника (C66)	6 (3,1 %)
Рак почечных лоханок (C65)	11 (5,6 %)
Уротелиальный рак без уточнения	49 (25 %)
<b>Стадия</b>	
1–2	54 (27,6 %)
3–4	91 (46,4 %)
Нет данных	51 (26,0 %)
<b>Статус курения</b>	
Курящие	17 (8,7 %)
Не курящие	37 (18,9 %)
Нет данных	142 (72,4 %)
<b>Результаты тестирования</b>	
<i>FGFR3 R248C</i>	4 (2 %)
<i>FGFR3 S249C</i>	16 (8,2 %)
<i>FGFR3 G370C</i>	4 (2 %)
<i>FGFR3 Y373C</i>	8 (4,1 %)
<i>FGFR3-TACC3 (F17;T11)</i>	2 (1 %)
Нет мутаций / транслокаций	148 (75,5 %)
Результат получить не удалось	14 (7,1 %)

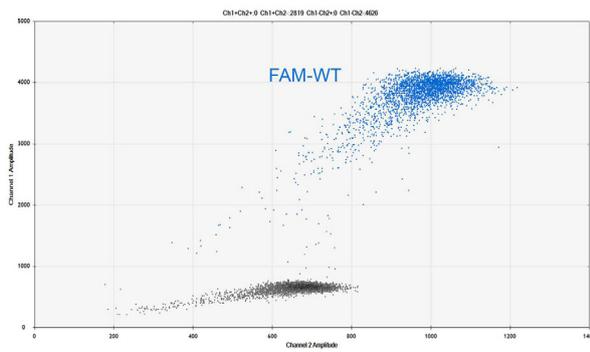
(13,1 %) случаях соответственно; однако эти различия не были статистически достоверными ( $p = 0,103$ ). Аберрации гена *FGFR3* достоверно чаще выявлялись у пациентов с опухолями верхних мочевых путей: мутации/транслокации были найдены у 5/8 (62,5 %) пациентов с раком почечной лоханки, у 2/6 (33,3 %) пациентов с раком мочеточника и у 21/120 (17,5%) пациентов с раком мочевого пузыря ( $p = 0,008$ ). Статус курения был известен в 54 случаях. Мутации/транслокации были обнаружены у 1/16 (6,3 %) куривших и у 7/37 (18,9 %) не куривших пациентов ( $p = 0,410$ ).

### Обсуждение

Для анализа уротелиальных опухолей нами был разработан метод тестирования клинически значимых нарушений в генах *FGFR3* и *FGFR2* на основе цифровой капельной ПЦР и ПЦР в реальном времени. По спектру выявляемых нарушений, данный метод является полным аналогом системы theascreen FGFR RGQ RT-PCR Kit. Цифровая капельная ПЦР — метод, харак-

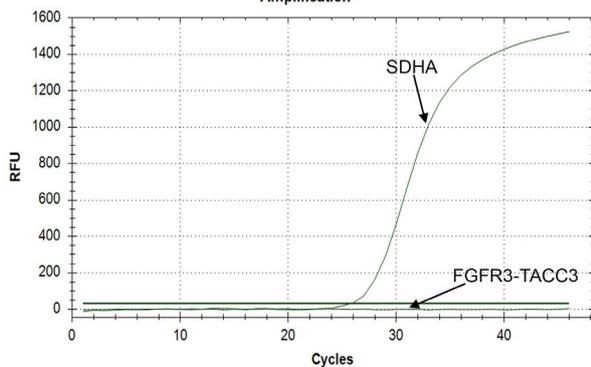
теризующийся высокой чувствительностью, позволяющий выявлять мутации, представленные в малом количестве в изучаемом образце [14]. Благодаря этому мутации могут быть успешно выявлены даже в образцах с малым процентом опухолевых клеток. При тестировании транслокаций, однако, использование цифровой ПЦР не требуется: т. к. при перестройках формируется новая нуклеотидная последовательность, отсутствующая в геномах/транскриптомах неопухолевых клеток, избыток нормальной ткани в образце не является препятствием к выявлению даже единичных молекул «слитных» транскриптов при помощи обычной ПЦР или ПЦР в реальном времени.

С помощью разработанных тестов были исследованы образцы уротелиальных опухолей, полученные от 196 пациентов. Мутации/транслокации были обнаружены у 34 из 182 пациентов (18,7 %), которым удалось выполнить анализ. Частота выявленных генетических нарушений в целом соответствует данным литературы. Так, в работе S.J. Ross и соавт. (2016) нарушения, затрагивающие ген *FGFR3*, были

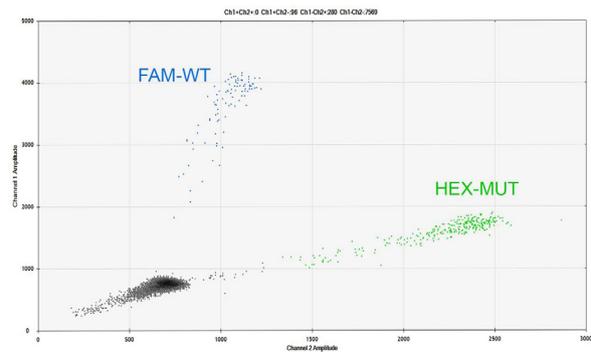


**А**

Amplification

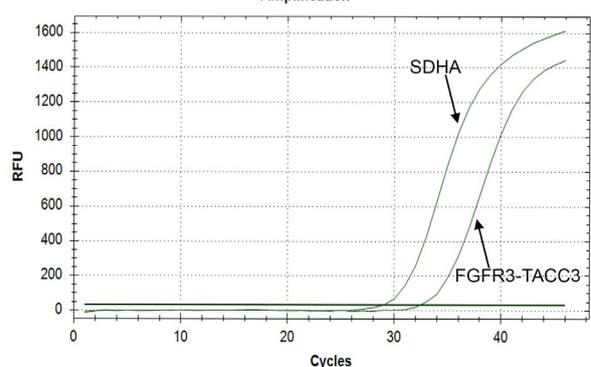


**В**



**Б**

Amplification



**Г**

#### Примеры анализа мутаций и транслокаций

А, Б — тестирование мутации *FGFR3* p.S249C при помощи цифровой капельной ПЦР. При отрицательном результате теста (А) регистрируется только сигнал от красителя FAM, которым помечен зонд, специфичный к нормальному аллелю (WT). При положительном результате (Б) в части капель регистрируется флуоресценция красителя HEX, которым помечен зонд, специфичный к мутантному аллелю (MUT); В, Г — тестирование на наличие транслокации *FGFR3-TACC3* (F17;T11). При отрицательном результате (В) амплификации в лунке с праймерами, специфичными к данному варианту транслокации не происходит; при этом кривая амплификации в лунке с праймерами к контрольному фрагменту гена *SDHA* пересекает пороговую прямую (threshold) до 35 цикла ПЦР, что свидетельствует о наличии достаточного количества кДНК в исследуемом образце. При положительном результате (Г) регистрируется кривая амплификации в лунке с праймерами, специфичными к тестируемому варианту транслокации

выявлены в 63/295 (21,3 %) уротелиальных карцином, а в исследовании T. Helsten и соавт. (2016) — в 28/126 (22 %) опухолей этого типа [9, 15]. Следует отметить, что в обеих процитированных работах использовались данные, полученные при помощи секвенирования нового поколения (NGS) и спектр выявляемых нарушений был значительно шире, чем в проведенном нами исследовании: он включал не только редкие варианты мутаций и транслокаций, но и амплификации гена. В нашем исследовании мутации достоверно чаще выявлялись в опухолях верхних мочевых путей, наблюдалась тенденция к более частому их обнаружению у пациентов с локализованной формой заболевания (стадия 1–2). Эти ассоциации также ранее отмечались в литературе [16–18]. Нами были выявлены случаи с каждым из четырёх типов тестируемых однонуклеотидных замен в гене *FGFR3* (*R248C*, *S249C*, *G370C* и *Y373C*). В то же время среди исследованных образцов было обнаружено всего два случая с *FGFR*-транслокациями; в обоих был идентифицирован вариант *FGFR3-TACC3* (*F17;T11*) наиболее частый, согласно данным литературы [7].

### Заключение

В современной онкологии возрастает значение молекулярно-генетической диагностики [19]. В связи с появлением в клинической практике нового класса препаратов — *FGFR*-ингибиторов, требуется проводить разработку и валидацию методов тестирования нарушений в генах *FGFR1-4* [20]. В настоящем исследовании было изучено распределение клинически значимых изменений генов *FGFR2/3* на значительной по объёму выборке пациентов с уротелиальным раком в России. Разработанные методы тестирования мутаций и транслокаций в дальнейшем могут быть использованы в клинической практике для определения чувствительности опухолей к лечению *FGFR*-ингибитором эрдафитинибом.

#### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

#### Conflict of interest

The authors declare no apparent and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Протокол № 11/282 от 28.09.2022.

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

#### Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia. Protocol № 11/282 dated 28.09.2022.

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of Declaration of Helsinki Protocol (2013). All patients gave written informed consent to participate in the study.

#### Финансирование

Работа была поддержана грантом РФФ № 22-15-00487.

#### Funding

The work was funded by RSF grant № 22-15-00487.

#### Участие авторов:

Анускина А.А. — разработка методов, проведение экспериментов, сбор клинических данных, написание статьи; Митюшкина Н.В. — планирование исследования, анализ результатов, написание статьи;

Тюрин В.И. — планирование исследования, разработка методов, анализ результатов;

Преображенская Е.В. — планирование исследования, разработка методов;

Шестакова А.Д. — отбор пациентов, микродиссекция опухолевого материала;

Шульга С.С., Бордовская Н.А., Шишкина А.С. — сбор клинических данных, проведение экспериментов;

Имянитов Е.Н. — планирование исследования, редактирование текста статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

#### Authors' contributions

Anuskina A.A. — developing methods, conducting experiments, collecting clinical data, writing the article;

Mitiushkina N.V. — developing the research design, analyzing data, writing the article;

Tiurin V.I. — developing the research design and methods, analyzing data;

Preobrazhenskaya E.V. — developing the research design and methods;

Shestakova A.D. — selecting patients, dissecting tumor tissue;

Shulga S.S., Bordovskaya N.A., Shishkina A.S. — collecting clinical data, conducting experiments;

Imyanitov E.N. — developing the research design, revising and editing the article.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

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

- Miyazaki J., Nishiyama H. Epidemiology of urothelial carcinoma. *Int J Urol.* 2017; 24(10): 730-734.-DOI: <https://doi.org/10.1111/iju.13376>.
- Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022; 252 с. URL: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g\\_zabolevaemost-i-smertnost.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smertnost.pdf).

- ISBN: 978-5-85502-280-3. [Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen MNIIOI - a branch of FGBU "NMRC Radiology" of the Ministry of Health of Russia. 2022; 252. URL: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoo-brazovaniya-v-rossii-v-2021-g\\_zabolevaemost-i-smernost.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoo-brazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smernost.pdf). ISBN: 978-5-85502-280-3. (In Rus)].
3. Гафанов Р.А., Дзидзария А.Г., Кравцов И.Б., Фастовец С.В. Системная терапия метастатического уротелиального рака: современные стандарты и рекомендации по лечению. ПМЖ. Медицинское обозрение. 2018; 2(6): 28-35. URL: <https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/f9/28-35.pdf>. [Gafanov R.A., Dzidzaria A.G., Kravtsov I.B., Fastovets S.V. Systemic therapy of metastatic urothelial cancer: current standards and treatment guidelines. Russian Medical Inquiry = RMZh. Meditsinskoe Obozrenie. 2018; 6: 28-35. URL: <https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/f9/28-35.pdf>. (In Rus)].
  4. Румянцев А.А. Лечение метастатического рака мочевого пузыря: исторические и современные аспекты. Медицинский совет. 2022; 16(22): 52-57.-DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-52-57>. [Rumyantsev A.A. Treatment of metastatic bladder cancer: current and historical aspects. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2022; 22: 52-57.-DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-52-57>. (In Rus)].
  5. Клинические рекомендации. Рак мочевого пузыря. URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/03/rak-mochevogo-puzyrya.pdf>. [Clinical guidelines. Bladder cancer. URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/03/rak-mochevogo-puzyrya.pdf>. (In Rus)].
  6. Roubal K., Myint Z.W., Kolesar J.M. Erdafitinib: A novel therapy for FGFR-mutated urothelial cancer. Am J Health Syst Pharm. 2020; 77(5): 346-351.-DOI: <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxz329>.
  7. Loriot Y., Necchi A., Park S.H., et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2019; 381(4): 338-348.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817323>.
  8. Hernández S., López-Knowles E., Lloreta J., et al. Prospective study of FGFR3 mutations as a prognostic factor in nonmuscle invasive urothelial bladder carcinomas. J Clin Oncol. 2006; 24(22): 3664-3671.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.1771>.
  9. Ross J.S., Wang K., Khaira D., et al. Comprehensive genomic profiling of 295 cases of clinically advanced urothelial carcinoma of the urinary bladder reveals a high frequency of clinically relevant genomic alterations. Cancer. 2016; 122(5): 702-711.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.29826>.
  10. Necchi A., Madison R., Pal S.K., et al. Comprehensive Genomic Profiling of Upper-tract and Bladder Urothelial Carcinoma. Eur Urol Focus. 2021; 7(6): 1339-1346.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.08.001>.
  11. Sfakianos J.P., Cha E.K., Iyer G., et al. Genomic Characterization of Upper Tract Urothelial Carcinoma. Eur Urol. 2015; 68(6): 970-977.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euro.2015.07.039>.
  12. Chomczynski P., Sacchi N. The single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloro-form extraction: twenty-something years on. Nat Protoc. 2006; 1(2): 581-585.-DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nprot.2006.83>.
  13. R Core Team (2018). R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <https://www.R-project.org>.
  14. Olmedillas-López S., García-Arranz M., García-Olmo D. Current and Emerging Applications of Droplet Digital PCR in Oncology. Mol Diagn Ther. 2017; 21(5): 493-510.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s40291-017-0278-8>.
  15. Helsten T., Elkin S., Arthur E., et al. The FGFR Landscape in Cancer: Analysis of 4,853 Tumors by Next-Generation Sequencing. Clin Cancer Res. 2016; 22(1): 259-267.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-3212>.
  16. Necchi A., Madison R., Pal S.K., et al. Comprehensive Genomic Profiling of Upper-tract and Bladder Urothelial Carcinoma. Eur Urol Focus. 2021; 7(6): 1339-1346.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.08.001>.
  17. Rizzo A., Mollica V., Santoni M., Massari F. Clinicopathological features of FGFR3 - mutated upper tract urothelial carcinoma: a genomic database analysis. Clin Genitourin Cancer. 2022; 20(5): 482-487.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2022.06.013>.
  18. Billerey C., Chopin D., Aubriot-Lorton M.H., et al. Frequent FGFR3 mutations in papillary non-invasive bladder (pTa) tumors. Am J Pathol. 2001; 158(6): 1955-1959.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64665-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64665-2).
  19. Aleksakhina S.N., Imyaninov E.N. Cancer therapy guided by mutation tests: current status and perspectives. Int J Mol Sci. 2021; 22(20): 10931.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms222010931>.
  20. Митюшкина Н.В., Имянитов Е.Н. Молекулярная диагностика нарушений в генах семейства FGFR. Вопросы онкологии. 2023; 69(3): 364-372.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-3-364-372>. [Mitiushkina N.V., Imyaninov E.N. Molecular diagnostics of aberrations in the FGFR family genes. Voprosy Onkologii = Problems in Oncology. 2023;69(3):364-372.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-3-364-372>. (In Rus)].

Поступила в редакцию 15.09.2023  
 Прошла рецензирование 18.10.2023  
 Принята в печать 19.10.2023

Received 15.09.2023

Reviewed 18.10.2023

Accepted for publication 19.10.2023

**Сведения об авторах / Author's information / ORCID**

Анускина Александра Алексеевна / Anuskina Aleksandra A. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6657-4443>.  
 Митюшкина Наталья Владимировна / Mitiushkina Natalya V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0179-3191>.  
 Тюрин Владислав Ильич / Tiurin Vladislav I. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0157-5952>.  
 Преображенская Елена Васильевна / Preobrazhenskaya Elena V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7800-013X>.  
 Шестакова Анна Дмитриевна / Shestakova Anna D. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0649-9693>.  
 Шульга Софья Сергеевна / Shulga Sofya S. / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-2349-4094>.  
 Бордовская Наталия Александровна / Bordovskaya Natalia A. / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-5583-4221>.  
 Шишкина Анна Сергеевна / Shishkina Anna S. / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-4667-1993>.  
 Имянитов Евгений Наумович / Imyaninov Evgeniy N. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>.





© Д.И. Азовский<sup>1</sup>, Л.В. Спирина<sup>1,2</sup>, С.Г. Афанасьев<sup>1</sup>, А.В. Августинович<sup>1</sup>,  
А.Б. Доспан<sup>2</sup>, А.В. Чебодаева<sup>2</sup>

## Экспрессия ганкирина в ткани опухоли ободочной кишки, связь с клинико-морфологическими параметрами опухоли

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт онкологии - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Российская Федерация

© D.I. Azovsky<sup>1</sup>, L.V. Spirina<sup>1,2</sup>, S.G. Afanasiev<sup>1</sup>, A.V. Avgustinovich<sup>1</sup>, A.B. Dospan<sup>2</sup>, A.V. Chebodaeva<sup>2</sup>

## Expression of Gankyrin in Colon Cancer Tissues, Association with Clinical and Morphological Parameters of the Tumor

<sup>1</sup>Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, the Russian Federation

<sup>2</sup>Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tomsk, the Russian Federation

**Введение.** В настоящее время большое значение придается белку ганкирину, который первоначально был идентифицирован как компонент 26S протеасомы. Роль ганкирина как опухолевого онкогена была установлена при различных типах рака человека. Цель исследования заключалась в изучении экспрессии ганкирина в опухоли ободочной кишки, в связи с экспрессией транскрипционных, ростовых факторов и компонентов АКТ/mTOR сигнального пути.

**Материал и методы.** В исследование было включено 56 пациентов с колоректальным раком в возрасте от 43 до 75 лет (средний возраст составил 54 года). Пациенты получали комбинированное лечение, которое включало неoadъювантную химиотерапию по схеме FOLFOX, либо XELOX, а также хирургическую резекцию пораженного участка кишки в клиниках НИИ онкологии Томского НИМЦ. Экспрессия ганкирина, транскрипционных, ростовых факторов и компонентов АКТ/mTOR сигнального пути определяли методом ПЦР в реальном времени.

**Результаты.** При наличии отдаленных метастазов заболевания отмечено снижение экспрессии ганкирина в 2,4 раза по сравнению с больными со стадией заболевания T1-2N0-2M0. Экспрессия ганкирина в высокодифференцированных опухолях снижалась в 4,3 и 2,9 раза соответственно, по сравнению с умереннодифференцированными и низкодифференцированными опухолями. При наличии стойкой стабилизации опухолевого процесса уровень мРНК ганкирина снижался в 4,0 раза по сравнению с пациентами с частичной регрессией. Отмечается рост экспрессии 70S 6 киназы, NF-kB p50 и PD-1 в 3,2; 5,2 и 41,0 раза у больных с повышенной экспрессией (> 1,0 Усл. Ед.) на фоне снижения экспрессии VHL в 51,1 раза по сравнению с пациентами с пониженной экспрессией ганкирина.

**Выводы.** Выявлены особенности экспрессии ганкирина, транскрипционных, ростовых факторов, компонентов АКТ/mTOR сигнального пути, рецепторов и лигандов программированной клеточной гибели, степенью дифференцировки опухоли, а также ответом опухоли на проведённое лечение.

**Introduction.** A protein gankyrin, which was originally identified as a component of the 26S proteasome, is now of great importance. Gankyrin can function as an oncogene in various types of human cancers.

**Aim.** To examine the expression of gankyrin in colon tumors, in relation to the expression of transcription factors, growth factors and components of the AKT/mTOR signaling pathway.

**Materials and methods.** The study included 56 patients diagnosed with colorectal cancer aged 43 to 75 years (mean age 54 years). Patients received combined treatment, which included neoadjuvant chemotherapy according to the FOLFOX or XELOX scheme, and surgical resection of the affected area of the intestine performed in the clinics of the Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center. Expression of gankyrin, transcription and growth factors, and components of the AKT/mTOR signaling pathway were determined by real-time PCR.

**Results.** In case of distant metastases, a 2.4-fold decrease in gankyrin expression was observed compared to patients with T1-2N0-2M0 stage cancer. Gankyrin expression was decreased 4.3- and 2.9-fold in highly differentiated tumors compared to moderately differentiated and low-differentiated tumors, respectively. In case of durable tumor growth stabilization, the level of gankyrin mRNA decreased 4.0-fold compared to patients with partial regression. There was a 3.2-; 5.2- and 41.0-fold increase in the expression of 70S 6 kinase, NF-kB p50 and PD-1 in patients with increased expression (> 1.0 CU) against a 51.1-fold decrease in VHL expression compared to patients with reduced gankyrin expression.

**Conclusion.** The study revealed features of expression of gankyrin, transcription factors, growth factors, AKT/mTOR signaling pathway components, receptors and ligands of programmed cell death, the degree of tumor differentiation, as well as tumor response to treatment.

**Ключевые слова:** колоректальный рак; компоненты АКТ/mTOR сигнального пути; транскрипционные и ростовые факторы; PD; PD-L1; PD-L2; ганкирин

**Для цитирования:** Азовский Д.И., Спирина Л.В., Афанасьев С.Г., Августинович А.В., Доспан А.Б., Чебодаева А.В. Экспрессия ганкирина в ткани опухоли ободочной кишки, связь с клинико-морфологическими параметрами опухоли. *Вопросы онкологии*. 2024;70(1):76–81.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-76-81

✉ Контакты: Азовский Даниил Игоревич, azovdaniil@yandex.ru

**Keywords:** colorectal cancer; АКТ/mTOR signaling pathway components; transcription and growth factors; PD; PD-L1; PD-L2; gankyrin

**For Citation:** Azovsky D.I., Spirina L.V., Afanasiev S.G., Avgustinovich A.V., Dospan A.B., Chebodaeva A.V. Expression of gankyrin in colon cancer tissues, association with clinical and morphological parameters of the tumor. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024;70(1):76–81. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-76-81

## Введение

Колоректальный рак (КРР) относится к наиболее распространенной злокачественной патологии кишечника, к основным факторами риска которой относят синдром наследственного полипозного рака толстой кишки и синдром Линча [1]. В настоящее время большое внимание уделяется изучению молекулярно-генетических маркеров, связанных с активацией множества процессов онкогенеза [2].

Ключевым сигнальным каскадом, определяющим особенности пролиферации опухолевых клеток, является АКТ/mTOR путь [3]. Он состоит из фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), АКТ и mTOR, значимых компонентов внутриклеточных каскадов, активация которых сопровождается опухолевой прогрессией [4, 5]. Считается, что уровень данных маркеров коррелирует с эффективностью противоопухолевой терапии, в т. ч. и таргетной [3]. Особенности регуляции АКТ/mTOR сигнального пути часто связаны с распространением заболевания и формированием объективного ответа на терапию [6]. Мутации белка PTEN, ключевого онкосупрессора, выявляются при развитии рака ободочной кишки и способствуют развитию резистентности к противоопухолевому лечению [4, 7, 8].

В настоящее время большое значение придается белку ганкирину, который первоначально был идентифицирован как компонент 26S протеасомы [7]. Роль ганкирина как опухолевого онкогена была установлена при различных типах рака человека. Считается, что ганкирин может регулировать опухолевые супрессоры посттрансляционно. Взаимодействуя с белком ретинобластомы (Rb) и циклин-зависимой киназой 4 (CDK4), онкобелок способствует фосфорилированию и инактивации Rb и активирует фактор транскрипции E2F [6]. Недавние сообщения продемонстрировали, что ганкирин влияет на клеточную пролиферацию посредством активации путей PI3K/АКТ и IL-6/STAT3 [8]. Кроме того, считается, что PSMD10 необходим для активации транскрипционной активности фактора NFκB, изменяя иммуногенность опухоли [9, 10]. Цель исследования заключалась в изучении экспрессии

ганкирина в опухоли ободочной кишки, в связи с экспрессией транскрипционных, ростовых факторов и компонентов АКТ/mTOR сигнального пути.

## Материал и методы

В исследование было включено 56 пациентов с диагнозом КРР в возрасте от 43 до 75 лет (средний возраст составил 54 года). Пациенты получали хирургическое или комбинированное лечение, включая неoadъювантную химиотерапию с учетом местной распространённости процесса, в клиниках НИИ онкологии Томского НИМЦ. Восемь больных имели стадию заболевания T1N0M0, 10 человек — T2N0M0, 14 больных — T3N0-2M0 и 24 человека — T4N0-2M0. Наличие региональных метастазов (N1-2) было зафиксировано у 26 больных. Высокодифференцированная аденокарцинома выявлена у 18 больных, умеренно-дифференцированная — у 26 и низкодифференцированная — у 12 больных. Частичная регрессия опухоли были отмечена у 46 больных и стабилизация — у 10.

Материалом исследования являлись образцы опухолевой и неизменной ткани, полученные при проведении оперативного лечения, находящиеся на расстоянии не менее 1 см от границы опухолей, которые после забора замораживались и хранились при температуре 80 °С.

**Выделение РНК.** РНК выделяли с помощью набора RNeasy mini Kit, содержащего ДНК-азу I (Qiagen, Germany). Для оценки количества выделенной РНК на спектрофотометре NanoDrop-2000 (Thermo Scientific, USA) оценивали концентрацию и чистоту выделенной РНК. Концентрация РНК составила от 80 до 250 нг/мкл, A260/A280 = 1.95–2.05; A260/A230 = 1.90–2.31. Целостность РНК оценивалась при помощи капиллярного электрофореза на приборе TapeStation (Agilent Technologies, USA) и набора R6K ScreenTape (Agilent Technologies, USA). RIN составил 5.6–7.8.

Количественная ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени. Уровень экспрессии генов оценивали при помощи количественной обратно-транскриптазной ПЦР в режиме реального времени (RT-qPCR)

с использованием красителя SYBR Green на амплификаторе iCycler (Bio-Rad, USA). Для получения кДНК на матрице РНК проводили реакцию обратной транскрипции с помощью набора ОТ m-MuLV-RH (БиоЛабмикс, Россия) со случайными гексануклеотидными праймерами в соответствии с инструкцией к набору. ПЦР ставили в трех репликах в объеме 25 мкл, содержащем 12,5 мкл БиоМастер HS-qPCR SYBR Blue (БиоЛабмикс, Россия), 300 нМ прямого и обратного праймеров и 50 нг кДНК: *PSMD10* F 5'-GCCAGTGAATGATAAAGACGAT-3', R 5'-TGTTACCSTCAGTGTCTTGGAT-3'; *CAIX*: F 5'-GTTGCTGTCTCGCTTGGAA-3', R 5'-CAGGGTGTGAGAGGGGTGT-3'; *HIF-1a*: F 5'-CAAGAACCTACTGCTAATGCCA-3', R 5'-TTGGTGAGGCTGTCCGA-3'; *EPAS1*: F 5'-TGGAGTATGAAGAGCAAGCCT-3', R 5'-GGGAACCTGCTCTTGGCTGT-3'; *NFKB1*: F 5'-CGTGTAACCAAGCCCTAAA-3', R 5'-AACCAAGAAAGGAAGCCAAGT-3'; *RELA*: F 5'-GGAGCACAGATACCACCAAGA-3', R 5'-GGGTTGTTGTTGGTCTGGAT-3'; *VEGFA*: F 5'-AGGGCAGAATCATCACGAA-3', R 5'-TCTTGCTCTATCTTTCTTTGGTCT-3'; *KDR*: F 5'-AACACAGCAGGAATCAGTCA-3', R 5'-GTGGTGTCTGTGTCATCGGA-3'; *4-BP1*: F 5'-CAGCCCTTTCTCCCTCACT -3', R 5'-TTCCAAGCACATCAACCT -3'; *AKT1*: F 5'-CGAGGACGCCAAGGAGA -3', R 5'-GTCATCTTGGTCAGGTGGTGT -3'; *C-RAF*: F 5'-TGGTGTGCTCCTGCTCCCT -3', R 5'-ACTGCCTGCTACCTTACTTCCT -3'; *GSK3b*: F 5'-AGACAAGGACGGCAGCAA -3', R 5'-TGGAGTAGAAGAAATAACGCAAT-3'; *70S kinase alpha*: F 5'-CAGCACAGCAAATCCTCAGA -3', R 5'-ACACATCTCCCTCTCCACCTT -3'; *m-TOR*: F 5'-CCAAAGGCAACAAGCGAT-3', R 5'-TTCACCAAACCGTCTCCAA -3'; *PDK1*: F 5'-TCACCAGGACAGCCAATACA -3', R 5'-CTCCTCGGTCATCTTCA -3'; *VHL*: F 5'-GGCAGGCGAATCTCTTGA-3', R 5'-СТАТТТСТТТАСТCAGCACCATT-3'; *PD-L2*: F 5'-GTTCCACATACCTCAAGTCCAA-3', R 5'-АТАGCACTGTTCACTTCCCTCTT-3'; *PD-L1*: F 5'-AGGGAGAATGATGGATGTGAA-3', R 5'-АТСАТТCACAACCACACTCACAT-3'; *PD-1-1*: F 5'-СТGGGCGGTGCTACAАСТ-3', R 5'-СТТСТGCCCTTCTCTCTGTCA-3'; *GAPDH*: F 5'-GGAAGTCAGGTGGAGCGA-3', R 5'-GCAACAATATCCACTTTACCAGA-3'.

Двухшаговая программа амплификации включала 1 цикл — 94 °C, 10 мин. — предварительная денатурация; 40 циклов — 1 шаг 94 °C, 10 сек. и 2 шаг 20 сек. — при температуре 60 °C. Праймеры были подобраны с использованием программы Vector NTI Advance 11.5 и базы данных NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore>).

В качестве референсного гена использовали ген «домашнего хозяйства» фермента GAPDH (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase), и уровень экспрессии каждого целевого гена нормализовали по отношению к экспрессии GAPDH. Количественный анализ экспрессии проводили по 2ΔΔCt по отношению к конститутивно-экспрессируемому гену-рефери фермента GAPDH.

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ Statistica 12.0. Проверку нормальности проводили с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Результаты определения экспрессии генов представлены как Me (Q1; Q3). Значимость различий независимых параметров оценивали по критерию Манна – Уитни. Был проведен непараметрический корреляционный анализ с расчетом коэффициента Спирмена. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В результате проведенного исследования выявлена связь экспрессии ганкирина с распространением опухоли, степенью дифференцировки опухоли и эффективностью терапии (табл. 1). Кроме того, выявлены ассоциации между экспрессией показателя и снижением уровня гистологической организации опухоли. Экспрессия ганкирина в высокодифференцированных опухолях снижалась в 4,3 и 2,9 раза соответственно, по сравнению с умереннодифференцированными и низкодифференцированными аденокарциномами. Следует отметить зависимость уровня ганкирина от эффективности проведенной терапии. При наличии стойкой стабилизации опухолевого процесса уровень мРНК ганкирина снижался в 4,0 раза по сравнению с пациентами с частичной регрессией.

В табл. 2 представлено изменение экспрессии компонентов АКТ/mTOR сигнального пути в зависимости от пониженной (< 1,0) и повышенной (> 1,0) экспрессии ганкирина. Отмечается рост экспрессии 70S 6 киназы, NF-kB p50 и PD-1 в 3,2; 5,2 и 41,0 раза у больных с повышенной экспрессией (> 1,0 Усл. Ед.) на фоне снижения экспрессии VHL в 51,1 раза по сравнению с пациентами с пониженной экспрессией ганкирина. Для подтверждения полученных данных был проведен корреляционный анализ. Были выявлены ассоциации между экспрессией ганкирина и PD-1 ( $r = 0,34$ ;  $p = 0,007$ ) и между экспрессией ганкирина и VHL ( $r = -0,42$ ;  $p = 0,05$ ).

## Обсуждение

Выявлено изменение экспрессии ганкирина в зависимости от локальной стадии и лимфогенной распространенности, снижения уровня

**Таблица 1. Экспрессия ганкирина в ткани первичной опухоли, Ме (Q1; Q3)**

	n	Экспрессия ганкирина, Усл. Ед.
Стадия T		
T1N0M0	8	1,40 (1,07; 1,74)
T2N0M0	10	6,96 (0,81; 6,96)
T3N0-2M0	14	0,66 (0,41; 1,07)
T4 N0-2M0	24	0,91 (0,31; 1,73)
Стадия N		
T1-2N0M0	30	1,0 (0,44; 6,96)
T3-4N1-2M0	26	0,66 (0,41; 2,46)
Степень дифференцировки опухоли		
Высокодифференцированные	18	4,29 (0,81; 6,96) \$
Умереннодифференцированные	26	1,0 (0,35; 1,91)**; \$
Низкодифференцированные	12	0,34 (0,02; 0,66)**; \$
Эффективность терапии		
частичная регрессия	46	1,18 (0,91; 6,96)
стабилизация	10	0,29 (0,02; 2,46)#

Примечание: \* — значимость различий по сравнению с пациентами без регионарных метастазов,  $p < 0,05$ ; \*\* — значимость различий по сравнению с высокодифференцированными опухолями,  $p < 0,05$ ; # — значимость различий по сравнению с пациентами с частичной регрессией,  $p < 0,05$ ; \$ — значимость различий по критерию Крускала - Уоллиса

**Таблица 2. Экспрессия компонентов, АКТ/mTOR сигнального пути, транскрипционных, ростовых факторов, рецепторов и лигандов программированной клеточной гибели в ткани опухоли в группах с пониженной (< 1,0 Усл. Ед.) и повышенной (> 1,0 Усл. Ед.) экспрессией ганкирина**

Показатель	экспрессия ганкирина < 1,0 Усл. Ед.	экспрессия ганкирина > 1,0 Усл. Ед.
Компоненты АКТ/mTOR сигнального пути		
4EBP1, Усл. Ед.	1,92 (0,02; 92,37)	1,35 (0,69; 2,65)
АКТ, Усл. Ед.	2,24 (1,19; 2,94)	0,83 (0,54; 1,58)
c-RAF	0,47 (0,01; 4)	1,91 (0,71; 2,51)
GSK-3β	0,6 (0,11; 7,31)	1,36 (0,53; 2,52)
70S 6 киназа	0,39 (0,02; 4,76)	1,25 (0,73; 19,31)*
m-TOR, Усл. Ед.	0,025 (0; 5,74)	2,045 (0,54; 3,49)
PDK1, Усл. Ед.	2,24 (0,18; 27,42)	1 (0,33; 5,97)
PTEN, Усл. Ед.	1,15 (0,12; 11,56)	4,97 (0,32; 34,78)
Транскрипционные и ростовые факторы		
NF-kB p65, Усл. Ед.	11,81 (0,06; 51,36)	3,93 (1,09; 9,13)
NF-kB p50, Усл. Ед.	0,71 (0,06; 2,19)	3,73 (2,71; 14,03)*
VEGFR2, Усл. Ед.	0,45 (0,24; 8)	2,15 (1,03; 7,71)
VEGF, Усл. Ед.	2,03 (0; 54,7)	2,72 (1,96; 3,68)
CAIX, Усл. Ед.	0,36 (0; 1,35)	3,18 (0,07; 6,45)
HIF-1, Усл. Ед.	1,23 (0,1; 2)	2,87 (0,78; 12,38)
HIF-2, Усл. Ед.	2,46 (1; 9,23)	3,26 (0,15; 11,96)
VHL, Усл. Ед.	18,87 (4; 54)	0,37 (0; 1,11)*
Рецепторы и лиганды программированной клеточной гибели		
PD-1, Усл. Ед.	0,05 (0; 0,08)	2,05 (0,08; 3,65)*
PD-L1, Усл. Ед.	4,33 (0,44; 47,73)	1,87 (1,21; 14,5)
PD-L2, Усл. Ед.	4,74 (0,01; 33,34)	1,08 (0,2; 1,65)

Примечание: \* — значимость различий по сравнению с экспрессией ганкирина < 1,0 Усл. Ед.;  $p < 0,05$

гистологической организации опухолевой дифференцировки, а также в зависимости от ответа опухоли на проведенную неоадьювантную химиотерапию. Отмечается снижение экспрессии данного показателя, что находится в противоречии с ранее полученными данными и, возможно, в большей степени связано с биологическими особенностями опухоли. При повышенной экспрессии ганкирина, отмечалось повышение экспрессии 70S 6 киназы, NF- $\kappa$ B p50 и PD-1, на фоне снижения экспрессии VHL.

Факт связи молекулярных особенностей развития колоректального рака, изменение экспрессии компонентов АКТ/mTOR сигнального пути при наличии локорегиональных метастазов опухоли и эффективности противоопухолевой терапии выявлен в ранее проведенных исследованиях [2]. Дополнительно показано влияние онкопротеина на активацию клеточной пролиферации при стимулировании сигнальных каскадов [7, 8] для активации транскрипционных и ростовых факторов, в т. ч. изменения опухолевого микроокружения [6, 10].

Не стоит забывать о связи активности протеасом, их субъединичного состава с развитием колоректального рака, при котором активация данной системы связана с прогрессированием заболевания [11]. При этом PMSD10, АТФ-независимая субъединица протеасом, определяет активность данного комплекса. В проведенном исследовании была показана связь данного онкопротеина с особенностями сигнальных каскадов, что сопровождается развитием инвазивного и метастатического потенциала опухоли. Выявлены ассоциации между низкой экспрессией ганкирина, распространением опухоли, низкой дифференцировкой аденокарциномы и стабилизацией патологического процесса при неадьювантной химиотерапии [12]. Стоит отметить, что такие биологические особенности опухоли могут быть связаны с гиперэкспрессией белка фон Хиппель-Линдау (VHL). Известно, что белок VHL играет важную регуляторную роль в неоангиогенезе [13]. Вероятно, активацией процессов роста и развития новых сосудов происходит под влиянием онкопротеина ганкирина, что в случае рака ободочной кишки приводит к распространению заболевания и снижению ответа опухоли на проводимое лечение.

### Выводы

Таким образом, в результате проведенного исследования были выявлены особенности экспрессии ганкирина, транскрипционных, ростовых факторов, компонентов АКТ/mTOR сигнального пути, рецепторов и лигандов программированной клеточной гибели, ассоцииро-

ванные со степенью дифференцировки опухоли, а также ее ответом на проведенное лечение. Выявленный факт согласуется с ранее проведенными исследованиями о молекулярных особенностях опухоли.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ, протокол № 22 от 28.11.2022. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

#### Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of Declaration of Helsinki Protocol (2013). The study was approved by the ethics committee of the Research Institute of Oncology, Tomsk NRMC. Protocol № 22 dated 28.11.2022. All patients gave written informed consent to participate in the study.

#### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### Funding

The study was performed without external funding.

#### Участие авторов

Азовский Д.И. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Спирина Л.В. — получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Афанасьев С.Г. — получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Августиневич А.В. — написание текста рукописи;

Доспан А.Б. — обзор публикаций по теме статьи;

Чебодаева А.В. — написание текста рукописи.

#### Authors' contributions

Azovsky D.I. — manuscript writing, review of publications related to the topic of the article;

Spirina L.V. — data acquisition, analysis and interpretation, manuscript writing;

Afanasiev S.G. — data acquisition and analysis of the obtained data;

Avgustinovich A.V. — manuscript writing;

Dospan A.B. — review of publications related to the topic of the article;

Chebodaeva A.V. — manuscript writing.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

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

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России 2021: 239. ISBN: 978-5-85502-275-9. URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoy-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf>. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. The state of oncological care for the population of Russia in 2020. National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation 2021: 239. ISBN: 978-5-85502-275-9. URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoy-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf>. (In Rus)].
- Спирина Л.В., Тарасова А.С., Добродеев А.Ю. и др. Молекулярные маркеры развития колоректального рака, связь с объективным ответом опухоли на лечение. Вопросы онкологии. 2022; 68: 85-90.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-1-85-90>. [Spirina L.V., Tarasova A.S., Dobrodeev A.Yu., et al. Molecular markers of colorectal cancer, association with objective tumor response to treatment. *Vopr. Onkol.* 2022; 68: 85-90.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-1-85-90>. (In Rus)].
- Narayanankutty A., Nambiattil S., Mannarakkal S. Phytochemicals and Nanoparticles in the Modulation of PI3K/Akt/mTOR Kinases and its Implications in the Development and Progression of Gastrointestinal Cancers: A Review of Preclinical and Clinical Evidence. *Recent Pat Anticancer Drug Discov.* 2023; 18: 307-324.-DOI: <https://doi.org/10.2174/1574892817666220606104712>.
- Pandurangan A.K. Potential targets for prevention of colorectal cancer: a focus on PI3K/Akt/mTOR and Wnt pathways. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013; 14: 2201-2205.-DOI: <https://doi.org/10.7314/apjcp.2013.14.4.2201>.
- Luo T., Fu J., Xu A., et al. PSMD10/gankyrin induces autophagy to promote tumor progression through cytoplasmic interaction with ATG7 and nuclear transactivation of ATG7 expression. *Autophagy.* 2016; 12: 1355-71.-DOI: <https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1034405>.
- Wang C., Li X., Ren L., et al. Gankyrin as Potential Biomarker for Colorectal Cancer With Occult Liver Metastases. *Front Oncol.* 2021; 11: 656852.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.656852>.
- Li J., Tian F., Li D., et al. MiR-605 represses PSMD10/Gankyrin and inhibits intrahepatic cholangiocarcinoma cell progression. *FEBS Lett.* 2014; 588: 3491-500. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jcmm.12951>.
- Li H., Zhang J., Zhen C., et al. Gankyrin as a potential target for tumor therapy: evidence and perspectives. *Am J Transl Res* 2018; 10: 1949-1960.
- Zeng Y.C., Sun D., Li W.H., et al. Gankyrin promotes the proliferation of gastric cancer and is associated with chemosensitivity. *Tumour Biol.* 2017; 39: 1010428317704820.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1010428317704820>.
- Mulla S.W., Venkatraman P. Novel Nexus with NFκB, β-catenin, and RB1 empowers PSMD10/Gankyrin to counteract TNF-α induced apoptosis establishing its oncogenic role. *Int J Biochem Cell Biol.* 2022; 146: 106209.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2022.106209>.
- Кондакова И.В., Спирина Л.В., Коваль В.Д., и др. Химотрипсинподобная активность и субъединичный состав протеасом в злокачественных опухолях человека. Молекулярная биология. 2014; 48(3): 444-51.-DOI: <https://doi.org/10.7868/S0026898414030112>. [Kondakova I.V., Spirina L.V., Koval V.D., et al. Chymotrypsin-like activity and subunit composition of proteasomes in human cancers. *Mol Biol (Mosk).* 2014; 48(3): 444-51.-DOI: <https://doi.org/10.7868/S0026898414030112>. (In Rus)].
- Liao H., Li X., Zhao L., et al. A PROTAC peptide induces durable β-catenin degradation and suppresses Wnt-dependent intestinal cancer. *Cell Discov.* 2020; 6: 35.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0171-1>.
- Spirina L.V., Kondakova I.V., Yurmazov Z.A., et al. VHL Expression in kidney cancer: relation to metastasis development, transcription and growth factors and component of Akt/m-TOR signaling pathway. *Bull Exp Biol Med.* 2019; 167: 671-675.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04596-9>.

Поступила в редакцию 26.05.2023

Прошла рецензирование 14.09.2023

Принята в печать 19.10.2023

Received 26.05.2023

Reviewed 14.09.2023

Accepted for publication 19.10.2023

## Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Азовский Даниил Игоревич / Azovsky Daniil I. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7375-9585> / SPIN-код: 1540-2016.

Спирина Людмила Викторовна / Spirina Lyudmila V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5269-736X> / SPIN-код: 1336-8363.

Афанасьев Сергей Геннадьевич / Afanasyev Sergey G. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4701-0375> / SPIN-код: 9206-3037.

Августинович Александра Владимировна / Avgustinovich Alexandra V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3796-7218> / SPIN-код: 2952-6119.

Доспан Азияна Буяновна / Dospan Aziyana B. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7431-4764>.

Чебодаева Анастасия Владимировна / Chebodaeva Anastasia V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-3990-7842>.





© Т.В. Городнова<sup>1</sup>, А.П. Соколенко<sup>1,2</sup>, Х.Б. Котив<sup>1,3</sup>, А.О. Иванцов<sup>1</sup>,  
С.В. Кондратьев<sup>1</sup>, И.В. Берлев<sup>1,3</sup>, Е.Н. Имянитов<sup>1,2</sup>

## Платиновой резистентность после неoadъювантной химиотерапии

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

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Т.В. Gorodnova<sup>1</sup>, А.П. Sokolenko<sup>1,2</sup>, Kh.B. Kotiv<sup>1,3</sup>, A.O. Ivantsov<sup>1</sup>, S.V. Kondratyev<sup>1</sup>,  
I.V. Berlev<sup>1,3</sup>, E.N. Imyanitov<sup>1,2</sup>

## Platinum Resistance after Neoadjuvant Chemotherapy

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>2</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>3</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

**Введение.** В *BRCA1*-ассоциированных карциномах яичника резистентность к платине может возникать уже в процессе неoadъювантной химиотерапии за счет селекции и репопуляции клеток с восстановленной или частичной сохранной функцией репарации ДНК. Применение бесплатиновой адъювантной химиотерапии (АХТ) у больных без потери гетерозиготности *BRCA1* в остаточной опухоли (noLOH) может улучшить результаты комбинированного лечения больных распространенным раком яичника. Цель — в рамках проспективного рандомизированного исследования NCT04747717 проанализировать результаты использования бесплатиновой АХТ по схеме «доксорубицин и паклитаксел» (АТ) у больных без потери гетерозиготности *BRCA1* в остаточной опухоли.

**Материалы и методы.** Проспективное клиническое испытание NCT04747717 включает 22 пациентки из группы «митомycin C и цисплатин» (МР) и 15 больных, рандомизированных в группу стандартной терапии «паклитаксел и карбоплатин» (ТСbP). Две пациентки из группы МР в адъювантном режиме получили комбинацию АТ.

**Результаты.** В группе МР у 5/18 (28 %) пациенток в резидуальной опухолевой ткани обнаружено восстановление гетерозиготности *BRCA1*, тогда как в группе ТСbP статус *BRCA1* noLOH наблюдался у 3/10 (30 %) больных. Обе пациентки, которые в адъювантном режиме получили бесплатиновую схему АТ, на момент оценки результатов находятся в клинической ремиссии продолжительностью 41 и 17 месяцев.

**Заключение.** Смена химиотерапии в послеоперационном периоде на бесплатиновые режимы у пациенток с изменением статуса LOH является перспективным подходом терапии *BRCA1*-ассоциированных карцином яичника.

**Ключевые слова:** рак яичника; химиотерапия; потеря гетерозиготности; мутации *BRCA1* и *BRCA2*

**Для цитирования:** Городнова Т.В., Соколенко А.П., Котив Х.Б., Иванцов А.О., Кондратьев С.В., Берлев И.В.,

**Introduction.** In *BRCA1*-associated ovarian carcinomas, platinum resistance may occur already during neoadjuvant chemotherapy due to selection and repopulation of cells with reduced or partially preserved DNA mismatch repair function. The use of platinum-free adjuvant chemotherapy (ACT) in patients without loss of *BRCA1* heterozygosity in residual tumor (noLOH) may improve the outcomes of combination treatment for patients with advanced ovarian cancer. Aim. To analyze the results of using platinum-free ACT based on the doxorubicin and paclitaxel (AT) regimen in patients without loss of *BRCA1* heterozygosity in the residual tumor within the framework of a prospective randomized trial.

**Materials and Methods.** The prospective clinical trial NCT04747717 included 22 patients in the mitomycin C and cisplatin (MP) group and 15 patients randomized to the group with paclitaxel and carboplatin (TCbP) standard of treatment. Two patients from the MP group received a combination of AT in the adjuvant regimen.

**Results.** MR group showed restoration of *BRCA1* heterozygosity in the residual tumor tissue in 5/18 (28 %) patients, whereas in TCbP group, *BRCA1* noLOH status was observed in 3/10 (30 %) patients. Both patients who were treated with the adjuvant platinum-free AT regimen were in clinical remission of 41 and 17 months at the time of outcome assessment.

**Conclusion.** Switching chemotherapy in the postoperative period to platinum-free regimens in patients with changes in LOH status is a promising approach to the treatment of *BRCA1*-associated ovarian carcinomas.

**Keywords:** ovarian cancer; chemotherapy; loss of heterozygosity; *BRCA1* and *BRCA2* mutations

**For Citation:** Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Kotiv Kh.B., Ivantsov A.O., Kondratyev S.V., Berlev I.V., Imyanitov

Имянитов Е.Н. Платинорезистентность после неoadъювантной химиотерапии. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(1): 82–87.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-82-87

E.N. Platinum resistance after neoadjuvant chemotherapy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(1): 82–87. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-82-87

✉ Контакты: Городнова Татьяна Васильевна, t.gorodnova@mail.ru

## Введение

Опухоли, возникающие у носителей мутаций *BRCA1/2*, представляют собой особую категорию рака яичника (РЯ). Для врача-онколога главной клинико-биологической особенностью BRCA-ассоциированных карцином является их высокая чувствительность к соединениям платины. Механизм подобной восприимчивости к платине и другим алкилирующим препаратам заключается в повреждении второй копии гена *BRCA1/2* в опухолевой ткани и, как следствие, полной инактивации репарации ДНК по типу гомологичной рекомбинации. Однако сегодня многие исследования показывают, что даже у этого подтипа РЯ клетки опухоли быстро теряют эту терапевтическую мишень и адаптируются к лечению препаратами платины или PARP-ингибиторами [1–3].

В BRCA1/2-ассоциированных опухолях приобретение лекарственной устойчивости может быть опосредовано вторичными соматическими мутациями, восстанавливающими рамку считывания, изменением экспрессии генов, альтернативным сплайсингом, посттрансляционными модификациями белков и другими механизмами [4].

В клинической практике резистентность и/или чувствительность к платине определяется, как правило, ретроспективно — на основании продолжительности бесплатинового интервала [5, 6]. Однако возникновение и/или селекция устойчивых опухолевых клонов может происходить уже в течение первых недель неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) [2, 4, 7]. Современная концепция лекарственной терапии РЯ предполагает, что при хорошем клиническом ответе на НАХТ адъювантную химиотерапию (АХТ) продолжают по той же схеме. Однако если в BRCA1/2-ассоциированных опухолях в ходе проведения НАХТ происходит быстрое восстановление функции соответствующих генов, то резидуальные опухолевые клетки могут утратить чувствительность к BRCA-специфическим препаратам в процессе послеоперационной химиотерапии. Это приводит к неудовлетворительным результатам комбинированного лечения в целом и быстрому развитию рецидива. Необходимы быстрые и надежные тесты для своевременного мониторинга развития платинорезистентности и модификации терапии в процессе лечения, до возникновения критической массы (размера) рецидивной опухоли.

В BRCA1-ассоциированных карциномах яичника самым частым механизмом инактивации

второй копии гена *BRCA1* в опухоли является т.н. потеря гетерозиготности (loss-of-heterozygosity, LOH). Как правило, причиной потери гетерозиготности является делеция определенного участка ДНК, т. е. во многих случаях LOH является синонимом инактивации супрессорного гена [8, 9]. Ранее мы докладывали, что в BRCA1-ассоциированных карциномах яичника платиносодержащая терапия приводит к селекции клеток с сохранным вторым аллелем *BRCA1* в опухоли. Такие клетки потенциально устойчивы к цисплатину и митомицину, т. к. сохраняют способность восстанавливать ДНК [9]. Оценка LOH-статуса в опухолевой ткани до начала лекарственного лечения и после него позволяет зафиксировать приобретенную химиорезистентность опухоли в ходе терапии. Отсутствие феномена потери гетерозиготности (noLOH) в ткани опухоли свидетельствует о развитии платинорезистентности и может служить основанием для смены схемы лекарственной терапии в процессе комбинированного лечения. Молекулярный анализ потери гетерозиготности (LOH-тест) описывает экспериментальный феномен, подразумевающий утрату одного из аллель-специфических сигналов в геноме опухоли при анализе полиморфного локуса гена *BRCA1* [7, 8].

В октябре 2019 г. на отделении онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России стартовало проспективное рандомизированное исследование по оценке эффективности схемы «митомицин С и цисплатин» (MP) в сравнении со стандартной терапией «паклитаксел и карбоплатин» (ТСбР) в неoadъювантном режиме у больных с распространенным BRCA1/2-ассоциированным РЯ (регистрационный номер NCT04747717) [10]. В рамках данного исследования, помимо оценки стандартных клинических и морфологических показателей ответа на терапию, проводится LOH-тест *BRCA1* в парных образцах до и после НАХТ. В экспериментальной группе пациенткам с измененным внутриопухолевым статусом *BRCA1* исключались препараты платины на послеоперационном этапе системной терапии. В данном сообщении представлены результаты лечения на основании LOH-статуса в резидуальной ткани.

## Материалы и методы

В клиническое испытание NCT04747717 включено 37 больных распространенным BRCA1-ассоциированным РЯ, проходивших лечение в

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с 2019 по 2023 гг. Отбор больных в исследование проводится согласно критериям назначения системной предоперационной терапии [11], а также проспективного молекулярно-генетического тестирования. Пациентки — носительницы патогенных вариантов *BRCA1* были рандомизированы в экспериментальную группу МР или группу контроля, которая получала стандартную комбинацию ТСбР. В качестве критериев оценки ответа на лечение использовались шкала RECIST 1.1., индекс перитонеального канцероматоза (PCI) (протокол ESGO), оценка степени патоморфоза (шкала Bohm [12]), анализ мутации *TP53*, LOH-тест, оценка платинового интервала (период от последнего цикла АХТ до фиксации рецидива заболевания [5, 6]).

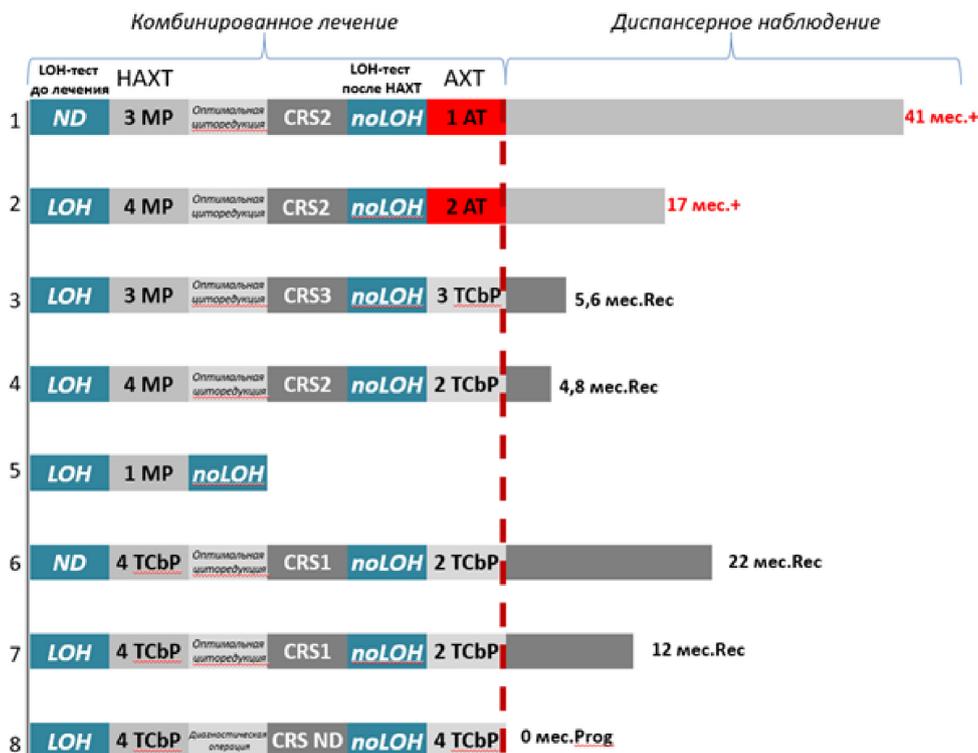
LOH-тест *BRCA1* выполнялся в парных биологических образцах пациенток как экспериментальной, так и контрольной группы; в пары были включены цитологические и гистологические препараты, приготовленные при постановке диагноза (до начала НАХТ) и соответствующие операционный материал, удаленный в ходе интервальной циторедуктивной операции. Анализ статуса *BRCA1* и *TP53* в опухолевых образцах осуществлялся методом высокопроизводительного секвенирования как описано в [8]. При обнаружении больных без потери гетерозиготности *BRCA1* в резидуальной ткани яичника (*BRCA1*

noLOH), пациентке предлагалось проведение бесплатиновой АХТ комбинацией доксорубицина 50 мг/м<sup>2</sup> и паклитаксела 150 мг/м<sup>2</sup> (в 1 день) (схема АТ) каждые 21 день на фоне корригирующей терапии. Мутации *TP53* в остаточной опухолевой ткани использовались в качестве внутреннего контроля присутствия опухолевой ДНК в анализируемом материале. Информативными в отношении статуса *BRCA1* noLOH являлись только те образцы, в которых мутации *TP53* были обнаружены.

Все участницы экспериментальной группы подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию его результатов. Протокол был одобрен комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол № 14 от 12.01.2022).

## Результаты

Потеря гетерозиготности *BRCA1* и внутриопухолевые мутации *TP53* были обнаружены во всех первичных опухолевых образцах, полученных до начала лечения. При анализе статуса второго аллеля *BRCA1* в остаточных тканях, удаленных в ходе циторедуктивной операции, в группе МР было выявлено 5 случаев без потери гетерозиготности (28 %). В контрольной группе изменение соматического статуса *BRCA1*



Результаты модификации послеоперационной ПХТ на основании молекулярного LOH-теста у восьми больных *BRCA1*-ассоциированным РЯ. Схемы НАХТ: МР — «митомидин С и цисплатин», ТСбР — «паклитаксел и карбоплатин»; схемы АХТ: АТ — «доксорубин и паклитаксел», ТСбР — паклитаксел и карбоплатин; ND — тест не информативен; CRS — степень патоморфологического регресса по Bohm [12]

Характеристика пациентов анализа случай-контроль

№	Возраст, лет	сTNM/урTNM	Мутация в гене BRCA1	Мутация в гене p53	ИГХ p53	Индекс перитонезального канцероматоза (баллы); до/после НАХТ	Схема НАХТ, число циклов	RECIST(%)	Патологический регресс (сальник), баллы [12]	Интервальная повторная операция	Потеря гетерозиготности до/после НАХТ	Схема послеоперационной ХТ, число циклов	Консолидирующая терапия	Бесплатный период, месяцы
1	63	сT3cNxM0 урT3bNxM0	5382insC	Y236C	95%	16/0	MP, 3	PR (-53 %)	2	оптимальная	ND/поLOH	AT, 1	-	41+
2	44	сT3cN1M1 (lymph) урT3bNxM1	C61G	Y220C	80%	9/0	MP, 4	PR (-71 %)	2	оптимальная	LOH/ поLOH	AT, 2	-	17+
3	53	сT3cN1M1lymph/ урT3cNxM1	5382insC	F134C	100%	12/4	MP, 3	PR (-55 %)	3	оптимальная	LOH/ поLOH (в яичнике)	ТСbP, 3	Олапариб	5,6
4	52	сT3cN1M1lymph/ урT3bNxM1	5382insC	I195T	100%	18/6	MP, 4	PR (-60 %)	2	оптимальная	LOH/ поLOH (в сальнике)	ТСbP, 2	Олапариб	4,8
5	64	сT3cNxM0	C61G	P278S	-	19/-	MP,1	**	**	-	LOH/ поLOH	-	**	-
6	48	(с)T3cN1M0/ урT3cNxM0	с.4997_4998insTA	G266R	-	23/8	ТСbP, 4	PR (-54 %)	1	оптимальная	ND/поLOH	ТСbP, 2	Олапариб	22
7	50	PMЖ: сT2N1M0/ урT0N0M0 PЯ: сT3cNxM0/ урT3b NxM0	5382insC	R306X	1%	11/9	ТСbP, 4	PR (-30 %)	1	оптимальная	LOH/ поLOH	ТСbP, 2	-	12
8	38	сT3cNxM1lymph	4153delA	R175H	95%	18/20	ТСbP, 4	SD (-14 %)	ND	Диагностическая лапароскопия, биопсия опухоли	LOH/ поLOH	ТСbP, 3	-	0**

\* прогрессирование на фоне проводимой послеоперационной ПХТ; \*\* летальный исход после проведенного 1 цикла НАХТ

наблюдалось в 3/10 (30 %) резидуальных карциномах. Семи пациенткам выполнена интервальная циторедукция в полном оптимальном объеме (рисунок). У одной пациентки в группе ТСбР в ходе диагностической лапароскопии отмечен висцеральный канцероматоз, и пациентка продолжила лекарственную терапию (см. рис.). В группе МР 2 пациентки без ЛОН в остаточной опухоли в адьювантном режиме получили схему «доксорубин и паклитаксел», еще 2 пациентки в послеоперационном периоде продолжили платиносодержащую терапию. Одна больная выбыла из исследования из-за развития осложнений. В контрольной группе после интервальной циторедукции больные также продолжили терапию по схеме «паклитаксел и карбоплатин» (таблица). Продолжительность периода клинической ремиссии у пациенток из группы МР, которые получили схему АТ, составляла 41 и 17 мес. на момент последнего наблюдения. У двух пациенток из экспериментальной группы, которым в послеоперационном периоде была назначена схема «паклитаксел и карбоплатин», прогрессирование заболевания было зарегистрировано менее чем через 6 мес. на фоне консолидирующей терапии препаратом олапариб (см. рис.).

Для сравнения, в контрольной группе ТСбР две пациентки без ЛОН в остаточной опухоли находились в ремиссии 22 и 12 мес. соответственно. У одной пациентки зарегистрирован рост опухоли на фоне адьювантной терапии. Таким образом, в данной серии наблюдений наиболее длительная ремиссия отмечена у пациенток из группы МР, которым в послеоперационном периоде была произведена схема терапии на бесплатиновую.

### Обсуждение

Ранее мы представляли клинический случай влияния статуса BRCA1 в остаточной опухолевой ткани на продолжительность бесплатинового интервала у больной с BRCA1-ассоциированным РЯ [13]. В данной работе представлен подход к модификации химиотерапии в послеоперационном периоде на основе ЛОН-теста BRCA1. Молекулярный анализ парных опухолевых образцов до и после нескольких циклов НАХТ позволил выявить случаи восстановления гетерозиготности BRCA1 как потенциального механизма потери чувствительности к платине. По-видимому, критическим является количество циклов неоадьювантной терапии: нами показано, что достаточно трех-четырёх циклов для элиминации чувствительных клеток. Более продолжительная терапия той же схемой способна привести к более эффективной селекции наиболее устойчивых опухолевых клонов, что служит основой

для возникновения резистентного к платине рецидива у больных распространенным BRCA1-ассоциированным РЯ. С другой стороны, сохранение BRCA1-дефицитных опухолевых клонов может говорить в пользу пролонгированного курса платиносодержащей АХТ и/или консолидирующей терапии, особенно в группе высокого риска рецидивирования. Безусловным ограничением настоящего исследования является небольшое количество пациентов. Необходимы дополнительные исследования с привлечением больших когорт пациентов и применением высокочувствительных методов количественного анализа копийности BRCA1. Резидуальные ткани с выраженным лечебным патоморфозом (CRS3) содержат незначительное количество опухолевых клеток, и недостаточно прецизионная микродиссекция делает невозможным детектировать слабые различия в копийности мутантных и нормальных копий на фоне контаминации неопухолевыми клетками. В данной работе в качестве внутреннего контроля присутствия опухолевой ДНК в анализируемом материале мы использовали соматические мутации TP53 — патогномичное молекулярное событие для серозных карцином яичника высокой степени злокачественности.

Учитывая, что приобретение резистентности опухоли к системной терапии связано с восстановлением функции таргетного гена, важно обеспечить, чтобы пациенты, которые получают ген-специфические препараты в качестве первой линии, в процессе лечения подвергались молекулярному мониторингу. С одной стороны, это требует повторных биопсий опухолевых очагов, что становится более доступным с развитием видеоэндоскопических технологий. С другой стороны, для своевременного принятия решения немаловажным является сокращение времени выполнения молекулярного анализа опухолевых тканей. Последнее требует разработки быстрых и вместе с тем высокочувствительных методов детекции ЛОН.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все участницы экспериментальной группы подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию его результатов. Протокол был одобрен комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол № 14 от 12.01.2022). Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г.

#### Compliance with patient rights and principles of bioethics

All female participants in the experimental group gave written informed consent to participate in the study and to publish the

results. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia. Protocol № 14 dated 12.01.2022. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of Declaration of Helsinki Protocol (2013).

#### Финансирование

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 19-75-10062).

#### Funding

This work was supported by the Russian Science Foundation (grant № 19-75-10062).

#### Участие авторов

Все авторы внесли равнозначный вклад в написание статьи. *Authors' contributions*

All authors contributed equally to the article.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

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

- Salgia R., Kulkarni P. The genetic/non-genetic duality of drug 'resistance' in cancer. *Trends Cancer*. 2018; 4(2): 110-118.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2018.01.001>.
- Chatterjee N., Bivona T.G. Polytherapy and targeted cancer drug resistance. *Trends Cancer*. 2019; 5(3): 170-182.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2019.02.003>.
- Cecere S., Giannone G., Salutari V., et al. Olaparib as maintenance therapy in patients with BRCA 1-2 mutated recurrent platinum sensitive ovarian cancer: Real world data and post progression outcome. *Gynecol Oncol*. 2020; 156(1): 38-44.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.10.023>.
- Lord C.J., Ashworth A. Mechanisms of resistance to therapies targeting BRCA-mutant cancers. *Nat Med*. 2013; 19(11): 1381-8.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.3369>.
- Markman M., Rothman R., Hakes T., et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol*. 1991; 389-393.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.1991.9.3.389>.
- Colombo N., Sessa C., du Bois A., et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol*. 2019; 30(5): 672-705.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz062>.
- Sokolenko A., Bizin I., Preobrazhenskaya E.V., et al. Molecular profiles of BRCA1-associated ovarian cancer treated by platinum-based therapy: Analysis of primary, residual and relapsed tumors. *Int J Cancer*. 2020; 146: 1879-88.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.32776>.
- Sokolenko A., Preobrazhenskaya E., Marchetti C., et al. Origin of residual tumor masses in BRCA1/2-driven ovarian carcinomas treated by neoadjuvant chemotherapy: selection of preexisting BRCA1/2-proficient tumor cells but not the gain of second ORF-restoring mutation. *Pathobiology*. 2023; 30(5): 1015-2008.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000533591>.
- Aleksakhina S., Kashyap A., Imyanitov E. Mechanisms of acquired tumor drug resistance. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2019; 1872(2): 188310.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.188310>.
- Gorodnova T., Sokolenko A., Kotiv H., et al. A prospective randomized study to evaluate the effectiveness of the mitomycin C and cisplatin (MP) regimen in comparison with standard first-line chemotherapy in patients with advanced BRCA1/2-associated ovarian cancer (NCT04747717). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2022; 68(5): 628-638.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-5-628-638>.
- Querleu D., Planchamp F., Chiva L., et al. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) guidelines for ovarian cancer surgery. *Int J Gynecol Cancer*. 2017; 27: 1534-1542.-DOI: <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001041>.
- Böhm S., Faruqi A., Said I., et al. Chemotherapy response score: Development and validation of a system to quantify histopathologic response to neoadjuvant chemotherapy in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 2457-2463.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.60.5212>.
- Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Kotiv Kh.B., et al. Acquired platinum resistance of BRCA1-associated ovarian cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Doctor.Ru*. 2022; 21(5): 87-91.-DOI: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-5-87-91>.

Поступила в редакцию 07.09.2023  
Прошла рецензирование 17.10.2023  
Принята в печать 19.10.2023

Received 07.09.2023

Reviewed 17.10.2023

Accepted for publication 19.10.2023

## Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Городнова Татьяна Васильевна / Gorodnova Tatiana V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1719-7498>, SPIN-код: 2661-9106.

Соколенко Анна Петровна / Sokolenko Anna P. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6304-1609>.

Котив Христина Богдановна / Kotiv Khristina B. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0486-2404>, SPIN-код: 3049-8250.

Иванцов Александр Олегович / Ivantsov Alexander O. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6279-2312>, SPIN-код: 8347-0332.

Кондратьев Сергей Валерьевич / Kondratyev Sergey V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7266-1604>.

Берлев Игорь Викторович / Berlev Igor V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6937-2740>, SPIN-код: 4169-6011.

Имянитов Евгений Наумович / Imyanitov Evgeny N. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>, SPIN-код: 1909-7323.





© Д.В. Реброва<sup>1</sup>, И.В. Слепцов<sup>1</sup>, Р.А. Черников<sup>1</sup>, И.К. Чинчук<sup>1</sup>, В.Ф. Русаков<sup>1</sup>,  
Л.М. Краснов<sup>1</sup>, Е.А. Федоров<sup>1</sup>, А.А. Семенов<sup>1</sup>, Т.В. Савельева<sup>1</sup>, О.И. Логинова<sup>1</sup>,  
Ш.Ш. Шихмагомедов<sup>1</sup>, Н.В. Ворохобина<sup>2</sup>, В.В. Калугина<sup>2</sup>, С.Н. Фогт<sup>2</sup>

## Адренокортикальный рак. Результаты обследования пациентов в клинике высоких медицинских технологий

<sup>1</sup>Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

© D.V. Rebrova<sup>1</sup>, I.V. Sleptsov<sup>1</sup>, R.A. Chernikov<sup>1</sup>, I.K. Chinchuk<sup>1</sup>, V.F. Rusakov<sup>1</sup>,  
L.M. Krasnov<sup>1</sup>, E.A. Fedorov<sup>1</sup>, A.A. Semenov<sup>1</sup>, T.V. Savelyeva<sup>1</sup>, O.I. Loginova<sup>1</sup>,  
Sh.Sh. Shikhmagomedov<sup>1</sup>, N.V. Vorokhobina<sup>2</sup>, V.V. Kalugina<sup>2</sup>, S.N. Fogt<sup>2</sup>

## Adrenocortical Cancer. Results of Examination of Patients at the Clinic of High Medical Technologies

<sup>1</sup>SPSU N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

**Материалы и методы.** В настоящей статье приведено описание результатов обследования 76 пациентов с адренокортикальным раком (АКР), прооперированных в стационаре Петербургского государственного университета. Диагноз АКР был установлен с 2009 по 2020 гг. Описаны демографические характеристики пациентов, основные характеристики заболевания, гормональная активность опухоли, данные компьютерной томографии (КТ).

**Результаты.** В целом получены данные, согласующиеся с международной литературой, в отношении возраста при дебюте заболевания (медиана возраста — 45 лет), соотношения лиц женского и мужского пола (3:1), частоты гиперкортизолизма (48,8 %). Обнаружено, что сочетание рентгенологической плотности  $\leq 20$  HU и размера новообразования менее 4 см не исключает все случаи АКР, согласно полученным данным, у 2 (3,3 %) из 65 пациентов при использовании указанных критериев заболевание было бы пропущено. В рамках анализа данных КТ примерно у трети пациентов не обнаружено повышения стандартных порогов абсолютного и относительного процентов вымывания контраста для определения злокачественности опухоли. При анализе результатов было обнаружено, что в подгруппе пациентов с манифестным синдромом Иценко — Кушинга, при сравнении с остальными, имеет место статистически значимое повышение показателей вымывания контраста.

**Заключение.** В целом полученные данные у пациентов с АКР в исследованной популяции согласуются с литературными. Результаты исследования свидетельствуют о том, что диагностическая ценность определения показателей вымывания контраста для дифференциальной диагностики АКР ограничена, особенно при небольших размерах новообразования и при синдроме Иценко — Кушинга. Согласно полученным данным, наиболее надежным критерием

**Materials and Methods.** The article describes the results of the examination of 76 patients with adrenocortical cancer (ACC), who have undergone surgery in the in-patient facility of the N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies of St. Petersburg State University. ACC was diagnosed from 2009 to 2020. Patient demographic data, baseline disease characteristics, tumor hormonal activity, and computed tomography (CT) data were described.

**Results.** Overall, the data obtained were consistent with the international literature with respect to age at onset of the disease (median age 45 years), the ratio of females to males (3:1), and the incidence of hypercortisolism (48.8 %). It was found that the combination of radiographic density  $\leq 20$  HU and mass size less than 4 cm does not exclude all cases of ACC. According to the findings 2 (3.3 %) of 65 patients would not be diagnosed if the above criteria had been used. Within the CT data analysis, about one-third of patients showed no increase in the standard thresholds for absolute and relative percentage washout (RPW) that defines malignancy. The results analysis revealed that the subgroup of patients with Cushing syndrome had a statistically significant increase in contrast washout rates.

**Conclusion.** Overall, the findings in ACC patients in the studied population are consistent with the literature data. The study results suggest that the diagnostic value of contrast washout parameters for differential diagnosis of ACC is limited, especially in patients with small tumors and with Cushing syndrome. According to the data obtained, the most reliable criterion for excluding ACR is native tumor radiodensity  $< 10$  HU; the use of this criterion made it possible to exclude all cases of ACC.

исключения АКР является нативная рентгенологическая плотность < 10 НУ, использование этого критерия позволило исключить АКР во всех случаях.

**Ключевые слова:** аденокортикальный рак; дифференциальная диагностика; синдром Иценко – Кушинга.

**Для цитирования:** Реброва Д.В., Слепцов И.В., Черников Р.А., Чинчук И.К., Русаков В.Ф., Краснов Л.М., Федоров Е.А., Семенов А.А., Савельева Т.В., Логинова О.И., Шихмагомедов Ш.Ш., Ворохобина Н.В., Калугина В.В., Фогт С.Н. Аденокортикальный рак. Результаты обследования пациентов в клинике высоких медицинских технологий. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(1): 88–95.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-88-95

✉ Контакты: Фогт Сергей Николаевич, s\_fogt@mail.ru

**Keywords:** adrenocortical cancer; differential diagnosis; cushing syndrome

**For Citation:** Rebrova D.V., Sleptsov I.V., Chernikov R.A., Chinchuk I.K., Rusakov V.F., Krasnov L.M., Fedorov E.A., Semenov A.A., Savelyeva T.V., Loginova O.I., Shikhmagomedov Sh.Sh., Vorokhobina N.V., Kalugina V.V., Fogt S.N. Adrenocortical Cancer. Results of examination of patients at the Clinic of High Medical Technologies. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(1): 88–95. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-88-95

## Введение

Опухоли надпочечников, включая любые доброкачественные и злокачественные новообразования, — частое заболевание, распространенность которого составляет около 3–5 % общей популяции и может достигать 10 % среди пожилых лиц [1]. Основным клиническим вопросом при обнаружении у пациента новообразования надпочечника является исключение злокачественных опухолей, в частности аденокортикального рака (АКР). Несмотря на то, что АКР редко встречается (заболеваемость составляет около 0,5–2 случаев на миллион населения) [2], вопросы своевременной диагностики и лечения опухоли приобретают особое значение для пациента, учитывая агрессивное клиническое течение заболевания. Пятилетняя выживаемость для пациентов с локализованными стадиями (I–II по классификации ENSAT) составляет около 58–82 %, с местно-распространенной (III стадия ENSAT) — 24–50 %, с метастатической (IV стадия ENSAT) — 0–17 % [3]. Примерно в половине случаев на момент установления диагноза выявляется местно-распространенная или метастатическая стадия [4]. После выполнения радикальной операции рецидив заболевания регистрируется у 75–85 % пациентов [5].

В настоящей статье приведено описание результатов обследования и лечения крупной выборки пациентов с АКР в одном федеральном медицинском центре, которые могут быть использованы для обогащения знаний о клинических особенностях этого редкого злокачественного новообразования, а также совершенствования алгоритмов дифференциальной диагностики опухолей надпочечников. Существенное внимание уделено анализу данных, полученных при проведении компьютерной томографии с контрастированием в связи с тем, что визуализирующие методы диагностики в настоящее время являются одним из основных методов, используемых для различения доброкачественных и злокачественных новообразований надпочечников.

## Материалы и методы

Материалом исследования послужили все пациенты, прооперированные в стационаре Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета с установленным диагнозом АКР с 2009 по 2020 гг. Ретроспективно собраны данные по демографическим данным и весовым показателям пациентов (пол, возраст, рост, масса тела), анамнезу основного заболевания (дата установления диагноза), гормональной активности опухолей (наличие гиперсекреции кортизола), данных компьютерной томографии (КТ) (максимальный размер новообразования, его локализация, рентгенологическая плотность до введения 100 мл контрастного вещества, содержащего 370 мг йода, и после [в артериальную и венозную фазы и через 10 минут]). Абсолютный и относительный проценты вымывания контраста (АПВК и ОПВК) рассчитывали по формулам:

$$\text{АПВК} = \frac{A-B}{A-C} \times 100\%;$$

$$\text{ОПВК} = \frac{A-B}{A} \times 100\%;$$

где А — плотность новообразования в артериальную фазу после введения контраста, В — плотность новообразования через 10 минут после введения контраста, С — нативная плотность новообразования.

С 2018 г. с помощью ежегодных телефонных контактов у пациентов с доступными контактными данными оценивали общую выживаемость. Общая выживаемость вычислялась как период времени от постановки диагноза до смерти по любой причине. При недоступности пациента и его родственников для телефонного контакта данные цензурировались датой последнего контакта.

Статистическая обработка осуществлялась с использованием программного пакета Statistica v. 10.0. Определение нормальности распределения проведено по критерию Шапиро – Уилка.

Количественные данные представлены в виде  $Me$  ( $LQ$ ;  $HQ$ ), где  $Me$  — медиана,  $LQ$  — нижний квартиль,  $HQ$  — верхний квартиль.

### Результаты

В анализ включено 76 пациентов с АКР. Основные демографические и весоростовые показатели обследованных пациентов с адренокортикальным раком и характеристики заболевания при поступлении в стационар приведены в табл. 1.

Возраст обследованной популяции составил 45 [36; 56] лет, у большинства пациентов диагноз АКР был установлен при госпитализации впервые. Пик заболеваемости приходится на третью–пятую декаду жизни.

У 37 (48,7 %) пациентов отмечена артериальная гипертензия, у 19 (25 %) — ишемическая болезнь сердца.

Сведения о гормональной активности, полученные при обследовании больных в стационаре, были доступны у 41 пациента, из них у 9 (22,0 %) отмечен субклинический синдром Иценко – Кушинга, у 11 (26,8 %) — манифестный, в четырех (9,8 %) случаях имелось подозрение на феохромоцитому, у 17 (41,5 %) выявлена гормонально неактивная опухоль.

По данным КТ, у большинства пациентов отмечено относительно крупное новообразование, медиана составила 67 (49; 85) мм (рис. 1).

Вместе с тем необходимо отметить, что у значимого числа обследованных (10 из 65 пациентов (15,4 %)) размер опухоли был ниже 4 см, который рассматривается как стандартный порог для предположения о наличии АКР.

Сведения о структуре опухоли, по данным КТ, были доступны у 30 пациентов, у 16 (53,3 %) отмечена гетерогенность структуры.

Медиана нативной плотности опухоли составила 29 (25; 35) HU. Необходимо отметить, что у 9 из 61 пациента (14,8 %) нативная плотность оказалась ниже общепринятого порога определения АКР в 20 HU, при этом у 2 (3,3 %) человек из этого числа размер опухоли составлял менее 4 см. В то же время ни у одного из пациентов плотность новообразования не была ниже 10 HU (минимальное наблюдаемое значение в выборке составило 11 HU). Размер опухоли не коррелировал с ее рентгенологической плотностью.

Показатели плотности новообразования в артериальную фазу, в венозную фазу и через 10 мин. после введения контраста составили 62 (50; 90), 78 (62; 90) и 52 (46; 60) HU соответственно. АПВК и ОПВК составили 48,1 (32,2; 63,5) и 33,0 (16,6; 44,1) %. При этом значения выше стандартных порогов АПВК для определения злокачественности опухоли (60 %) отмечены у 17 (35,4 %) пациентов, превышение аналогичных порогов ОПВК зарегистрировано в 15 (31,3 %) случаях.

**Таблица 1. Основные демографические и весоростовые показатели обследованных пациентов с адренокортикальным раком и характеристики заболевания при поступлении в стационар**

Характеристика	Категория	Значение	Доля (%)
Демографические и весоростовые показатели			
Возраст, годы	$Me$ [ $HQ$ ; $LQ$ ]	45 [36; 56]	-
Пол	Мужской	19	25,0 %
	Женский	57	75,0 %
Масса тела, кг	$Me$ [ $HQ$ ; $LQ$ ]	72 [64; 83]	-
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	$Me$ [ $HQ$ ; $LQ$ ]	26,1 [22,9; 30,2]	-
Характеристики заболевания			
Размер первичной опухоли, мм	$Me$ [ $HQ$ ; $LQ$ ]	67 [49; 85]	-
Стадия заболевания	I-II	66	86,8 %
	III	7	9,2 %
	IV	3	3,9 %
Пораженный надпочечник	Правый	30	48,4 %
	Левый	30	48,4 %
	Оба	2	3,2 %
	Нет данных	14	-
Индекс Ki67, %	$Me$ [ $HQ$ ; $LQ$ ]	15 [7; 25]	-
<i>Примечание: Me — медиана, HQ — верхний квартиль, LQ — нижний квартиль</i>			

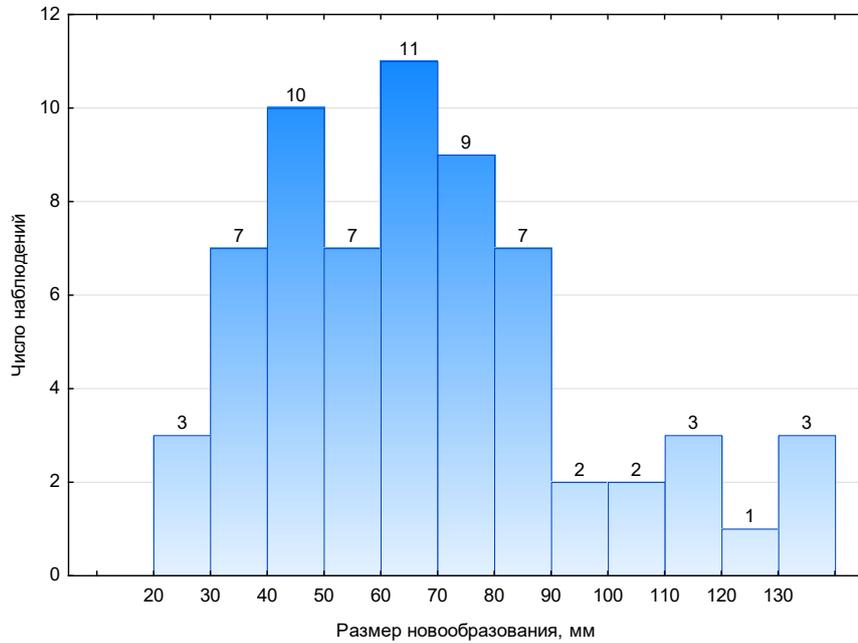


Рис. 1. Распределение пациентов с аденокортикальным раком по максимальному размеру опухоли

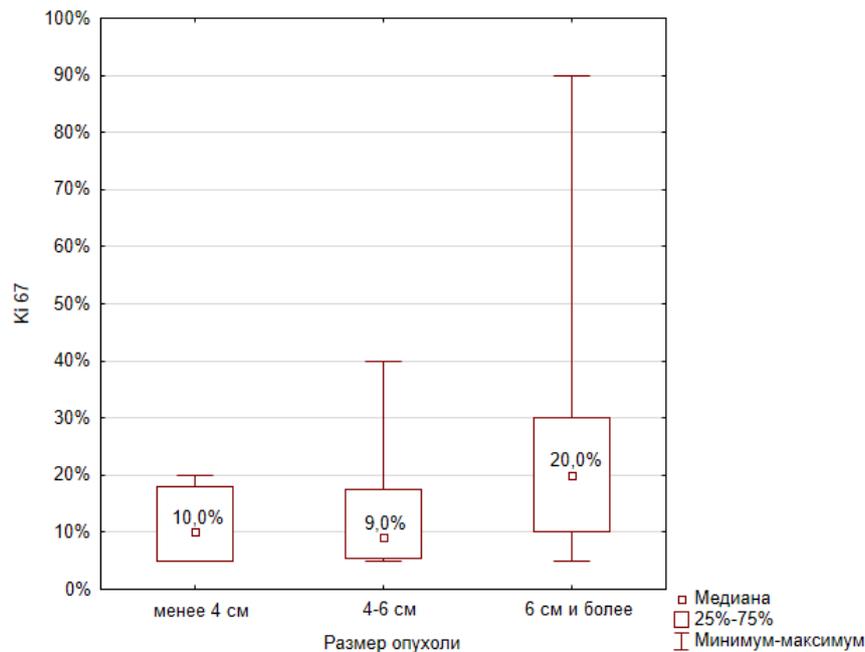


Рис. 2. Значения индекса Ki67 у пациентов с аденокортикальным раком в зависимости от размера новообразования

**Таблица 2. Рентгенологическая плотность новообразования надпочечника до и после введения контраста, скорость вымывания контраста из опухоли у пациентов с аденокортикальным раком**

Показатель	Размер опухоли			p*
	Менее 4 см (n = 6)	От 4 до 6 см (n = 12)	6 см и более (n = 34)	
Нативная плотность, HU	29 (19; 40)	29 (22; 34)	29 (25; 33)	0,987
Плотность в артериальную фазу, HU	67 (62; 90)	60 (48; 87)	60 (50; 79)	0,627
Плотность в венозную фазу, HU	76 (63; 90)	64 (60; 90)	79 (64; 90)	0,632
Плотность через 10 минут, HU	41 (40; 50)	50 (40; 53)	55 (50; 61)	<b>0,003</b>
Абсолютный процент вымывания контраста, %	66,7 (56,4; 69,0)	57,6 (33,3; 66,7)	44,4 (29,3; 60,0)	0,099
Относительный процент вымывания контраста, %	44,4 (43,7; 44,4)	36,2 (16,7; 46,4)	28,6 (13,3 %; 37,5)	0,094

\* — значение p при использовании критерия ANOVA Краскелла — Уоллиса

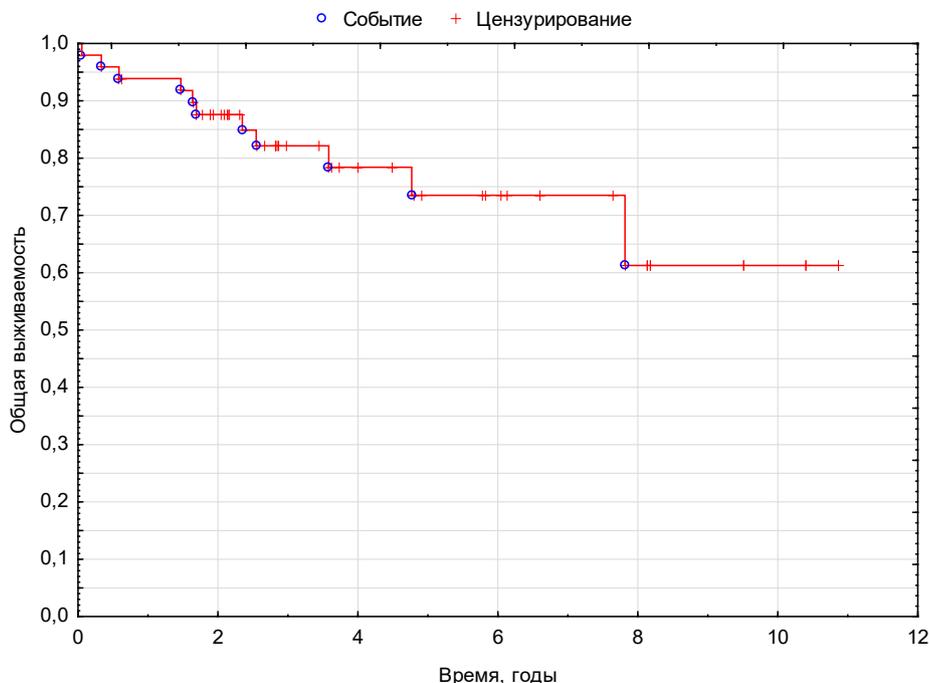


Рис. 3. Общая выживаемость у пациентов с аденокортикальным раком

**Таблица 3. Рентгенологическая плотность новообразования надпочечника до и после введения контраста, скорость вымывания контраста из опухоли у пациентов с аденокортикальным раком в зависимости от наличия синдрома Иценко - Кушинга**

Показатель	Пациенты без манифестного синдрома Иценко — Кушинга (n = 23)	Пациенты с манифестным синдромом Иценко — Кушинга (n = 10)	p*
Нативная плотность, HU	28 (22; 35)	28 (25; 32)	0,824
Плотность в артериальную фазу, HU	70 (55,5; 95)	55 (48; 56)	0,127
Плотность в венозную фазу, HU	75 (62; 91)	83,5 (75; 90)	0,380
Плотность через 15 минут, HU	58 (50; 60)	49 (40; 53)	0,103
Абсолютный процент вымывания контраста, %	47,6 (23,1; 60,0)	64,8 (50,0; 72,7)	<b>0,057</b>
Относительный процент вымывания контраста, %	32,6 (9,4; 37,5)	45,5 (33,3; 52,2)	<b>0,031</b>

\* — значение p при использовании критерия Манна – Уитни

При анализе данных оценено влияние размера опухоли на показатели плотности опухоли до и после введения контраста, а также на АПВК и ОПВК (табл. 2). Обращает на себя внимание, что плотность опухоли в отсроченную фазу зависела от размера и статистически значимо увеличивалась с размером опухоли, подобной закономерности не наблюдалось в отношении других показателей плотности. Учитывая, что значение плотности через 10 мин. учитывается при расчете АПВК и ОПВК, закономерно отмечена тенденция к уменьшению этих параметров с увеличением размеров опухоли.

Также в ходе анализа было обнаружено, что в подгруппе пациентов с манифестным синдромом Иценко – Кушинга имеет место статистически значимое повышение АПВК и ОПВК (табл. 3).

У 70 пациентов проведена адреналэктомия: у 19 (27,1 %) с использованием лапаротомии, у 9 (12,9 %) с применением лапароскопического доступа, у 42 (60 %) — ретроперитонеального доступа.

По результатам гистологического исследования среднее значение индекса Ki67 составило 15 (7; 25) %, в 9 из 54 (16,7 %) случаях показатель составил 5 %, т. е. не превысил стандартный порог, используемый для определения злокачественности при дифференциальной диагностике опухолей надпочечников. Отмечено увеличение индекса Ki67 при больших размерах опухоли (p = 0,051, критерий ANOVA Краскелла – Уоллиса) (рис. 2).

Оценка общей выживаемости проведена у 49 пациентов с доступными контактными данными.

Собраны данные об 11 событиях. Кривая Каплана – Майера приведена на рис. 3.

Статистически значимого влияния наличия синдрома Иценко – Кушинга, послеоперационного приема гидрокортизона, а также хирургического доступа при операции на прогноз для пациента в ходе анализа обнаружено не было, вероятно, ввиду малого числа наблюдений.

### Обсуждение

В настоящем исследовании проанализированы данные относительно большой выборки пациентов с АКР.

Согласно литературным данным, женский пол ассоциирован с АКР, что обусловлено, вероятно, секрецией эстрогенов. Соотношение женщины:мужчины в различных исследованиях составляло 1,5–2,5:1 [6]. В нашем исследовании этот показатель составил 3:1, что согласуется с литературными данными, небольшое повышение соотношения случаев заболеваний по полу может носить случайный характер.

Несколько крупных исследований указывают, что пик заболеваемости приходится на 55–56 лет [6]. Согласно полученным нами данным, он приходится на третью – пятую декаду жизни, медиана возраста при дебюте заболевания составила 45 лет. Различия в полученных данных, по крайней мере частично, могут быть обусловлены тем, что проведенное исследование не является популяционным. Часть пациентов с поздними стадиями заболевания, которые могли быть старше, поступали в онкологические учреждения, не специализирующиеся на хирургии надпочечников. Подтверждением этого факта служат данные по распределению пациентов по стадиям. В нашем исследовании опухоль была выявлена на локализованных стадиях (I–II) у большинства пациентов (86,8 %), тогда как в исследовании ENSAT эти стадии составляли около 50,0 % [4]. Частично указанные различия при сравнении с данными других исследований могли быть обусловлены более ранним выполнением визуализирующих методов исследования.

Согласно результатам исследования EURINE-ACT [7, 8], посвященного дифференциальной диагностике опухолей надпочечников, лишь 1 (1,0 %) пациент с АКР из 98 имел плотность новообразования  $\leq 20$  HU, лишь в 2 (2,0 %) случаях размер опухоли был менее 4 см. Сочетание этих признаков не было зарегистрировано ни у одного пациента, на основании чего было предложено использовать эти критерии для различения доброкачественных и злокачественных новообразований. В нашем исследовании, однако, было значительно больше пациентов с нативной плотностью опухоли  $\leq 20$  HU (9 из 61

(14,8 %),  $p = 0,001$ , точный критерий Фишера) и размером опухоли менее 4 см (10 из 65 пациентов (15,4 %),  $p = 0,002$ , точный критерий Фишера). При этом в исследовании EURINE-ACT, в целом, размеры новообразований участников исследования EURINE-ACT были существенно больше, так, например, опухоли более 10 см в диаметре были выявлены у 43 из 98 (43,9 %) человек, тогда как в нашем исследовании — только у 9 из 65 (13,8 %) ( $p < 0,001$ , критерий хи-квадрат с поправкой Йетса). Различия в отношении размеров опухоли могут быть обусловлены частотой рутинного выполнения визуализирующих методов обследования в различных странах, селекцией пациентов в центрах. Различия по рентгенологической плотности опухоли, вероятно, обусловлены тем, что примерно в двух третях случаев АКР в исследовании EURINE-ACT этот параметр не был оценен, указано, что новообразование имеет гетерогенную плотность.

Результаты нашего исследования указывают на то, что сочетание рентгенологической плотности  $\leq 20$  HU и размера новообразования менее 4 см не исключает все случаи АКР, согласно полученным данным, у 2 (3,3 %) из 65 пациентов при использовании указанных критериев заболевание было бы пропущено. Отсутствие случаев рентгенологической плотности менее 10 HU согласуется с данными исследований, которые рассматривают данный критерий как надежный для исключения АКР [2, 9].

Гиперкортизолизм в обследованной выборке был обнаружен у 48,8 %, что согласуется с данными литературы [10].

В рамках анализа примерно у трети пациентов не обнаружено повышения стандартных порогов АПВК и ОПВК при определении злокачественности опухоли. Таким образом, согласно полученным результатам, показатели АПВК и ОПВК обладают низкой диагностической ценностью при выявлении АКР. Причиной этого является то, что пороговые значения АПВК и ОПВК для определения злокачественности опухоли были разработаны без включения пациентов с АКР, группой контроля служили люди с метастазами других новообразований в надпочечник [11]. Кроме того, необходимо отметить, что у пациентов в контрольной группе были относительно небольшие опухоли (средний диаметр 3,8 см), а как было показано в настоящем исследовании, больший размер опухоли ассоциировался с повышением АПВК и ОПВК. Этот факт может объяснить большое число пациентов с ложноотрицательными заключениями при использовании в качестве дифференциально диагностического признака значения АПВК и ОПВК.

При анализе результатов было обнаружено, что в подгруппе пациентов с манифестным

синдромом Иценко – Кушинга при сравнении с остальными больными имеет место статистически значимое повышение АПВК и ОПВК (табл. 3).

Обнаружено, что индекс Ki67 не позволяет достоверно отличать АКР, учитывая, что у 9 из 54 (16,7 %) показатель не превысил стандартный порог определения злокачественности опухолей надпочечников в 5 %. Было выявлено, что увеличение Ki67 ассоциировано с большими размерами опухоли, что, вероятно, связано с быстрым ростом опухоли при высоких значениях индекса.

В рамках оценки общей выживаемости проведен анализ данных наблюдения за 49 пациентами с доступными контактными данными, собраны данные об 11 событиях. Общая выживаемость пациентов была несколько выше, чем по литературным данным. Пятилетняя выживаемость пациентов составила 70 %, что, в целом, соответствует литературным данным для 1–2 стадии заболевания [4]. Необходимо отметить, что методология сбора информации об общей выживаемости имеет недостатки, т. к. осуществлялась с помощью ежегодных телефонных контактов с 2018 г., тогда как данные о пациентах собирались с 2009 г. Это могло привести к информативному цензурированию в ряде случаев.

Статистически значимого влияния наличия гиперкортизолизма, приема гидрокортизона, вида хирургического доступа при операции (однофакторный анализ) на прогноз для пациента в ходе анализа обнаружено не было, однако ввиду малого числа событий, сделать достоверный вывод об отсутствии влияния этих факторов на выживаемость пациентов не представляется возможным.

### Заключение

Результаты обследования 76 пациентов с адренокортикальным раком, в целом, согласуются с международными литературными данными. В то же время выявлены важные сведения по критериям определения потенциально злокачественной опухоли надпочечника. Вопреки результатам исследования EURINE-ACT, согласно полученным данным, сочетание низкой нативной плотности опухоли ( $\leq 20$  HU) с небольшим её размером ( $< 4$  см) не обладает 100 % прогностической значимостью, у 2 (3,3 %) из 65 пациентов при использовании этих критериев заболевание было бы пропущено.

Результаты проведенного исследования также свидетельствуют о том, что диагностическая ценность определения АПВК и ОПВК для дифференциальной диагностики АКР ограничена, особенно при небольших размерах новообразования и при синдроме Иценко – Кушинга.

Индекс Ki67 при использовании стандартного порога для дифференциальной диагностики злокачественных опухолей ( $> 5$  %) также не обладал достаточной точностью.

Согласно полученным данным, наиболее надежным критерием исключения АКР является нативная рентгенологическая плотность  $< 10$  HU, использование этого критерия позволило исключить АКР во всех случаях.

#### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты подписали/подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

#### Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki. All patients gave written informed consent to participate in the study.

#### Финансирование

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

#### Funding

The work was performed without external funding.

#### Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

#### Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

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. Podbregar A., Janez A., Gorcar K., Jensterle M. The prevalence and characteristics of non-functioning and autonomous cortisol secreting adrenal incidentaloma after patients' stratification by body mass index and age. BMC Endocrine Disorders. 2020; 20(1): 118.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12902-020-00599-0>.

2. Fassnacht M., Assie G., Baudin E., et al. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EU-RACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020; 31(11): 1476-1490.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2099>.
3. Libé R. Adrenocortical carcinoma (ACC): diagnosis, prognosis, and treatment. *Front Cell Dev Biol.* 2015; 3: 45.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2015.00045>.
4. Fassnacht M., Johanssen S., Quinkler M., et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer.* 2009; 115(2): 243-250.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.24030>.
5. Araújo A.N., Bugalho M.J. Advanced adrenocortical carcinoma: Current perspectives on medical treatment. *Horm Metab Res.* 2021; 53(5): 285-292.-DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1453-0806>.
6. Shariq O.A., McKenzie T.J. Adrenocortical carcinoma: current state of the art, ongoing controversies, and future directions in diagnosis and treatment. *Ther Adv Chronic Dis.* 2021; 12: 20406223211033104.-DOI: <https://doi.org/10.1177/20406223211033103>.
7. Bancos I., Taylor A.E., Chortis V., et al. Urine steroid metabolomics for the differential diagnosis of adrenal incidentalomas in the EURINE-ACT study: a prospective test validation study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8(9): 773-781.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30218-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30218-7).
8. Viëtor C.L., Creemers S.G., van Kemenade F.J., et al. How to Differentiate Benign from Malignant Adrenocortical Tumors? *Cancers (Basel).* 2021; 13(17): 4383.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13174383>.
9. Dinnes J., Bancos I., Ferrante di Ruffano L., et al. Management of endocrine disease: Imaging for the diagnosis of malignancy in incidentally discovered adrenal masses: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2016; 175(2): R51-64.-DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0461>.
10. Fassnacht M., Dekkers O., Else T., et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2018; 179(4): G1-G46.-DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0608>.
11. Korobkin M., Brodeur F.J., Francis I.R., et al. CT time-attenuation washout curves of adrenal adenomas and nonadenomas. *AJR Am J Roentgenol.* 1998; 170(3): 747-752.-DOI: <https://doi.org/10.2214/ajr.170.3.9490968>.

Поступила в редакцию 23.04.2023

Прошла рецензирование 26.09.2023

Принята в печать 19.10.2023

Received 23.04.2023

Reviewed 26.09.2023

Accepted for publication 19.10.2023

#### Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Реброва Дина Владимировна / Rebrova Dina V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7840-4174>.

Слепцов Илья Валерьевич / Sleptsov Iliia V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1903-5081>.

Черников Роман Анатольевич / Chernikov Roman A. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3001-664X>.

Чинчук Игорь Константинович / Chinchuk Igor K. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6986-1034>.

Русаков Владимир Федорович / Rusakov Vladimir F. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6807-778X>.

Краснов Леонид Михайлович / Krasnov Leonid M. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4449-0251>.

Федоров Елисей Александрович / Fyodorov Elisey A. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1294-811X>.

Семенов Арсений Андреевич / Semyonov Arsenii A. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6760-0025>.

Савельева Татьяна Вячеславовна / Savelieva Tatiana V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2846-4056>.

Логина Ольга Ивановна / Loginova Olga I. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2484-4895>.

Шихмагомедов Шамиль Шамсудинович / Shihmagomedov Shamil Sh. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3876-6306>.

Ворохобина Наталья Владимировна / Vorokhobina Natalia V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9574-105X>.

Калугина Валентина Викторовна / Kalugina Valentina V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2812-6911>.

Фогт Сергей Николаевич / Fogt Sergei N. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8734-2449>.





© П.В. Криворотко<sup>1</sup>, Я.И. Бондарчук<sup>1</sup>, А.В. Комяхов<sup>1</sup>, С.С. Багненко<sup>1</sup>,  
Е.К. Жильцова<sup>1</sup>, А.В. Черная<sup>1</sup>, В.В. Семглазов<sup>1,2</sup>, А.С. Артемьева<sup>1</sup>, Т.Т. Табагуа<sup>1</sup>,  
Л.П. Гиголаева<sup>1</sup>, А.С. Емельянов<sup>1</sup>, Н.С. Амиров<sup>1</sup>, Р.С. Песоцкий<sup>1</sup>, В.В. Мортада<sup>1</sup>,  
Н.Б. Беккелдиева<sup>1</sup>, С.С. Ерещенко<sup>1</sup>, К.Ю. Зернов<sup>1</sup>, К.С. Николаев<sup>1</sup>, В.Е. Левченко<sup>1</sup>,  
Д.Г. Ульрих<sup>1,3</sup>, Д.А. Еналдиева<sup>1</sup>, А.М. Беляев<sup>1</sup>, В.Ф. Семглазов<sup>1</sup>

## Контроль краев резекции при органосохраняющих и онкопластических операциях

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

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© P.V. Krivorotko<sup>1</sup>, Ya.I. Bondarchuk<sup>1</sup>, A.V. Komyakhov<sup>1</sup>, S.S. Bagnenko<sup>1</sup>, E.K. Zhiltsova<sup>1</sup>, A.V. Chernaya<sup>1</sup>, V.V. Semiglazov<sup>1,2</sup>, A.S. Artemyeva<sup>1</sup>, T.T. Tabagua<sup>1</sup>, L.P. Gigolaeva<sup>1</sup>, A.S. Emelyanov<sup>1</sup>, N.S. Amirov<sup>1</sup>, R.S. Pesotskiy<sup>1</sup>, V.V. Mortada<sup>1</sup>, N.B. Bekkeldieva<sup>1</sup>, S.S. Yerechshenko<sup>1</sup>, K.Yu. Zernov<sup>1</sup>, K.S. Nikolaev<sup>1</sup>, V.E. Levchenko<sup>1</sup>, D.G. Ulrikh<sup>1,3</sup>, D.A. Enaldieva<sup>1</sup>, A.M. Belyaev<sup>1</sup>, V.F. Semiglazov<sup>1</sup>

## Control of Resection Margins during Breast-Conserving and Oncoplastic Surgeries

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>2</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>3</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

**Введение.** Хирургический метод является основным в комплексном лечении рака молочной железы (РМЖ). Чистота краев резекции — главный показатель безопасности органосохраняющей операции (ОСО). Стандартной является хирургическая практика повторного иссечения в случае обнаружения опухолевых клеток в краях резекций. Однако целью органосохраняющего лечения является сохранение объема и формы молочной железы и по возможности минимизация объема удаленной ткани вокруг опухоли, которая связана с минимальным риском рецидива заболевания. **Цель исследования** — оценка и анализ проведенного хирургического лечения при органосохраняющих и онкопластических операциях при РМЖ с помощью планового патоморфологического исследования статуса краев резекции.

**Материалы и методы.** Проанализировано 2 168 выполненных ОСО, пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от проведения неoadъювантной лекарственной терапии (НАЛТ). Первую группу составили 1 357 пациенток, не получавших НАЛТ до оперативного этапа лечения, 2-я группа включила 811 пациенток, которым проводилась НАЛТ. Выполнялся подгрупповой анализ частоты выявления позитивных краев резекции (R1) с применением интраоперационной рентгенологической оценки краев резекции и без применения данной методики. После каждой проведенной ОСО при плановом гистологическом исследовании оценивались края резекции на предмет наличия

**Introduction.** Surgery is fundamental in complex treatment of breast cancer (BC). The main indicator of safety of the breast-conserving surgery (BCS) is a negative resection margin. The standard surgical practice is re-excision in case the resection margin contains cancer cells. However, the BCS goal is to preserve volume and shape of the breast and, if possible, to remove less surrounding tumor tissue, which is associated with a minimal risk of recurrence. Aim. To assess and analyze surgery performed during BCS and oncoplastic procedures for BC using a planned pathomorphological examination of the resection margins status.

**Materials and Methods.** 2,168 conservative surgeries were analyzed; patients were divided in two groups depending on the neoadjuvant systemic therapy (NST). The first group included 1,357 patients who didn't receive NST before surgery; the second group included 811 patients who underwent NST. Subset analysis of the positive resection margin (R1) detection rate was carried out or without intraoperative resection margin on the X-ray device. After each BCS, resection margin status was assessed on planned histologic examination for the presence of the tumor cells, with subsequent analysis of the frequency of reoperations when R1 was found.

опухолевых клеток и анализировалась частота выполнения повторных операций при обнаружении R1.

**Результаты.** Из 2 168 исследуемых анатомических препаратов после ОСО R1 обнаружен в 111 случаях, что составило 5,11 %. Из 1 357 пациенток 1-й группы после ОСО R1 обнаружен в 83 случаях, что составило 6,11 %. Из 811 проведенных операций во 2-й группе в 28 (3,45 %) случаях обнаружено наличие R1. Реоперации были выполнены в 80 случаях, при повторном патоморфологическом исследовании опухолевые клетки обнаружены в 28 случаях. Интраоперационная рентгенологическая оценка проводилась у 705 (32,5 %) пациенток, R1 обнаружен в 17 (2,4 %) случаях, что позволило сократить число повторных операций.

**Выводы.** Золотым стандартом точной оценки статуса краев резекции на сегодняшний день остается послеоперационное морфологическое исследование краев резекции, которое, к сожалению, не может повлиять на интраоперационное принятие решения хирурга. Интраоперационное рентгенологическое исследование краев резекции позволяет снизить частоту выполнения повторных оперативных вмешательств вследствие своевременного обнаружения.

**Ключевые слова:** рак молочной железы; органосохраняющие операции; края резекции; неoadъювантная лекарственная терапия

Для цитирования: Криворотко П.В., Бондарчук Я.И., Комяхов А.В., Багненко С.С., Жильцова Е.К., Черная А.В., Семиглазов В.В., Артемьева А.С., Табагуа Т.Т., Гиголаева Л.П., Емельянов А.С., Амиров Н.С., Песоцкий Р.С., Моргада В.В., Беккелдиева Н.Б., Ерещенко С.С., Зернов К.Ю., Николаев К.С., Левченко В.Е., Ульрих Д.Г., Еналдиева Д.А., Беляев А.М., Семиглазов В.Ф. Контроль краев резекции при органосохраняющих и онкопластических операциях. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(1): 96–104. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-96-104

✉ Контакты: Бондарчук Яна Игоревна, yana\_bondarchuk\_2015@mail.ru

## Введение

Одной из наиболее распространенных локализаций злокачественных новообразований у женщин во всем мире является рак молочной железы (РМЖ), на долю которого приходится около 25 % случаев и 14 % всех смертей, и который является основной причиной как заболеваемости, так и смертности в большинстве стран мира [1].

Хирургический метод является основным в мультидисциплинарном подходе лечения операбельного РМЖ. За последние годы хирургический этап лечения РМЖ претерпевал непрерывные и массовые изменения, переходя от радикальных мастэктомий к более консервативным операциям, таким как органосохраняющие операции (ОСО), что повысило качество жизни и удовлетворенность пациентов после проводимого хирургического лечения [2, 3].

В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях было показано отсутствие разницы в безрецидивной и общей выживаемости между больными, которым выполнялась ОСО с последующей адъювантной дистанционной лучевой терапией (ДЛТ), и теми, кому была выполнена мастэктомия [4, 5]. Важ-

**Results.** In 2 168 tested surgical specimens after BCS, R1 was found in 111 (5.11 %) cases. From 1357 first group patients after BCS, R1 was found in 83 (6.11 %) cases; from 811 surgeries conducted in the second group R1 was found in 28 (3.45 %) cases. Reoperations were performed in 80 cases and tumor cells were found in 28 cases on follow-up pathomorphological examination. Intraoperative X-ray assessment was performed in 705 (32.5 %) patients; R1 was detected in 17 (2.4 %) cases, which reduced the number of reoperations.

**Conclusion.** Today the gold standard for accurate assessment of resection margins status remains postoperative morphological examination of resection margins. Unfortunately, this method cannot influence the intraoperative decision of a surgeon. Intraoperative X-ray examination of the resection margins can reduce the frequency of repeated surgical interventions due to timely detection.

**Keywords:** breast cancer; breast-conserving surgery; resection margins; neoadjuvant systemic therapy

**For Citation:** Krivorotko P.V., Bondarchuk Ya.I., Komyakhov A.V., Bagnenko S.S., Zhiltsova E.K., Chernaya A.V., Semiglazov V.V., Artemyeva A.S., Tabagua T.T., Gigolaeva L.P., Emelyanov A.S., Amirov N.S., Pesotskiy R.S., Mortada V.V., Bekkeldieva N.B., Yerechshenko S.S., Zernov K.Yu., Nikolaev K.S., Levchenko V.E., Ulrikh D.G., Enaldieva D.A., Belyaev A.M., Semiglazov V.F. Control of resection margins during breast-conserving and oncoplastic surgeries. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(1): 96–104. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-96-104

ным условием сохранения радикальности и безопасности операции является гистологический контроль отсутствия опухолевых клеток в краях резецируемого участка ткани молочной железы, т. к. позитивные края резекции при ОСО повышают риск локального рецидива с дальнейшим ухудшением отдаленных результатов [6]. Следовательно, приоритетная цель операций по сохранению молочной железы заключается в достижении негативного края резекции с минимизацией уровня риска повторения заболевания.

Успешно выполненная ОСО зависит от соблюдения нескольких важных задач: получение негативных краев резекции после проведенной сохранной операции по результатам морфологического исследования и сохранение естественного вида и формы молочной железы, получая хорошие эстетические результаты, и, если это невыполнимо, — ОСО теряет смысл [7, 8]. Если ни одна из этих задач не может быть достигнута, пациенты часто направляются на мастэктомию или первым этапом лечения обсуждается проведение неoadъювантной лекарственной терапии (НАЛТ), которая позволяет уменьшить размер первоначального образования и дает возможность хирургу выполнить оперативное вмешательство по сохранению тканей молочной железы [9, 10].

При отсутствии возможности выполнить стандартную ОСО, существуют новые методики сохранения молочной железы с применением онкопластической хирургии. Онкопластические операции (ОПО) позволяют хирургам удалить больший объем резецируемых тканей молочной железы без ее деформации с улучшением эстетических результатов и с большей вероятностью получить негативные края резекции при плановом патоморфологическом исследовании, не ухудшая при этом онкологических исходов [11, 12].

На сегодняшний день при плановом патоморфологическом исследовании адекватная ширина краев резекции определяется в соответствии с руководящими принципами SSO-ASTRO-ASCO (Society of Surgical Oncology, American Society for Radiation Oncology и American Society of Clinical Oncology). Край резекции считается негативным при «отсутствии красящих веществ на опухоли» (no ink on tumor cells) для инвазивного РМЖ, а для протоковой карциномы *in situ* (DCIS) необходимо наличие «запаса» в 2 мм, более широкие негативные края не улучшают локальный контроль над заболеванием, даже при наличии других стратифицирующих факторов риска [13, 14]. Повторное иссечение при негативных краях должно быть индивидуальным, а рутинная практика выполнения дополнительных операций для получения более широких краев резекции по сравнению с более узкими для достижения чистых краев резекции вряд ли имеет дополнительное преимущество при долгосрочном местном контроле после выполнения ОСО [15, 16].

Целью настоящего исследования является оценка и анализ проведенного хирургического лечения при органосохраняющих и онкопластических операциях при РМЖ с помощью морфологического исследования операционного материала, и повторных проведенных оперативных вмешательств при выявлении опухолевых клеток в краях резецируемого участка тканей молочной железы.

### Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ статуса краев резекции проведенных ОСО в отделении опухолей и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. В период с 2017 г. по настоящее время органосохраняющие и онкопластические операции выполнены 2 168 больным (таблица).

При анализе статуса краев резекции пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от проведения НАЛТ перед хирургическим

этапом лечения. Первая группа составила 1 357 пациенток, не получавших НАЛТ до оперативного этапа лечения, 2-я группа включила 811 пациенток, которым проводилась НАЛТ.

При непальпируемых, глубоко расположенных опухолях молочной железы до 2 см пациентам наносились татуажные метки на коже и в некоторых случаях устанавливались якорные металлические проводники под ультразвуковой навигацией, определяющих точные границы опухоли.

Также проводился интраоперационный рентгенологический контроль удаленного макропрепарата с применением рентгенологических технологий (аппарата Faxitron PathVision и маммографического аппарата Senographe). С применением этой методики хирурги интраоперационно оценивали минимальное расстояние от опухоли, или скопления микрокальцинатов до краев резекции в удаленном макропрепарате, а также контролировали наличие металлических маркеров, установленных перед НАЛТ и металлических проводников (рис. 1). По результатам зарубежных авторов и нашему собственному опыту данная методика показала высокую диагностическую эффективность при обнаружении позитивных краев резекции, что позволило снизить частоту повторных оперативных вмешательств [17, 18, 19].

Все удаленные препараты ткани молочной железы были правильно промаркированы хирургами, отмечая соответствующие края резекции шовным материалом и красящими веществами (рис. 2). Статус краев резекции должен определялся в соответствии с рекомендациями Колледжа американских патологов (CAP). Патоморфолог при изучении препарата указывал макроскопическое и микроскопическое расположение опухоли от ближайшего края резекции. При описании макропрепарата патологоанатом отмечал расстояние от опухолевого узла до краев резекции: медиальный, латеральный, передний, задний, верхний, нижний. В патологоанатомическом заключении при микроскопическом описании в случае выявления позитивного края резекции (R1) патологоанатом обязательно указывал в каком крае резекции и на каком протяжении препарата найдены опухолевые клетки инвазивного рака или DCIS (рис. 3).

При обнаружении патологами окрашенных инвазивных клеток рака *in situ* в фиксированном в формалине препарате выполняли повторное хирургическое вмешательство (реиссечение соответствующего края резекции или мастэктомия, в т. ч. с одномоментной реконструкцией), при отказе больных от повторной операции направлялись на консультацию к радиотерапевтам

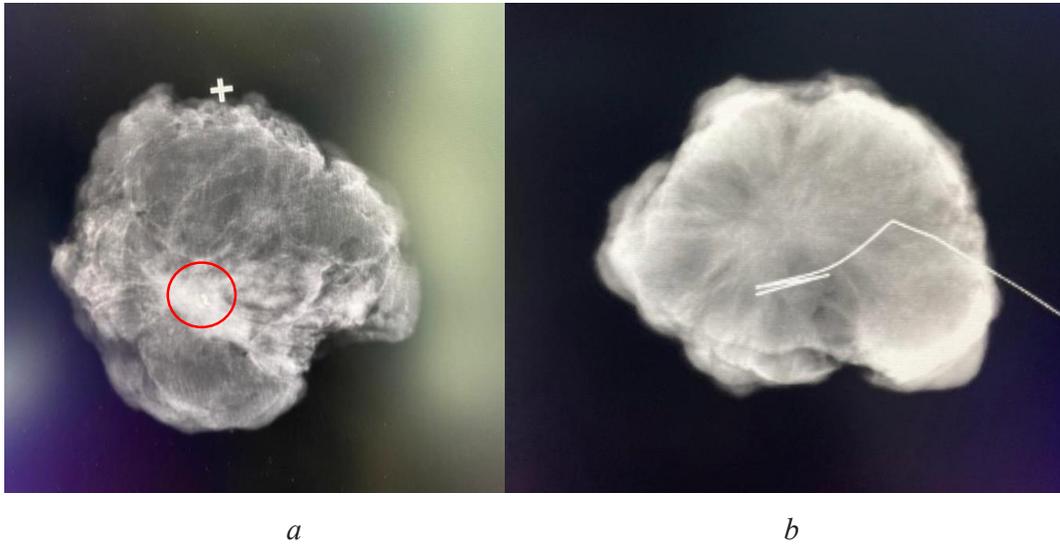


Рис. 1. Интраоперационное рентгеновское исследование  
 а — визуализация металлических маркеров, установленных перед НАЛТ; б — визуализация металлических проводников

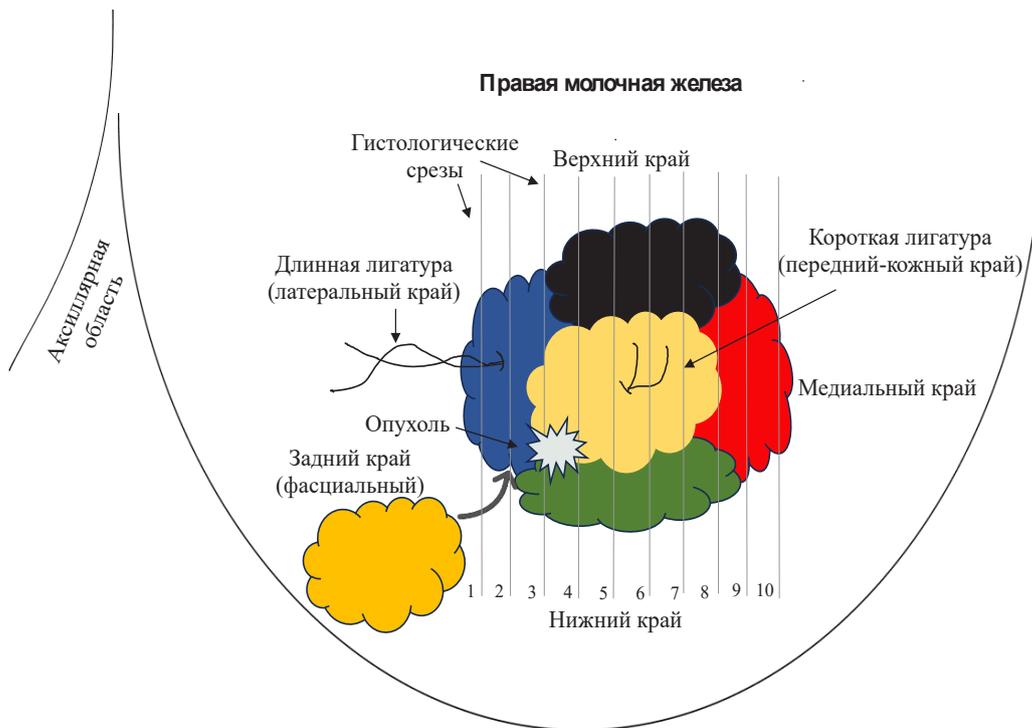


Рис. 2. Маркировка краев резекции сектора молочной железы

для решения вопроса об оптимальном объеме послеоперационной ДЛТ. Все пациенты после ОСО вне зависимости от характера хирургических краев резекции подвергались послеоперационной ДЛТ и при необходимости получали адъювантную системную терапию.

### Результаты

Из 2 168 исследуемых анатомических препаратов (секторов) после ОСО R1 обнаружен в 111 (5,11 %) случаях. ОПО были выполнены в 217 случаях, что составило 10 % — R1 был у 8 (3,68 %) пациенток.

Из 1 357 пациенток 1-й группы после ОСО R1 обнаружен у 83 больных, что составило 6,11 %. Из 811 проведенных операций во 2-й группе в 28 (3,45 %) случаях обнаружено наличие R1. Мультицентричность опухолевых узлов с выявленными R1 в 1-й группе отмечена в 5 случаях, во 2-й группе ее не было обнаружено.

Распределение пациентов по возрастным группам с R1 было следующим: 30–40 лет — 14 (12,6 %); 40–50 лет — 42 (37,8 %); 51–60 лет — 24 (21,6 %); 61–70 лет — 20 (18 %); 71–80 лет — 11 (9,9 %). Средний возраст составил 49,4 года (медиана (Me) = 45,2 лет, стандартное отклонение ( $\sigma$ ) — 7,3 года).

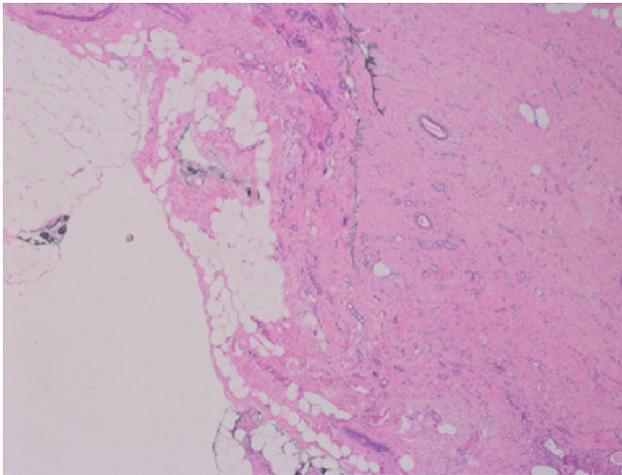


Рис. 3. Патоморфологическое плановое исследование краев резекции. Окраска препарата — гематоксилин-эозин (плановый срез, Ув. 200, НхЕ)

Интраоперационное рентгенологическое исследование проводилось у 705 (32,5 %) пациенток, металлических маркеров до НАЛТ выявлено 85 — у данных пациенток края резекции R0. Татуажная предоперационная разметка под контролем ультразвуковой навигацией проведена 1 735 больным, якорные металлические проводники установлены у 45 пациенток — все исследуемые края резекции интактны.

Распределение пациентов с R1 по молекулярно-биологическим типам РМЖ было следующим: люминальный тип А — 76 случаев, люминальный тип В — 14, люминальный подтип В (HER2+) — 11, HER2-позитивный — 3, ТНРМЖ — 7. Инвазивный дольковый рак обнаружен у 20 пациенток, у 78 — инвазивный рак без признаков специфичности, редкие формы — 13.

Наибольшая частота R1 наблюдалась при расположении опухолевого узла в верхне-наружном квадранте — 61 случай (54,9 %); в нижне-наружном — 23 (20,7 %); в верхне-внутреннем — 19 (17,1 %); в нижне-внутреннем — 8 (7,2 %).

При этом наибольшая частота R1 наблюдалась в нижнем крае резекции — 27 (24,3 %); в верхнем крае резекции — 21 (18,9 %); в медиальном крае резекции — 18 (16,2 %); в переднем (кожном) крае резекции — 16 (16,2 %); в заднем (фасциальном) крае резекции — 15 (13,5 %); в латеральном крае резекции — 12 (10,8 %).

Протяженность R1 составляла: менее 1 мм — 25 (22,5 %); 1–2 мм — 36 (32,4 %); 2–5 мм — 30 (27 %); более 5 мм — 20 (18 %), в среднем составлял 2 мм.

Размеры опухолевых узлов у пациенток с R1 составляли: до 1 см — 36 (32,4 %); 1,1–2,0 см — 55 (49,5 %); 2,1–5,0 см — 20 (13,5 %).

Дальнейшее лечение больных с выявленным R1 включало: 1) реоперация в 50 (45 %) случа-

ях; 2) мастэктомия с одномоментной реконструкцией экспандером/имплантом — у 13 (11,7 %) пациенток; 3) мастэктомия — у 17 (15,3 %) пациенток; 4) без повторного хирургического лечения — в 31 (27,9 %) случае. Всем пациентам проводилась послеоперационная ДЛТ.

В 1-й группе пациенток, не получавших НАЛТ, в 37 (62,7 %) случаях не было опухолевых клеток в реиссеченных препаратах, у 22 (37,2 %) больных диагностирована остаточная опухолевая ткань в реиссеченном препарате.

Во 2-й группе после НАЛТ у 21 пациентки выполнена повторная операция, при этом у 15 (71,4 %) пациенток не было обнаружено остаточной (резидуальной) опухоли, у остальных 6 (28,5 %) диагностирована остаточная опухоль при повторном патоморфологическом исследовании. Также из 111 органосохраняющих и онкопластических операций в двух группах у 43 из 111 (38,7 %) больных была обнаружена протоковая карцинома *in situ* в крае резекции. Наибольшая протяженность участка DCIS — 5,5 мм. Реоперация была выполнена в 19 (44,1 %) случаях, подкожная мастэктомия с одномоментной установкой импланта в 6 (13,8 %) случаях, 18 пациенткам проведена послеоперационная ДЛТ без повторной операции. Опухолевые клетки *in situ* были обнаружены в 13 случаях при повторном оперативном вмешательстве.

## Обсуждение

Анализ современных данных показывает, что ОСО успешно применяются в комплексной и комбинированной терапии больных с операбельными стадиями РМЖ без ухудшения показателей безрецидивной и общей выживаемости [20]. Главное условие безопасно выполненной ОСО — не вовлеченные опухолью края резекции исследуемых тканей молочной железы. В последние годы отмечена тенденция роста числа выполнения ОСО, ввиду улучшенной диагностической визуализации опухолей малого размера и возможности проведения НСТ первым этапом лечения. В связи с этим растет научный интерес к проблеме краев резекции и увеличивается количество публикуемых работ по всему миру.

А. Lombardi и соавт. (2019) провели ретроспективный анализ проведенного органосохраняющего лечения у больных РМЖ. Позитивность краев резекции составила 10,2 % (147 случаев из 1 440). Результаты пятилетней и 10-летней общей выживаемости составили 95 % и 89 % соответственно. Не было обнаружено различий в частоте рецидивов заболевания и смертности между пациентами с негативными и позитивными краями резекции, пациенткам также выполнялась повторная операция в объеме реоперации

**Таблица 1. Общая характеристика пациенток после органосохраняющих и онкопластических операций, включенных в анализ (n = 2168)**

Показатель	Без проведения НАЛТ		R1		НАЛТ		R1	
	Количество	Доля, %	Количество	Доля, %	Количество	Доля, %	Количество	Доля, %
Всего	1357	62,5	83	6,11	811	37,5	28	3,45
Тип операции								
Органосохраняющая операция	1171	86,2	77	92,7	780	9,6	27	96,4
Онкопластическая операция	186	13,7	6	3,22	31	3,8	1	3,22
Стадия								
0 (is)	73	5,37	9	12,3	-	-	-	-
I	995	73,3	61	6,13	120	14,7	4	3,33
II	289	21,2	13	4,49	644	79,4	23	3,57
III	-	-	-	-	47	5,79	1	2,12
Молекулярно – биологический тип								
Люминальный А	970	75,5	58	5,98	198	24,4	18	9,09
Люминальный В	168	13	10	5,95	164	20,2	4	2,43
Люминальный подтип В (HER2+)	54	4,2	10	18,5	115	14,1	1	0,87
HER2-позитивный	21	1,63	1	4,76	74	9,12	2	2,7
ТНRMЖ	71	5,5	4	5,63	212	26,1	3	1,41
Гистологический тип								
Неспецифицированный РМЖ	1159	90,2	61	5,26	761	93,8	17	2,23
Дольковый РМЖ	81	6,3	13	16,0	28	3,45	7	25
Редкие формы РМЖ	44	3,4	9	20,4	22	2,71	4	18,1
Тип маркировки								
Нет маркировки	335	24,9	8	2,25	98	12	3	3,06
Татуаж под УЗИ-контролем	1022	75,3	75	7,33	713	87,9	25	3,5
Металлический проводник	31	2,28	0	0	14	1,72	0	0
Металлический маркер до НСТ	-	-	-	-	85	10,4	0	0
Интраоперационное рентгенологическое исследование	423	31,1	11	2,6	282	34,7	6	2,12

или мастэктомии. Среди проанализированных больных позитивные края резекции значительно коррелировали в зависимости от возраста, размера, мультифокального роста опухоли и биологического подтипа [21].

В метаанализе J. Lee и соавт. (2022) органосохраняющие операции выполнялись 8 473 пациенткам, у 494 (5,8 %) были обнаружены позитивные края резекции. Средний период наблюдения составил 47 мес. Среди 494 пациенток с позитивными краями резекции у 368 (74,5 %) было выявлено остаточное DCIS в крае резекции при окончательном патоморфологическом исследовании: 24 пациенткам (6,5 %) была выполнена повторная операция и 344 пациентам (93,5 %) была проведена только послеоперационная ДЛТ. Частота возникновения местного рецидива составила 4,2 % и 1,2 % в группах повторного иссечения и наблюдения соответственно. Анализ безрецидивной выживаемости не выявил существенной разницы между группами ( $p = 0,262$ ) [22].

Е.А. Рассказова и соавт. (2021) опубликовали исследование, в котором анализировались больные с позитивными краями резекции после органосохраняющих/онкопластических операций. При анализе результатов планового гистологического исследования позитивный край резекции был выявлен в 62 случаях из проведенных 1 279 органосохраняющих операций, что составило

$4,9 \pm 0,6$  %. При динамическом наблюдении за группой пациенток с позитивными краями после повторной операции или после ДЛТ не наблюдалось местных рецидивов в период от 3 до 65 мес. Исследователи пришли к выводу, что пациенткам с позитивными краями резекции может быть предложено, как выполнение повторного хирургического лечения, так и проведение последующей адьювантной ДЛТ [23].

По результатам настоящего исследования также можно сделать вывод о положительном опыте проведения органосохраняющего лечения с низкой частотой обнаружения позитивных краев резекции после морфологического исследования операционного материала — 5,11 % (111/2168), однако необходимо дополнительное клиническое исследование с оценкой отдаленных результатов лечения.

Таким образом, выполнение повторных операций при наличии позитивных краев резекции после органосохраняющего лечения остаётся актуальным.

### Заключение

Органосохраняющее лечение РМЖ — высокоэффективный метод, обеспечивающий онкологическую безопасность пациента и высокое качество жизни пациента. Золотым стандартом точной оценки статуса краев резекции на

сегодняшний деть остается послеоперационное морфологическое исследование маркированных (окрашенных) краев резекции, которое, к сожалению, не может повлиять на интраоперационное принятие решение хирурга о необходимости доиссечения подозрительного края резекции. В настоящем исследовании продемонстрировано снижение количества повторных операций после ОСО у пациенток с использованием интраоперационного рентгенологического исследования для оценки статуса краев резекции вследствие своевременного обнаружения.

Таким образом, комплексный подход к планированию операции и интраоперационная оценка, позволяет минимизировать частоту позитивных краев резекции.

#### *Конфликт интересов*

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

#### *Conflict of interest*

The authors declare no no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

#### *Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики*

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Протокол № 7 от 22.09.2022. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г.

#### *Compliance with patient rights and principles of bioethics*

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of NMRC of Oncology named after N.N.Petrov of MoH of Russia. Protocol № 7 dated 16.06.2022. All patients gave written informed consent to participate in the study.

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of Declaration of Helsinki Protocol (2013).

#### *Финансирование*

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

#### *Funding*

The work was performed without external funding.

#### *Участие авторов*

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Криворотко П.В., Бондарчук Я.И., Комяхов А.В., Баженов С.С., Семиглазов В.В., Беляев А.М., Семиглазов В.Ф. — идея публикации, обработка материала, оценка результатов иммуногистохимического исследования, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных; Жильцова Е.К., Табагуа Т.Т., Гиголаева Л.П., Емельянов А.С., Амиров Н.С., Мортада В.В. — ведение и оперативное лечение пациентов, сбор материала исследования, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных; Артемьева А.С. — проведение гистологического исследования;

Левченко В.Е., Ульрих Д.Г., Еналдиева Д.А., Песоцкий Р.С. — обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование, оформление библиографии; Беккелдиева Н.Б., Ерещенко С.С., Зернов К.Ю., Николаев К.С. — статистический анализ, научное редактирование; Черная А.В. — консультативная помощь в проведении рентгенологических исследований.

#### *Authors' contributions*

The authors declare the compliance of their authorship with the international ICMJE criteria.

Krivorotko P.V., Bondarchuk Ya.I. Komyahov A.V., Bagnenko S.S., Semiglazov V.V., Belyaev A.M., Semiglazov V.F. — the idea of publication, material processing, evaluation of immunohistochemical results, article writing, data analysis and interpretation;

Zhiltsova E.K., Tabagua T.T., Gigolaeva L. P., Emelyanov A.S., Amirov N.S., Mortada V.V. — patient management and surgical treatment, study material collection, article writing, data analysis and interpretation;

Artemyeva A.S. — histological examination;

Levchenko V.E., Ulrih D.G., Enaldieva D.A., Pesotskiy R.S. — review of literature related to the topic of the article, technical editing, reference literature;

Bekkeldieva N.B., Yerechshenko S.S., Zernov K.Yu., Nikolaev K.S. — statistical analysis, scientific editing;

Chernaya A.V. — advisory assistance in conducting x-ray examinations.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

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.

## ЛИТЕРАТЕРА / REFERENCES

1. Lei S., Zheng R., Zhang S., et al. Global patterns of breast cancer incidence and mortality: A population-based cancer registry data analysis from 2000 to 2020. *Cancer Commun (London, England)*. 2021; 41(11): 1183-1194.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cac2.12207>.
2. Fisher B., Jeong J.H., Anderson S., et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med*. 2002; 347(8): 567-575.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020128>.
3. Семиглазов В.Ф., Труфанова Е.С., Крживицкий П.И., и др. Клинико-биологическая модель для оценки эффективности системной терапии рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2018; 64(3): 289-297.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-3-289-297>. [Semiglazov V.F., Trufanova E.S., Krzhivitsky P.I., et al. Clinical and biological model for evaluation of the effectiveness of systemic therapy for breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2018; 64(3): 289-297.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-3-289-297>. (In Rus)].
4. Fisher B., Anderson S., Bryant J., et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002; 347(16): 1233-1241.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022152>.

5. Wrubel E., Natwick R., Wright G.P. Breast-conserving therapy is associated with improved survival compared with mastectomy for early-stage breast cancer: a propensity score matched comparison using the national cancer database. *Ann Surg Oncol.* 2021; 28(2): 914-919.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08829-4>.
6. Nayyar A., Gallagher K.K., McGuire K.P. Definition and management of positive margins for invasive breast cancer. *Surg Clin North Am.* 2018; 98(4): 761-771.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2018.03.008>.
7. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Николаев К.С., и др. Контроль хирургических краев резекции при органосохраняющем лечении рака молочной железы. *Онкохирургия.* 2014; (1): 58-63.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-3-289-297>. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Nikolaev K.S., et al. Control of surgical resection margins in organ-sparing surgeries for breast cancer. *Onkohirurgiya = Cancer Surgery.* 2014; (1): 58-63.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-3-289-297>. (In Rus)].
8. Криворотко П.В., Бондарчук Я.И., Донских Р.В., и др. Контроль краев резекции после неoadъювантной системной терапии при органосохраняющих операциях у больных раком молочной железы. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* 2023; 15(1): 87-95.-DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov112609hnikov112609>. [Krivorotko P.V., Bondarchuk Ya.I., Donskikh R.V., et al. Control of resection margins after neoadjuvant systemic therapy in breast-conserving surgery in breast cancer patients. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2023; 15(1): 87-95.-DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov112609hnikov112609>. (In Rus)].
9. Johns N., Dixon J.M. Should patients with early breast cancer still be offered the choice of breast conserving surgery or mastectomy? *Eur J Surg Oncol.* 2016; 42(11): 1636-1641.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.08.016>.
10. Volders J.H., Negenborn V.L., Spronk P.E., et al. Breast-conserving surgery following neoadjuvant therapy—a systematic review on surgical outcomes. *Breast Cancer Res Treat.* 2018; 168(1): 1-12.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4598-5>.
11. Margenthaler J.A., Dietz J.R., Chatterjee A. The Landmark series: breast conservation trials (including oncoplastic breast surgery). *Ann Surg Oncol.* 2021; 28(4): 2120-2127.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09534-y>.
12. André C., Holsti C., Svenner A., et al. Recurrence and survival after standard versus oncoplastic breast-conserving surgery for breast cancer. *BJS Open.* 2021; 5(1): 13.-DOI: <https://doi.org/10.1093/bjsopen/zraa013>.
13. Moran M.S., Schnitt S.J., Giuliano A.E., et al. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology Consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages i and ii invasive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014; 32(14): 1507-15.-DOI: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2013.53.3935>.
14. Morrow M., Van Zee K.J., Solin L.J., et al. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology–American Society of Clinical Oncology Consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ. *Pract Radiat Oncol.* 2016; 6(5): 287-295.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prro.2016.06.011>.
15. Rubio I.T., Ahmed M., Kovacs T., Marco V. Margins in breast conserving surgery: A practice-changing process. *Eur J Surg Oncol (EJSO).* 2016; 42(5): 631-40.-DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.01.019>.
16. Vos E.L., Gaal J., Verhoef C., et al. Focally positive margins in breast conserving surgery: Predictors, residual disease, and local recurrence. *Eur J Surg Oncol (EJSO).* 2017; 43(10): 1846-54.-DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2017.06.007>.
17. Lin C., Wang K.Y., Chen H.L., et al. Specimen mammography for intraoperative margin assessment in breast conserving surgery: a meta-analysis. *Scientific Reports.* 2022; 12(1): 18440.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23234-5>.
18. Бондарчук Я.И., Жильцова Е.К., Криворотко П.В., и др. Интраоперационная оценка краев резекции с использованием цифровой двухпозиционной секторографии (Faxitron PathVision). *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2022; 18(4): 43-51.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2022-18-4-43-51>. [Bondarchuk Y.I., Zhiltsova E.K., Krivorotko P.V., et al. Intraoperative evaluation of the resection margin with the usage of digital two-point sectorography (Faxitron PathVision). *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System.* 2022; 18(4): 43-51.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2022-18-4-43-51>. (In Rus)].
19. Бондарчук Я.И., Багненко С.С., Чёрная А.В., et al. Интраоперационная маммография образцов для оценки краев резекции при органосохраняющих операциях у больных раком молочной железы. *Радиология — практика.* 2023; (4): 71-81.-DOI: <https://doi.org/10.52560/2713-0118-2023-4-71-81>. [Bondarchuk Ya.I., Bagnenko S.S., Chernaya A.V., et al. Assessment of the status of resection margins in patients with breast cancer during breast-conserving surgery using intraoperative mammography. *Radiology – Practice.* 2023; 4: 71-81.-DOI: <https://doi.org/10.52560/2713-0118-2023-4-71-81>. (In Rus)].
20. Magnoni F., Corso G., Maisonneuve P., et al. A propensity score-matched analysis of breast-conserving surgery plus whole-breast irradiation versus mastectomy in breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2022; 149(3): 1085-93.-DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00432-022-03973-8>.
21. Lombardi A., Pastore E., Maggi S., et al. Positive margins (R1) risk factors in breast cancer conservative surgery. *Breast Cancer (Dove Medical Press).* 2019; 11: 243-248.-DOI: <https://doi.org/10.2147/BCTT.S210788>.
22. Lee J.H., Lee H., Bang Y.J., et al. Comparison of recurrence rate between re-excision with radiotherapy and radiotherapy-only groups in surgical margin involvement of in situ carcinoma. *J Breast Cancer.* 2022; 25(4): 288-295.-DOI: <https://doi.org/10.4048/jbc.2022.25.e36>.
23. Рассказова Е.А., Зикиряходжаев А.Д., Волченко Н.Н., и др. Края резекции R1 после органосохраняющих/онкопластических операций у больных раком молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2021; 17(1): 12-19.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2021-17-1-12-19>. [Rasskazova E.A., Zikiryakhodzhayev A.D., Volchenko N.N., et al. R1 resection margin after organ-sparing/oncoplastic surgeries for breast cancer. *Tumors of Female Reproductive System.* 2021; 17(1): 12-19.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2021-17-1-12-19>. (In Rus)].

Поступила в редакцию 20.11.2023

Прошла рецензирование 12.12.2023

Принята в печать 21.12.2023

Received 20.11.2023

Reviewed 12.12.2023

Accepted for publication 21.12.2023

## Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Криворотко Петр Владимирович / Krivorotko Petr V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>, SPIN-код: 2448-7506.

Бондарчук Яна Игоревна / Bondarchuk Yana I. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6442-0106>, SPIN-код: 9546-3222.

Комяхов Александр Валерьевич / Komyakhov Alexander V. / ORCID ID: <https://orcid.org/00000-0002-6598-1669>, SPIN-код: 8286-4406.

Багненко Сергей Сергеевич / Bagnenko Sergey S. / ORCID ID: <https://orcid.org/000-0002-4131-6293>, SPIN-код: 3040-2878.

Жильцова Елена Константиновна / Zhiltsova Elena K. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2029-4582>, SPIN-код: 3045-1704.

Черная Антонина Викторовна / Chernaya Antonina V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7975-3165>, SPIN-код: 6498-1419.

Семиглазов Владислав Владимирович / Semiglazov Vladislav V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>, SPIN-код: 6786-9577.

Артемьева Анна Сергеевна / Artemyeva Anna S. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>, SPIN-код: 6786-9577.

Табагуа Тенгиз Тенгизович / Tabagua Tengiz T. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1471-9473>, SPIN-код: 4466-6316.

Гиголаева Лариса Павловна / Gigolaeva Larisa P. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7654-4336>, SPIN-код: 3521-7448.

Емельянов Александр Сергеевич / Emelyanov Alexander S. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0528-9937>, SPIN-код: 6312-4894.

Амиров Николай Сергеевич / Amirov Nikolay S. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2421-3284>.

Песоцкий Роман Сергеевич / Pesotskiy Roman S. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2573-2211>.

Мортада Виктория Владимировна / Mortada Victoria V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1982-5710>, SPIN-код: 3871-8774.

Беккелдиева Нестан Беккелдиевна / Bekkeldieva Nestan B. / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-6055-720X>.

Ерещенко Сергей Сергеевич / Yerechshenko Sergey S. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5090-7001>, SPIN-код: 5957-9137.

Зернов Константин Юрьевич / Zernov Konstantin Yu. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2138-3982>.

Николаев Кирилл Станиславович / Nikolaev Kirill S. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3377-6369>, SPIN-код: 5627-6696.

Левченко Валерий Евгеньевич / Levchenko Valery E. / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-6597-376X>.

Ульрих Дарья Глебовна / Ulrikh Daria G. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1346-933X>.

Еналдиева Диана Артуровна / Enaldieva Diana A. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2773-3111>.

Беляев Алексей Михайлович / Belyaev Alexey M. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>, SPIN-код: 9445-9473.

Семиглазов Владимир Федорович / Semiglazov Vladimir F. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>, SPIN-код: 3874-9539.





© М.О. Карпенко<sup>1</sup>, К.Г. Шостка<sup>2</sup>, Е.В. Загайнов<sup>3</sup>, А.В. Шильяев<sup>1</sup>, И.В. Калинин<sup>4</sup>

## Хирургические аспекты лечения местно-распространенного рака толстой кишки

<sup>1</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер им. Л.Д. Романа», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова» Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>4</sup>Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© М.О. Karpenko<sup>1</sup>, К.Г. Shostka<sup>2</sup>, Е.В. Zagainov<sup>3</sup>, А.В. Shilyaev<sup>1</sup>, I.V. Kalinin<sup>4</sup>

## Surgical Management of Locally Advanced Colorectal Cancer

<sup>1</sup>Leningrad Regional Clinical Oncological Dispensary named after L.D. Roman, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>2</sup>Pirogov Clinic of High Medical Technologies at St Petersburg University, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>3</sup>N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>4</sup>SPb Center of Multiple Sclerosis and AID, SBH City Clinical Hospital № 31, St. Petersburg, the Russian Federation

**Введение.** Представлена оценка периоперационных и отдаленных результатов эвисцераций органов малого таза у пациентов с первичным местно-распространенным и местно-рецидивирующим колоректальным раком.

**Материалы и методы.** В период с 2005 по 2022 гг. в ГБУЗ ЛОКОД им. Л.Д. Романа выполнено 206 операций. Средний возраст пациентов составил 61 год, женщин — 168 (82 %) и мужчин — 38 (18 %). Характер и вид выполненных эвисцераций: тотальная супралевакторная с анастомозом — 28 (13,6 %), тотальная супралевакторная без анастомоза — 14 (6,8 %), тотальная инфралевакторная — 20 (9,7 %), передняя эвисцерация с резекцией влагалища — 1 (0,5 %), задняя надлевакторная эвисцерация с анастомозом — 65 (31,6 %), обструктивная задняя надлевакторная эвисцерация — 48 (23,3 %), задняя инфралевакторная эвисцерация — 30 (14,5 %).

**Результаты.** Послеоперационные осложнения развились у 106 (51,5 %) пациентов. Летальность составила 8,7 %. Выживаемость в подгруппе R0 резекций составила: 3-х летняя и 5-ти летняя — 56,5 % (95 % ДИ 48,3–66,2) и 47,3 % (95 % ДИ 38,5–58,1) соответственно. Наблюдалась статистически значимая разница в общей 5-летней выживаемости между пациентами с R0 и R1/R2 резекцией ( $p = 0,01$ ). Медиана выживаемости составила для пациентов из группы резекции R0 — 26 месяцев, в группе R1/R2 резекции — 11 месяцев.

**Выводы.** Наиболее важным прогностическим фактором для оценки выживаемости является достижение резекции в объеме R0. Характер опухоли на результаты отдаленной выживаемости не повлиял. Выполнение эвисцераций органов малого таза целесообразно в высокопоточковых центрах.

**Ключевые слова:** местно-распространенный колоректальный рак; эвисцерация органов малого таза; результаты лечения

**Introduction.** The article presents the evaluation of perioperative results of pelvic exenteration (PE) in patients with primary locally advanced and locally recurrent colorectal cancer.

**Materials and Methods.** From 2005 to 2022, 206 operations were performed in Leningrad Regional Clinical Oncological Dispensary named after L.D. Roman. The mean age of the patients was 61 years, with 168 (82 %) females and 38 (18 %) males. The following types of PE were performed: supralelevator total exenteration with anastomosis — 28 (13.6 %), supralelevator total exenteration without anastomosis — 14 (6.8 %), infralevator total exenteration — 20 (9.7 %), anterior exenteration with vaginal resection — 1 (0.5 %), supralelevator posterior exenteration with anastomosis — 65 (31.6 %), supralelevator obstructive posterior exenteration — 48 (23.3 %), infralevator posterior exenteration — 30 (14.5 %).

**Results.** 106 (51.5 %) patients developed postoperative complications. The mortality rate was 8.7 %. Overall survival (OS) in the R0 resection subgroup was the following: 3-year OS was 56.5 % (95 % CI 48.3–66.2) and 5-year OS was 47.3 % (95 % CI 38.5–58.1). There was a statistically significant difference in the 5-year OS between patients with R0 or R1/R2 resection ( $p = 0.01$ ). Median survival was 26 months for R0 group, and 11 months for R1/R2 groups.

**Conclusion.** The most important prognostic factor for assessing OS is the achievement of R0 resection. The nature of the tumor did not affect the long-term survival. PE should be performed in centers with appropriate experience.

**Keywords:** locally advanced colorectal cancer; pelvic exenteration (PE); treatment outcomes

**Для цитирования:** Карпенко М.О., Шостка К.Г., Загайнов Е.В., Шилиев А.В., Калинин И.В. Хирургические аспекты лечения местно-распространенного рака толстой кишки. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(1):105-112.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-105-112

**For citation:** Karpenko M.O., Shostka K.G., Zagainov E.V., Shilyaev A.V., Kalinin I.V. Surgical management of locally advanced colorectal cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(1): 105-112. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-105-112

✉ Контакты: Карпенко Мария Олеговна, karpenko.masha@mail.ru

## Введение

По данным ВОЗ, в мире колоректальный рак занимает третье место по распространенности и второе — по смертности. Согласно статистике ВОЗ, заболеваемость раком прямой кишки составляет 732,210 (3,8 %) случаев, смертность — 339,022 (3,4 %) [1]. Частое бессимптомное течение и, как следствие, поздняя диагностика приводят к выявлению процесса на поздней стадии в 27 % случаев [2]. У пациентов с первичными или рецидивирующими местнораспространенными злокачественными опухолями органов малого таза наиболее эффективный метод лечения — комбинированный. Одной из опций в определенный момент времени является выполнение эвисцерации органов малого таза (ЭОМТ). За последние десятилетия лечение рака прямой кишки существенно эволюционировало с внедрением тотальной мезоректумэктомии и предоперационной химиолучевой терапии. Проведение неoadьювантного лечения позволяет получить регресс опухоли в 50–60 % случаев, что уменьшает объем оперативного вмешательства; снижает риск рецидива опухоли и улучшает общую выживаемость [3, 4, 5, 6]. Однако остается достаточно большая группа больных, которым требуется выполнение ЭОМТ [7].

Впервые тотальная эвисцерация органов малого таза (ТЭОМТ) была выполнена 8 августа 1940 г. E. Bricker, пациенткой была молодая женщина с местно-распространенным раком шейки матки [8]. В 1946 г. A. Brunshwig выполнил первую паллиативную ТЭОМТ при местнораспространенном раке шейки матки, а в 1948 г. опубликовал результаты 22 паллиативных тазовых эвисцераций, выполненных при местнораспространенных злокачественных опухолях женской репродуктивной системы [9]. В 1950 г. L. Appleby опубликовал результаты 9 выполненных ЭОМТ по поводу местнораспространенного рака прямой кишки [10]. Однако высокая смертность и неудовлетворительные результаты выживаемости ограничили энтузиазм выполнения тазовых эвисцераций. По мере совершенствования оперативной техники, подходов к периоперационному ведению пациентов отмечается снижение смертности, улучшение качества жизни больного и функциональных результатов.

Наиболее важным фактором в прогнозировании выживаемости и качества жизни является

резекция R0 [11]. Современные возможности предоперационной диагностики — магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза, компьютерная томография (КТ) с ангиографией при планировании сосудистой реконструкции — позволяют выполнять расширенные резекции, с частотой R0 до 66,5 % [12]. В ряде случаев для достижения R0 края резекции может потребоваться выполнение латеральной резекции стенки таза, которая по данным литературы возможна у 63 % пациентов [13]. Латеральная резекция — включение структур боковой стенки таза в удаляемый органокомплекс, состоящий из внутренних подвздошных сосудов, грушевидной, внутренней запирательной мышцы, седалищной кости, крестцово-седалищной и крестцово-остистой связок. Данный метод позволяет достичь «чистого» края резекции в тех случаях, где стандартный подход к выполнению ЭОМТ привел бы к положительным границам резекции опухоли. Согласно данным PelvEx Collaborative, резекция R0 была достигнута у 55–80 % пациентов с рецидивирующим раком прямой кишки, что позволило достичь 5-летнюю общую выживаемость в 28–50 % случаев [14].

Продвинутое понимание анатомии малого таза [15] позволяет выполнять эвисцерации в межфасциальных слоях с сохранением футлярности, что приводит к снижению частоты нарушения иннервации и улучшению функциональных результатов, а именно сохранение каловой инконтиненции и половой функции.

Использование современных сшивающих аппаратов позволяет одновременно выполнять реконструктивные этапы операции (формирование межкишечных анастомозов, выполнение мочевого реконструкций) [16]. На сегодняшний день местно-распространенный характер заболевания не лимитирует выполнение радикального хирургического лечения. Наличие неоперабельных отдаленных метастазов является абсолютным противопоказанием к хирургическому лечению. Учитывая объем и травматичность операции, необходимо оценивать общее состояние пациента и возможные риски по шкале ASA (Американское общество анестезиологов). Пациенты, относящиеся к IV и V классам, не рассматриваются в качестве кандидатов на эвисцерацию [17].

Выполняются различные виды ЭОМТ в зависимости от локализации опухоли и вовлечения соседних органов. Pawlic и соавт. [18] клас-

сифицируют ЭОМТ на четыре типа: тотальная, передняя и задняя (модифицированная) и комбинированная. Тотальная эвисцерация органов малого таза (ТЭОМТ) подразумевает удаление прямой кишки, мочевого пузыря, тазовых сегментов мочеточников, внутренних репродуктивных органов, регионарных лимфатических узлов и брюшины малого таза. При передней ЭОМТ удалению подлежат тазовые сегменты мочеточников, репродуктивные органы, мочевого пузыря и регионарные лимфатические узлы. Задняя эвисцерация органов малого таза (ЗЭОМТ) включает удаления матки, придатков, шейки матки, влагалища и прямой кишки. Комбинированная эвисцерация таза включает резекции костей: крестец, копчик, седалищная кость, лобковое сочленение и седалищно-лобковые ветви.

### Материалы и методы

Проанализированы непосредственные и отдаленные результаты выполненных ЭОМТ по поводу местно-распространенного колоректального рака. Вмешательства проводились в ГБУЗ ЛОКОД им. Л.Д. Романа, в Санкт-Петербурге в период с 2005 по 2022 гг. Всего выполнено 206 операций. Всем пациентам было проведено предоперационное обследование в объеме согласно клиническим рекомендациям.

Пациенты ретроспективно были разделены на две группы: с первичной или рецидивной местно-распространенной злокачественной опухолью толстой кишки. Были проанализированы непосредственные интраоперационные результаты (объем и характер операции, время операции, объем интраоперационной кровопотери, виды

мочевых реконструкций), количество послеоперационных койко-дней, послеоперационные осложнения, а также отдаленные результаты в виде общей выживаемости пациентов. Выживаемость исследована с даты оперативного вмешательства по 26 февраля 2023 г. Статистический анализ данных был выполнен с использованием языка программирования R (версия 4.2.2). Данные оценивались на нормальность распределения при помощи критерия Шапиро – Уилка. Для количественных данных рассчитывалось среднее значение и стандартное отклонение. Для сравнений количественных данных между группами использовался двухвыборочный t-критерий для независимых выборок в модификации Уэлча, для категориальных данных — критерий Хи-квадрат или точный критерий Фишера (при наличии менее 5 ожидаемых наблюдений в более чем 20 % ячеек многопольной таблицы). Анализ выживаемости производился при помощи метода Каплана – Майера. Поиск статистически значимых различий между кривыми выполнялся при помощи лог-рангового критерия, 3-х, 5-ти летняя выживаемость представлены в процентах с указанием 95 % доверительного интервала. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Характеристика пациентов, перенесших ЭОМТ, представлена в табл. 1.

Преобладающим морфологическим типом рака являлась аденокарцинома у 200 пациентов (97 %), плоскоклеточный рак — у 4 (2 %) пациентов, недифференцированный рак — у двух (1 %) пациентов.

Таблица 1. Характеристика пациентов (n = 206)

Характеристика	Значения	
	Первичные опухоли	Рецидивные опухоли
Количество пациентов	180 (87 %)	26 (13 %)
Средний возраст, лет	61,54	57,69
Мужчины	147 (81,7 %)	21 (80,8 %)
Женщины	33 (18,3 %)	5 (19,2 %)
Ректосигмоидный отдел	30 (16,7 %)	6 (23,1 %)
Сигмовидная кишка	26 (14,4 %)	8 (30,8 %)
Верхнеампулярный отдел	28 (15,6 %)	3 (11,5 %)
Среднеампулярный отдел	40 (22,2 %)	5 (19,2 %)
Нижнеампулярный отдел	26 (14,4 %)	4 (15,4 %)
Тотальное поражение прямой кишки	25 (13,9 %)	-
Слепая кишка	1 (0,6 %)	-
Первично-множественная опухоль	2 (1,1 %)	-
Тотальные ЭОМТ	50 (27,8 %)	12 (46,2 %)
Другие виды ЭОМТ	130 (72,2 %)	14 (53,8 %)
Радикальные (R0)	129 (71,7 %)	20 (76,9 %)
Условно-радикальные (R1)	45 (25 %)	5 (19,2 %)
Паллиативные (R2)	6 (3,3 %)	1 (3,8 %)

Таблица 2. Характер и вид эвисцераций, мочевых реконструкций

Вид операции	Количество операций		Вид мочевой реконструкции	Количество	
	Первичные	Рецидивные		Первичные	Рецидивные
Тотальная супралева- торная эвисцерация: с анастомозом без анастомоза	25 (13,9 %)	3 (11,5 %)	Гетеротопическая пластика в модификации: Bricker Mainz-Pouch	46 (25,6 %)	9 (34,6 %)
	13 (7,2 %)	1 (3,8 %)		2 (1,1 %)	1 (3,8 %)
Тотальная инфралева- торная эвисцерация	12 (6,7 %)	8 (30,8 %)	Реконструкция по Широко- раду	1 (0,6 %)	-
Передняя эвисцерация с резекцией влагалища	1 (0,6 %)	-	Формирование ортотопического резервуара по Штудеру	2 (1,1 %)	-
Задняя супралева- торная эвисцерация: с анастомозом без анастомоза	56 (31,1 %)	9 (34,6 %)	Уретерокутанеостома	5 (2,8 %)	2 (7,7 %)
	45 (25 %)	3 (11,5 %)			
Задняя инфралева- торная эвисцерация	28 (15,6 %)	2 (7,7 %)	Без необходимости реконструкции	120 (66,7 %)	14 (53,8 %)

Таблица 3. Периоперационные результаты

Критерий	Первичные опухоли	Рецидивные опухоли	P-значение
Продолжительность операции менее 240 мин. 240–300 мин. Свыше 300 мин.	123 (68,3 %)	8 (30,8 %)	< 0,001 <sup>1</sup>
	37 (20,6 %)	14 (53,8 %)	
	18 (10 %)	4 (15,4 %)	
Кровопотеря До 500 мл 500–1000 мл 1000–1500 мл 1500–2000 мл Более 2000 мл	122 (67,8 %)	10 (38,5 %)	0,004 <sup>2</sup>
	45 (25 %)	12 (46,2 %)	
	2 (1,11 %)	3 (11,5 %)	
	4 (2,22 %)	0	
	0	1(3,85 %)	
Радикальная Условно-радикальная Паллиативная	130 (72,2 %)	20 (76,9 %)	0,8 <sup>1</sup>
	44 (24,4 %)	5 (19,2 %)	
	6 (3,33 %)	1 (3,85 %)	
Послеоперационный койко-день	13 (11, 19)	13 (10, 17)	0,4 <sup>3</sup>
ТЭОМТ	50 (27,8 %)	12 (46,2 %)	0,2 <sup>2</sup>
ЗЭОМТ	131 (72,8 %)	14 (53,8 %)	
Передняя ЭОМТ	1 (0,5 %)	0 (0 %)	

Примечание:<sup>1</sup> — для сравнений использовался критерий Хи-квадрат; <sup>2</sup> — для сравнений использовался точный критерий Фишера, <sup>3</sup> — значения указаны как: медиана (25-й, 75-й квантили)

Оценка истинного вставания опухоли в соседние органы остается нерешенной проблемой. Данные предоперационного обследования (МРТ, КТ) зачастую не коррелируют с данными заключительного патоморфологического исследования удаленного препарата. Интраоперационно затруднительно отличить истинную опухолевую инвазию от воспалительной инфильтрации, а в случае наличия параканкрозного абсцесса и во все невозможно [19]. В рамках нашего исследования морфологически подтверждено pT4b у 134 пациентов с первичной злокачественной опухолью, что составило 74 % от всех первичных опухолей.

Распределение по характеру и виду эвисцераций, а также виды мочевых реконструкций представлены в табл. 2.

Проводилось сравнение двух групп по следующим параметрам: продолжительность операции, интраоперационная кровопотеря, характер операции — радикальная (R0), условно-ради-

кальная (R1), паллиативная (R2), количество послеоперационных койко-дней, вид эвисцерации (тотальная или задняя). Периоперационные результаты представлены в табл. 3.

При сравнении исследуемых групп были получены следующие достоверные отличия. Вмешательства, выполненные по поводу рецидива онкологического заболевания, имели большую продолжительность операции ( $p = 0,001$ ), сопровождалась достоверно большей кровопотерей ( $p = 0,004$ ). Это можно объяснить дополнительным этапом — выполнением адгезиолизиса, нарушенной анатомией, отсутствием интактных компартментов. Послеоперационные осложнения по классификации Clavien-Dindo II-IV степени развились у 106 пациентов (51,5 %), в группе первичных опухолей у 94 пациентов и у 12 пациентов из второй группы.

В группе первичных опухолей осложнения по своему характеру распределились следующим образом. Атония мочевого пузыря — 33

(18,3 %) пациентов, острый послеоперационный панкреатит — 1 (0,6 %), пиелонефрит — 5 (2,8 %), послеоперационный парез — 3 (1,7 %), внутрибольничная пневмония — 4 (2,2 %), нагноение послеоперационной раны — 29 (16,1 %). Кишечная непроходимость развилась у 8 (4,4 %) пациентов, некроз концевой колоносты — 2 (1,1 %), эвентрация — 4 (2,2 %), кровотечение — 5 (2,8 %), внутрибрюшная гематома — 9 (4,4 %), абсцесс малого таза — 9 (4,4 %). Острая перфорация тонкой или толстой кишки — 16 (8,9 %), несостоятельность резервуара — 5 (2,8 %), Несостоятельность толстокишечного анастомоза — 12 (6,7 %), несостоятельность уретеронеоцистоанастомоза — 8 (4,4 %). Острый инфаркт миокарда — 1 (0,6 %), желудочно-кишечное кровотечение — 1 (0,6 %).

В группе рецидивных опухолей распределение осложнений следующее: атония мочевого пузыря — 4 (15,4 %), острый послеоперационный панкреатит — 1 (3,8 %), нагноение послеоперационной раны — 3 (11,5 %), кишечная непроходимость — 1 (3,8 %), кровотечение — 1 (3,8 %). Острая перфорация тонкой или толстой кишки — 3 (11,5 %), несостоятельность толстокишечного анастомоза — 1 (3,8 %), несостоятельность уретеронеоцистоанастомоза — 1 (3,8 %).

Повторные оперативные вмешательства были выполнены в 34 случаях. В первой группе — у 29 больных (16,1 %), во второй группе — у 5 (19,2%), что являлось статистически незначимым ( $p = 0,8$ ). Исходы проведенного лечения: выписаны из стационара — 164 (91,1 %) пациентов из первой группы, 23 пациента (88,5 %) из второй группы.

Летальный исход зафиксирован у 15 (8,3 %) пациентов из первой группы, причинами являлись: перитонит — 5 (33,3 %); сепсис — 6 (40 %), ТЭЛА — 3 (20 %), кровотечение — 1 (6,7 %). Во второй группе умерло 3 (7,7 %) пациента, по причине ТЭЛА — 2 (66,7 %), кровотечение — 1 (33,3 %).

Полные данные по выживаемости удалось отследить у 182 пациентов. Среднее время наблюдения за всеми пациентами составило 33 месяца (1-161 месяц). Общая выживаемость представлена на рис. 1. и составила: 3-х летняя — 50,5 % (95 % ДИ 43,3–58,9), 5-ти летняя — 42,9 % (95 % ДИ 35,5–52,0). Наблюдалась статистически значимая разница в общей 5-летней выживаемости между пациентами с R0 и R1/R2 резекцией ( $p = 0,01$ ) (рис. 2). Выживаемость в подгруппе R0 резекций составила: 3-х летняя и 5-ти летняя выживаемость составили 56,5 % (95 % ДИ 48,3–66,2) и 47,3 % (95 % ДИ 38,5–58,1) соответственно. В подгруппе R1 и R2 резекций 3-х летняя и 5-ти летняя

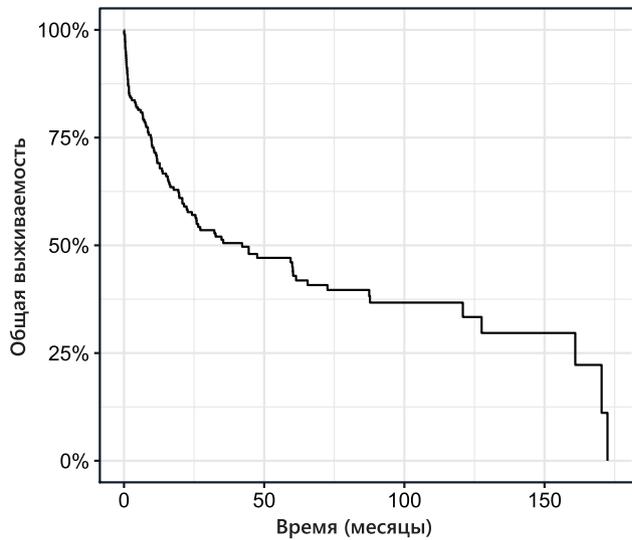


Рис. 1. Общая выживаемость после энвисцерации органов малого таза у пациентов с первичным местно-распространенным или рецидивирующим колоректальным раком

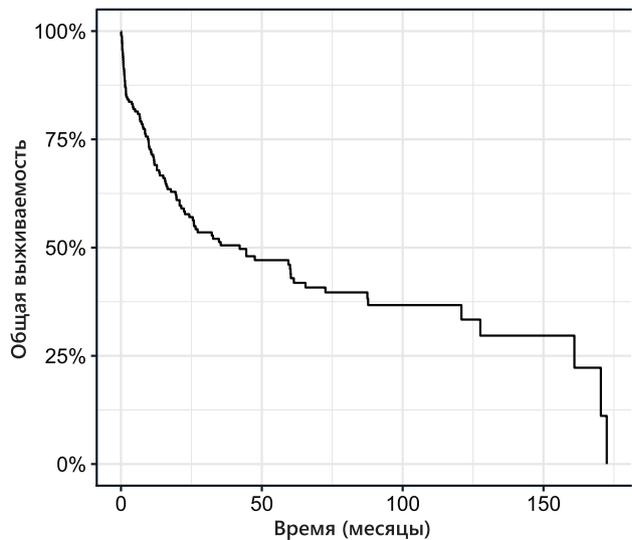


Рис. 2. Сравнение общей выживаемости после полной (R0) и условно-радикальной или паллиативной (R1/R2) энвисцерации (анализ Каплана – Майера; логарифмический ранговый тест,  $p = 0,01$ )

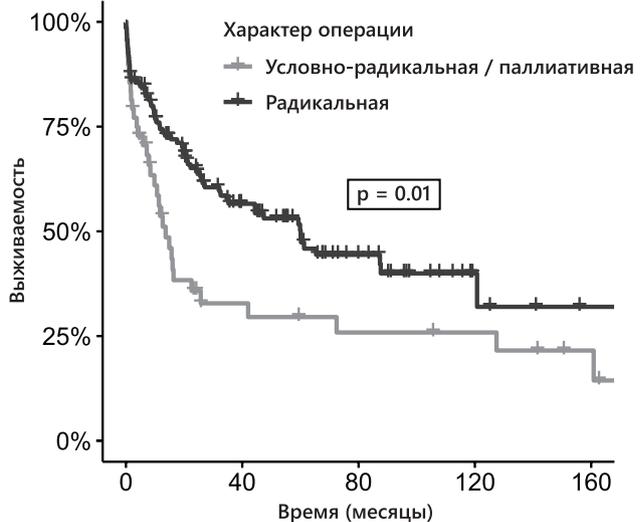


Рис. 3. Сравнение общей выживаемости после энвисцерации органов малого таза между пациентами с первичным местно-распространенным раком и пациентами с рецидивом колоректального рака (анализ Каплана – Майера; логарифмический критерий,  $p = 0,85$ )

выживаемость составили 32,8 % (95 % ДИ 21,0–51,0) и 29,5 % (95 % ДИ 18,1–48,1).

При сравнении выживаемости пациентов с первичной или рецидивной опухолью (рис. 3) статистически значимой разницы не получено ( $p = 0,85$ ).

Медиана выживаемости для пациентов из двух групп составила 21 месяц. Для пациентов из группы резекции R0 — 26 месяцев, в группе R1/R2 резекции — 11 месяцев.

### Обсуждение

Дооперационное стадирование является важной составляющей при планировании хирургического вмешательства. Однако в рандомизированном исследовании FoxTROT только у 47 % пациентов с сT4 по данным лучевой диагностики был подтвержден рак pT4, в то время как 50 % сT4 был рестадирован как pT3 [20].

Техника выполнения вмешательства непосредственно влияет на частоту местных рецидивов у пациентов с раком прямой кишки [21, 22]. Доказано, что лучевая терапия уменьшает частоту развития местного рецидива опухоли. Однако ее влияние на структуру тканей может приводить к затруднению дифференцировки между рецидивом и постлучевым фиброзом как по данным предоперационного обследования, так и интраоперационно. Потеря анатомических границ и ориентиров делает повторную операцию технически более сложной [23].

При первичном местно-распространенном или рецидивном опухолевом процессе со стороны прямой кишки наиболее частым вмешательством является задняя или тотальная ЭОМТ. Передняя эвисцерация при колоректальном раке выполняется крайне редко [24].

Полученные нами результаты выживаемости пациентов схожи с результатами, о которых сообщалось в других исследованиях [25, 26]. Vogner и соавт. сообщают, что 2-х летняя выживаемость составила 73,2 % после резекции R0 и 36,7 % после резекции R1/R2/Rx ( $p = 0,003$ ). H.Y. Yang и соавт. получили статистически значимую разницу общей 5-летней выживаемости между пациентами с резекцией R0 или R1/R2 (52,7 % против 11,5 %,  $p = 0015$ ).

В отечественной литературе публикации, посвященные эвисцерациям при колоректальном раке, встречаются редко и с меньшим объемом выборки [27, 28]. В статье А.В. Ермаковой и соавт. проводится анализ 51 пациента, аналогично поделенных на две группы, авторы приходят к выводу, что эвисцерация в качестве основной тактики лечения больных с локорегионарными рецидивными опухолями является адекватной и хирургически обоснованной.

Эвисцерацию органов малого таза необходимо рассматривать как один из элементов комплексного лечения. Агрессивная и травматичная хирургия позволяет полностью удалить опухоль и с высокой вероятностью достичь отрицательного края резекции. При первичном местно-распространенном колоректальном раке имеет значительные преимущества с точки зрения увеличения долгосрочной выживаемости, а также возможности поддержания приемлемого качества жизни [29].

В настоящее время происходит активное внедрение малоинвазивного доступа в эту сложную нозологическую группу. Опубликован целый ряд работ [30, 31], в т. ч. литературные обзоры [32, 33], в которых авторы сообщают об использовании малоинвазивного доступа при выполнении ЭОМТ, и отмечают следующие преимущества — меньшие сроки пребывания в стационаре, меньший объем кровопотери, снижение частоты инфекционных осложнений со стороны послеоперационных ран при сопоставимой частоте R0 границ резекции [34]. Из недостатков отмечают достоверно большее время оперативного вмешательства [35], а также большую стоимость операции. Коллектив авторов обладает начальным опытом лапароскопических ЭОМТ, на текущий момент составляет порядка 20 вмешательств. По литературным данным, кривая обучения составляет 150 операций, по этой причине мы не стали проводить анализ малоинвазивных вмешательств до формирования большей выборки.

### Заключение

В нашей работе мы получили следующие результаты: наиболее прогностически значимый для отдаленных результатов фактор — обеспечение R0 границ резекций, в то время как первичный и рецидивный характер заболевания достоверного влияния на выживаемость не имеет.

Несмотря на сложность проводимого вмешательства ЭОМТ может считаться стандартной хирургической процедурой, и при условии выполнения накопления в центре достаточного опыта является стандартным, безопасным вмешательством.

#### *Благодарности*

Авторы выражают благодарность А.В. Жигулевой за помощь в получении статистических данных.

#### *Acknowledgements*

We thank A.V. Zhiguleva for her help in acquisition of statistical data.

#### *Конфликт интересов*

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

*Conflict of interest*

The authors declare no conflict of interest.

*Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики*

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

*Compliance with patient rights and principles of bioethics*

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of Declaration of Helsinki Protocol (2013). All patients gave written informed consent to participate in the study.

*Финансирование*

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

*Funding*

The work was performed without external funding.

*Участие авторов*

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.

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

*Authors' contributions*

All the authors approved the final version of the article before publication, and agreed to be accountable 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. All authors participated equally in the preparation of the publication: conceptualising the article, obtaining and analysing evidence, writing and editing the text of the article, and checking and approving the text of the article.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209-249.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022; илл. 252 с.-ISBN: 978-5-85502-280-3. [Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Ed. by Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O., eds. Moscow: National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2022; ill:252.-ISBN: 978-5-85502-280-3. (In Rus)].
- Zeng W., Liu Y., Wang C., et al. Efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy combined with adjuvant chemotherapy for locally advanced colon cancer: a propensity score-matching analysis. *Medicina (Kaunas).* 2022; 58(11): 1505.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- van Kessel C.S., Solomon M.J. Understanding the philosophy, anatomy, and surgery of the extra-tme plane of locally advanced and locally recurrent rectal cancer; single institution experience with international benchmarking. *Cancers (Basel).* 2022; 14(20): 5058.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14205058>.
- Gosavi R., Chia C., Michael M., et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2021; 36(10): 2063-2070.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00384-021-03945-3>.
- Kumar N.A., Desouza A., Ostwal V., et al. Outcomes of exenteration in cT4 and fixed cT3 stage primary rectal adenocarcinoma: a subgroup analysis of consolidation chemotherapy following neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy. *Langenbecks Arch Surg.* 2021; 406(3): 821-831.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00423-021-02143-7>.
- Kelly M.E., Aalbers A.G.J., Aziz N.A., et al. Changing outcomes following pelvic exenteration for locally advanced and recurrent rectal cancer. *BJS Open.* 2019; 3(4): 516-20.-DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/bjs5.50153>.
- Lopez M.J., Barrios L. Evolution of pelvic exenteration. *Surg Oncol Clin N Am.* 2005; 14(3): 587-606, vii.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.soc.2005.05.005>.
- Brunschwig A. Complete excision of pelvic viscera for advanced carcinoma; a one-stage abdominoperineal operation with end colostomy and bilateral ureteral implantation into the colon above the colostomy. *Cancer.* 1948; 1(2): 177-83.-DOI: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(194807\)1:2<177::aid-cnrcr2820010203>3.0.co;2-a](https://doi.org/10.1002/1097-0142(194807)1:2<177::aid-cnrcr2820010203>3.0.co;2-a).
- Appleby L.H., Deddish M.R. Discussion on the treatment of advanced cancer of the rectum. *Proc R Soc Med.* 1950; 43(12): 1071-81.
- Koh C.E., Brown K.G.M., Steffens D. et al. What constitutes a clear margin in patients with locally recurrent rectal cancer undergoing pelvic exenteration? *Ann Surg.* 2022; 275(1): 157-165.-DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003834>.
- Koh C.E., Solomon M.J., Brown K.G., et al. The evolution of pelvic exenteration practice at a single center: lessons learned from over 500 cases. *Dis Colon Rectum.* 2017; 60(6): 627-35.-DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/dcr.0000000000000825>.
- Brown K.G.M., Solomon M.J., Koh C.E. Pelvic exenteration surgery: the evolution of radical surgical techniques for advanced and recurrent pelvic malignancy. *Dis Colon Rectum.* 2017; 60(7): 745-754.-DOI: <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000839>.
- PelvEx Collaborative. Contemporary management of locally advanced and recurrent rectal cancer: views from the pelvex collaborative. *Cancers (Basel).* 2022; 14(5): 1161.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14051161>.
- Bayer A., Heinze T., Alkatout I., et al. Embryological development and topographic anatomy of pelvic compartments-surgical relevance for pelvic lymphonodectomy. *J Clin Med.* 2021; 10(4): 708.-DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10040708>.
- Kajmolli A., McGuirk M., Gachabayov M., et al. Evolution of the circular stapler in rectal cancer surgery. *Surg Technol Int.* 2020; 37: 99-101.
- Doyle D.J., Hendrix J.M., Garmon E.H. American Society of Anesthesiologists Classification. [Updated 2023 Aug 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441940/>.
- Pawlik T.M., Skibber J.M., Rodriguez-Bigas M.A. Pelvic exenteration for advanced pelvic malignancies. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13(5): 612-23.-DOI: <https://doi.org/10.1245/ASO.2006.03.082>.
- Ishizaki H., Nakashima S., Hamada T., et al. Laparoscopic anterior pelvic exenteration for locoregionally advanced rectal cancer directly invading the urinary bladder: A case report of low anterior resection with en bloc cystectomy for sphincter preservation. *Asian J Endosc Surg.* 2015; 8(3): 343-6.-DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ases.12196>.

20. FOxTROT Collaborative Group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(11): 1152-60.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70348-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70348-0).
21. Phillips R.K., Hittenger R., Blesovsky L., et al. Local recurrence following 'curative' surgery for large bowel cancer: I. The overall picture. *Br J Surg.* 1984; 71(1): 12-6.-DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.1800710104>.
22. Heald R.J., Husband E.M., Ryall R.D. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg.* 1982; 69(10): 613-6.-DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.1800691019>.
23. Ito K., Kato T., Tadokoro M., et al. Recurrent rectal cancer and scar: differentiation with PET and MR imaging. *Radiology.* 1992; 182(2): 549-52.-DOI: <https://doi.org/10.1148/radiology>.
24. Ishiguro S., Akasu T., Fujita S., et al. Pelvic exenteration for clinical T4 rectal cancer: Oncologic outcome in 93 patients at a single institution over a 30-year period. *Surgery.* 2009; 145(2): 189-95.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2008.09.014>.
25. Bogner A., Fritzmann J., Müsle B., et al. Pelvic exenteration for colorectal and non-colorectal cancer: a comparison of perioperative and oncological outcome. *Int J Colorectal Dis.* 2021; 36(8): 1701-1710.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00384-021-03893-y>.
26. Yang H.Y., Park S.C., Hyun J.H., et al. Outcomes of pelvic exenteration for recurrent or primary locally advanced colorectal cancer. *Ann Surg Treat Res.* 2015; 89(3): 131-7.-DOI: <https://doi.org/10.4174/ast.2015.89.3.131>.
27. Ермакова А.В., Балюра О.В., Гребеньков В.Г. Выполнение эвисцераций малого таза как метод лечения местнораспространенных рецидивных опухолей. *Известия.* 2022; 41(S2): 150-153. [Ermakova A.V., Balura O.V., Grebenkov V.G. Performing pelvic viscerations as a method of treating locally advanced recurrent tumors. *Izvestia= The News.* 2022; 41(S2): 150-153. (In Rus)].
28. Шостка К.Г., Павленко А.Н., Роман Л.Д., и др. Технические аспекты и результаты выполнения эвисцераций малого таза при колоректальном раке. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2015; 4(2): 41-45. [Shostka K.G., Pavlenko A.N., Roman L.D., et al. Technical aspects and results of pelvic visceration in colorectal cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2015; 4(2): 41-45. (In Rus).].
29. Quyn A.J., Austin K.K., Young J.M., et al. Outcomes of pelvic exenteration for locally advanced primary rectal cancer: Overall survival and quality of life. *Eur J Surg Oncol.* 2016; 42(6): 823-8.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.02.016>.
30. Kazi M., Desouza A., Nashikkar C., et al. Minimally invasive surgery for maximally invasive tumors: pelvic exenterations for rectal cancers. *J Minim Invasive Surg.* 2022; 25(4): 131-138.-DOI: <https://doi.org/10.7602/jmis.2022.25.4.131>.
31. Tang J.Q., Zhang J.Z., Mei S.W., et al. [Laparoscopic versus open pelvic exenteration for locally advanced rectal cancer: analysis of short- and long-term effects (In Chin)]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2023; 26(3): 253-259.-DOI: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn441530-20230222-00049>.
32. Ryan O.K., Doogan K.L., Ryan É.J., et al. Comparing minimally invasive surgical and open approaches to pelvic exenteration for locally advanced or recurrent pelvic malignancies - Systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2023; S0748-7983(23)00440-7.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2023.04.003>.
33. Casey L., Larach J.T., Waters P.S., et al. Application of minimally invasive approaches to pelvic exenteration for locally advanced and locally recurrent pelvic malignancy - A narrative review of outcomes in an evolving field. *Eur J Surg Oncol.* 2022; 48(11): 2330-2337.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2022.08.004>.
34. PelvEx Collaborative. Surgical and Survival Outcomes Following Pelvic Exenteration for Locally Advanced Primary Rectal Cancer: Results From an International Collaboration. *Ann Surg.* 2019; 269(2): 315-321.-DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002528>.
35. Kazi M., Kumar N.A.N., Rohila J., et al. Minimally invasive versus open pelvic exenterations for rectal cancer: a comparative analysis of perioperative and 3-year oncological outcomes. *BJS Open.* 2021; 5(5): zrab074.-DOI: <https://doi.org/10.1016/10.1093/bjsopen/zrab074>.

Поступила в редакцию 03.06.2023

Прошла рецензирование 05.10.2023

Принята в печать 19.10.2023

Received 03.06.2023

Reviewed 05.10.2023

Accepted for publication 19.10.2023

### Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Карпенко Мария Олеговна / Karpenko Mariia O. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4994-1314>.

Шостка Кирилл Георгиевич / Shostka Kirill G. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2654-1190>.

Загайнов Евгений Владимирович / Zagainov Evgeniy V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2024-7425>.

Шилияев Алексей Владимирович / Shilyaev Alexey V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7200-2708>.

Калинин Иван Владимирович / Kalinin Ivan V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8297-1529>. SPIN: 5699-2976.





© Ю.А. Гронская, З.В. Дьяконенко, А.Д. Мурских, Г.А. Дашян

## Мультидисциплинарный подход в лечении неоперабельного местно-распространенного рака молочной железы с неопластическим изъязвлением и распадом: клинический случай

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова» Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Yu.A. Gronskaja, Z.V. Dyakonenko, A.D. Murskikh, G.A. Dashian

## A Multidisciplinary Approach to the Treatment of Inoperable Locally Advanced Breast Cancer with a Fungating Wound: A Case Report and Literature Review

Saint Petersburg State University Hospital, the Russian Federation

---

**Введение.** Местно-распространенный рак молочной железы встречается в 5–10 % случаев в экономически развитых странах. Особую редкую субпопуляцию таких пациентов составляют женщины с выраженным локальным ростом опухоли, приводящим к инфильтрации кожи молочной железы, образованию неопластических изъязвлений, распаду и присоединению вторичной инфекции. Эти опухоли часто сопровождаются отеком, некрозом, обильным экссудатом, болью, кровотечением и симптомами инфекционного процесса. Лечение подобных случаев сложное и комплексное, требующее мультидисциплинарного подхода.

**Описание случая.** В этой статье представлено клиническое наблюдение пациентки с длительно нелеченным тройным негативным подтипом рака молочной железы, что привело к развитию неоперабельной местно-распространенной опухоли выраженного объема, неопластическим грибвидным изъязвлением, кровотечением, некротическим распадом и синдромом системного воспалительного ответа. На фоне антибактериальной терапии, профилактики синдрома лизиса опухоли, первичной профилактики фебрильной нейтропении, пациентке по жизненным показаниям была начата неоадьювантная химиотерапия. После завершения лечения по схеме паклитаксел + карбоплатин в еженедельном режиме (12 циклов) и АС в дозо-уплотненном режиме (4 цикла), получен выраженный клинический ответ, полностью купированы осложнения заболевания, и пациентка была радикально прооперирована. По данным гистологического исследования, получен полный патоморфологический ответ. В настоящий момент продолжается ремиссия заболевания. Этот случай иллюстрирует успешное мультидисциплинарное лечение состояния, которое статистически трудно поддается коррекции и имеет неблагоприятный прогноз для жизни пациента. Наш литературный обзор показывает основные подходы в ведении данной группы пациентов.

**Ключевые слова:** местно-распространенный рак молочной железы; синдром системного воспалительного ответа; неопластическая рана; распад опухоли; химиотерапия; профилактика фебрильной нейтропении

**Для цитирования:** Гронская Ю.А., Дьяконенко З.В., Мурских А.Д., Дашян Г.А. Мультидисциплинарный подход в лечении неоперабельного местно-распространенного рака

**Introduction.** Locally advanced breast cancer accounts for 5–10 % of all cases of breast cancer in economically developed countries. A particularly rare group of such patients comprises women with significant local tumor growth leading to infiltration of the breast skin, neoplastic ulcerations, tumor lysis and secondary infection. This type of tumor is often accompanied by edema, necrosis, fetid odor, profuse exudate, pain, bleeding and symptoms of infection. Treatment of such cases is difficult, complex, and requires a multidisciplinary approach.

**Case description.** The article presents a clinical case of a patient with a long-term untreated triple-negative breast cancer, which led to an inoperable locally advanced cancer with large tumor mass, neoplastic fungating wounds, bleeding, and systemic inflammatory response syndrome. Against the background of antibacterial therapy, prevention of tumor lysis syndrome, primary prophylaxis of febrile neutropenia, the patient was started neoadjuvant chemotherapy for vital indications. After completion of the treatment with weekly paclitaxel + carboplatin regimen (12 cycles) and dose-dense AC regimen (4 cycles), a good clinical response was achieved, the complications were fully relieved, and the patient underwent radical surgery. The histological report showed a complete pathomorphological response. Currently, the patient is in remission. This case illustrates the success in a multidisciplinary treatment of a statistically difficult to manage condition with poor prognosis. The literature review shows the main treatment approaches for this group of patients.

**Keywords:** locally advanced breast cancer; systemic inflammatory response syndrome; fungating wound; tumor destruction; chemotherapy; febrile neutropenia prophylaxis

**For Citation:** Gronskaja Yu.A., Dyakonenko Z.V., Murskikh A.D., Dashian G.A. A multidisciplinary approach to the treatment of inoperable locally advanced breast cancer with a

молочной железы с неопластическим изъязвлением и распадом: клинический случай и обзор литературы. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(1): 113–118. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-113-118

fungating wound: a case report and literature review. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(1): 113–118. (In Rus.). DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-113-118



## Введение

Местно-распространенный рак молочной железы (мрРМЖ) представляет собой форму РМЖ, встречающуюся в 5–10 % случаев в экономически развитых странах и в 20–25 % случаев во всем мире [1]. В этом обзоре данная форма заболевания определяется как неоперабельная на первом этапе лечения аденокарцинома молочной железы без отдаленных метастазов.

Особую субпопуляцию женщин с мрРМЖ составляют пациенты с локальным ростом опухоли, приводящим к инфильтрации кожи молочной железы и образованию неопластических эрозий и ран. Такие опухоли могут разрастаться и превращаться в грибовидные образования, возвышающиеся над поверхностью кожи и визуально напоминающие гриб или цветную капусту.

Неопластические раны при мрРМЖ могут развиваться в результате роста первичной опухоли в коже или из-за инвазии кожи опухолевыми клетками, растущими из более глубоких слоев [2]. Они характеризуются быстрым ростом и часто сопровождаются неприятным запахом, экссудатом, отеком, некрозом, болью, кровотечением, зудом и присоединением вторичной инфекции [3, 4]. Образование некротической ткани приводит к развитию вторичной инфекции. Такие раны всегда сложно лечить, что приводит к выраженному влиянию на прогноз пациента и качество жизни. Это связано с отсутствием широкой доказательной базы по правильной этапности лечебных опций, а также с отсутствием общепринятых протоколов ведения осложнений, позволяющих уменьшить проявления симптомов.

Согласно имеющимся клиническим рекомендациям по ведению пациентов с мрРМЖ, предоперационная (неoadъювантная) системная терапия является стандартным подходом первого этапа лечения (Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ по лечению рака молочной железы, <https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/379>). Пациенты даже с неоперабельным мрРМЖ впоследствии могут быть прооперированы и потенциально излечены, если до операции достигается местный контроль над опухолью. Данный подход приводит к увеличению выживаемости и улучшению качества жизни пациентов [5].

Однако в случае мрРМЖ с неопластическими ранами и некротическим распадом, проведение

неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) бывает затруднено в связи с развитием вторичного инфекционного воспаления, а также необходимостью дополнительных лечебных мероприятий для контроля над симптомами заболевания. Противопуховое лекарственное лечение у таких пациентов ассоциировано с высокими рисками серьезных инфекционных осложнений, в т. ч. и сепсиса. Важной частью лечения данной группы пациентов является дополнительная антибактериальная терапия, а также методики перевязок, предназначенные для заживления язв неопластического происхождения [6, 7].

Литературные данные по лечению мрРМЖ с некротическим распадом и неопластическими ранами ограничены и основаны на небольших исследованиях, отдельных клинических случаях и мнениях экспертов. В связи с этим отсутствует единая тактика лечения данной группы пациентов, что обуславливает актуальность темы. По причине важности обсуждения вышеобозначенной проблемы, мы решили сообщить о нашем успешном опыте лечения в ФГБУ «ЦВМТ им. Н.И. Пирогова» СПбГУ пациентки с мрРМЖ, осложненным неопластической раной, некротическим распадом и синдромом системной воспалительной реакции.

## Описание случая

Пациентка О., 33 лет, без хронических заболеваний. В июле 2020 г. впервые обратилась к гинекологу с жалобами на образование в левой молочной железе. УЗИ молочных желез выявило «образование 2,5 см в верхне-наружном квадранте левой молочной железы, без признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов». По данным гистологического и иммуногистохимического исследования, выявлен РМЖ тройного негативного подтипа — «инвазивная аденокарцинома неспецифического типа, G3, рецепторы эстрогена (ER) — негативно, рецепторы прогестерона (PR) — негативно, Ki67 — 90 %, HER2 — негативно». Молекулярно-генетическое исследование не выявило мутаций в генах BRCA1/2. По данным обследований, у пациентки также не было обнаружено отдаленных метастазов, в связи с чем заболевание было стадировано как cT2N0M0. С учетом тройного негативного молекулярно-биологического подтипа, первым этапом рекомендовано было провести НАХТ по схеме AC (доксорубин и циклофосфамид) 4 цикла с последующим

паклитакселом 12 циклов в еженедельном режиме. В августе 2020 г. был проведен первый цикл НАХТ по схеме АС. Химиотерапия осложнилась тошнотой и рвотой 2 степени (СТС АЕ 5,0). Осмотр перед вторым циклом ХТ показал полное исчезновение пальпируемой опухоли. Однако ввиду развития побочных эффектов и хорошей реакции опухоли на лечение, после первого цикла пациентка отказалась от продолжения ХТ, а также от хирургического лечения.

Спустя год, в сентябре 2021 г., пациентка была госпитализирована в стационар в связи с прогрессированием карциномы молочной железы. Пациентка предъявляла жалобы на быстрый рост опухоли в течение последних 3 мес., появление покраснения и отека кожи, а также язвенный дефект кожи левой молочной железы, кровотечение из язвенного дефекта, выраженную слабость, ежедневное повышение температуры тела до 38 °С. При осмотре опухоль была описана размером 15 × 10 см с наличием язвенного дефекта, кровоточила, выделяла экссудат и издавала неприятный гнилостный запах. У пациентки была выявлена тяжелая анемия (гемоглобин — 69 г/л, эритроциты —  $2,5 \times 10^{12}/л$ ), которая была успешно скорректирована с помощью гемотрансфузий, после чего пациентка была выписана и направлена для дальнейшего лечения к онкологу. На онкологическом консилиуме в регионе проживания пациентки, с учетом размера, распространенности опухоли, а также признаков распада, наличия язвенного дефекта, а также признаков вторичного инфицирования раневой поверхности, было принято решение о консервативном ведении пациентки с помощью регулярных перевязок, поскольку проведение хирургического лечения было невозможно из-за высоких рисков развития инфекционных осложнений.

Консервативное лечение не дало положительных результатов. В октябре 2021 г. опухоль увеличилась в размерах до 18 × 12 см, увеличился размер полости распада, усилилась кровоточивость, а также объем гнойного отделяемого, лихорадка стала постоянной до 38,5 °С. Пациентке было отказано в хирургическом лечении и в проведении ХТ, рекомендована симптоматическая терапия.

В октябре 2021 г. пациентка самостоятельно обратилась в ФГБУ «ЦВМТ им. Н.И. Пирогова» СПбГУ с жалобами на высокую температуру до 39 °С, выраженную слабость, быстрый рост опухоли с распадом тканей и кровотечением (рис. 1). По данным компьютерной томографии (КТ) от 11.10.2021 г., определялось «образование левой молочной железы размерами 17,8 × 12,5 см, неоднородного характера за

счет разнокалиберных фрагментов газа, а также выпот в подкожно-жировой клетчатке левой молочной железы толщиной слоя до 11 мм. Подмышечные лимфатические узлы слева представлены в большом количестве, увеличены до 16 мм». Отдаленных метастазов выявлено не было. По данным клинико-лабораторных показателей, у пациентки были признаки синдрома системного воспалительного ответа (ССВО): температура тела — 39,2 °С, ЧСС — 95, ЧДД — 25, лейкоциты —  $18,6 \times 10^{12}/л$ . Кроме того, наблюдалась анемия средней степени тяжести (гемоглобин — 80 г/л, эритроциты —  $3,0 \times 10^{12}/л$ ), гипопропротеинемия (общий белок — 55 г/л), гипоальбуминемия (альбумин — 28 г/л), гипокалиемия (калий — 3,1 ммоль/л), гипонатриемия (натрий — 130 ммоль/л). В связи с тяжестью состояния пациентка была госпитализирована в круглосуточный стационар ФГБУ «ЦВМТ им. Н.И. Пирогова» СПбГУ для обследования и лечения. Пациентке был выполнен бактериальный посев отделяемого из опухоли молочной железы. По данным бактериологического исследования, выявлен обильный рост *Acinetobacter nosocomialis*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*. На основании анализа чувствительности бактерий к антибактериальным препаратам, пациентке был назначен левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки, а также инфузионная терапия. Спустя 5 дней проводимой терапии, общее состояние пациентки улучшилось. Отмечено снижение температуры тела до 37,5 °С и уменьшение гнойного отделяемого. В ФГБУ «ЦВМТ им. Н.И. Пирогова» СПбГУ был проведен онкологический консилиум для определения дальнейшей тактики противоопухолевого лечения. Выполнение хирургического лечения первым этапом было технически невозможно, в связи с высокими рисками нерадикальной операции, а также инфекционных осложнений, ввиду чего было принято решение о попытке проведения ХТ по жизненным показаниям. Планировалось провести предоперационную ХТ по схеме паклитаксел + карбоплатин в еженедельном режиме как наименее гематологически токсичную и высокоэффективную при тройном негативном РМЖ. Для снижения рисков усугубления инфекционного процесса дополнительно была назначена первичная профилактика фебрильной нейтропении гранулоцитарно-макрофагальным колонестимулирующим фактором (Г-КСФ) и продолжение антибактериальной терапии. В случае наличия противоопухолевого ответа и отсутствия признаков ухудшения общего состояния и течения ССВО, планировалось продолжение 1-го блока ХТ по схеме паклитаксел + карбоплатин

до 12 циклов с последующим 2-м блоком ХТ по схеме АС (доксорубин + циклофосфан) в дозо-уплотненном режиме (1 раз в 14 дней) 4 цикла, и решением вопроса о хирургическом лечении после завершения всех запланированных циклов ХТ.

В ноябре 2021 г. пациентка прошла первый курс НАХТ по схеме паклитаксел + карбоплатин, после чего ей было выполнено 3 инъекции Г-КСФ (филграстим), а также продолжена антибактериальная терапия левофлоксацином в прежнем режиме. Для профилактики синдрома лизиса была проведена инфузионная терапия, а также назначен препарат аллопуринол. Несмотря на высокий риск фебрильной нейтропении и сепсиса, результаты лабораторных тестов и обследования были в пределах нормы. При клиническом обследовании перед вторым циклом ХТ образование молочной железы, а также язвенный дефект уменьшились в два раза по сравнению с первоначальным проявлением. Общее самочувствие пациентки улучшилось: температура тела нормализовалась до 36,6 °С, выражено уменьшилось отделяемое из язвенного дефекта образования молочной железы. Мы продолжили НАХТ по схеме паклитаксел + карбоплатин с поддержкой филграстимом и левофлоксацином до 7 цикла. Далее в связи с купированием признаков ССВО (отсутствие лихорадки, лейкоцитоза), а также отсутствия гнойного отделяемого, прием антибиотиков был отменен, последующие циклы ХТ по схеме паклитаксел + карбоплатин проводились без поддержки Г-КСФ (рис. 2). С 8 по 12 циклы прошли успешно, без гематологических отклонений. По данным контрольного обследования, после завершения 12 циклов определялся частичный ответ с уменьшением опухоли на 80 % (рис. 3).



Рис. 1. Опухоль молочной железы перед началом ХТ



Рис. 2. Опухоль молочной железы после 7 циклов 1-го блока ХТ паклитаксел + карбоплатин в еженедельном режиме



Рис. 3. Опухоль молочной железы перед началом 2-го блока ХТ по схеме АС



Рис. 4. Опухоль молочной железы после завершения всех запланированных циклов ХТ

Далее пациентке была продолжена НАХТ по схеме доксорубин + циклофосфан 4 цикла в дозо-уплотненном режиме с профилактикой нейтропении препаратом эмпэгфилграстим. После 4-го цикла ХТ при пальпации опухоль отчетливо не определялась, на коже образовалось втяжение с тенденцией к рубцеванию раневой поверхности (рис. 4). По данным КТ, после завершения всех запланированных циклов НАХТ в левой молочной железе определялось «патологическое образование с втяжением и дефектом кожи размерами 44 × 14 мм, аксиллярные лимфатические узлы без признаков структурных изменений, отдаленного метастатического поражения не выявлено».

В апреле 2022 г. в ФГБУ «ЦВМТ им. Н.И. Пирогова» СПбГУ была выполнена радикальная мастэктомия слева с пластикой подмышечно-подключично-подлопаточной области композитным мышечным трансплантатом. Послеоперационный период протекал без осложнений.

При патологоанатомическом исследовании операционного материала в левой молочной железе в проекции предшествующей опухоли определялась лимфогистиоцитарная инфильтрация с обилием ксантомных клеток, гемосидерофагов, микрокальцинозом, гранулемами по типу инородных тел, фиброзом и гиалинозом стромы. Морфологическая картина соответствовала полному лечебному патоморфозу опухоли (V степень по Miller-Payne). В 16 лимфатических узлах (0,1–1,5 см) наблюдались реактивные изменения и очаговый липоматоз. Признаков метастатического поражения не было. Установлена стадия урT0N0».

Далее пациентка прошла дистанционную лучевую терапию и осталась под динамическим наблюдением. В настоящее время признаков рецидива опухоли не выявлено.

## Обсуждение

Лечение мрРМЖ с неопластическими ранами и некротическим распадом является сложным, а в некоторых случаях и невозможным. Согласно данным исследований, такой характер поражения имеет неблагоприятный прогноз и ограничивает возможные варианты лечения опухолей молочной железы [2, 4]. Для лечения распадающихся опухолей всегда необходим комбинированный подход, который включает в себя не только противоопухолевую системную терапию, но и воздействие на сопутствующую вторичную инфекцию, профилактику синдрома лизиса опухоли, уход за раневой поверхностью.

Предоперационная ХТ является традиционным подходом для пациентов с тройным негативным подтипом мрРМЖ. Противоопухолевый ответ на ХТ, содержащую как антрациклины, так и таксаны, превосходит по частоте объективного ответа терапию, содержащую только антрациклины [8, 9]; кроме того, добавление таксанов улучшает выживаемость. У пациентов с ТНРМЖ добавление карбоплатина к таксановой части стандартного последовательного режима антрациклин/таксан улучшало объективный ответ в рандомизированном клиническом исследовании CALGB 40603 [10]. Два других рандомизированных исследования — GeparSixto и BrighTNess — также продемонстрировали значительное увеличение частоты полного патоморфоза у пациентов с ТНРМЖ при добавлении карбоплатина к НАХТ [11].

Проведение ХТ на фоне ССВО может увеличить риск фебрильной нейтропении и развития сепсиса. Однако раннее назначение антибактериальной терапии оказывает благоприятное влияние на течение распадающихся опухолей с вторичным инфицированием [2, 4]. Тем не менее это самый главный фактор, который нередко ограничивает возможность проведения ХТ у пациентов с мрРМЖ, осложнённого неопластическими ранами и некротическим распадом.

Поддержка иммунной системы во время ХТ очень важна, особенно, если деструктивный опухолевый процесс осложняется развитием ССВО. Первичной профилактикой фебрильной нейтропении является введение Г-КСФ превентивно после каждого цикла химиотерапии. Основываясь на данных мета-анализа N. Kuderer и соавт. (2007), первичная профилактика Г-КСФ связана с 46-процентным снижением риска нейтропенической лихорадки, 45-процентным снижением смертности, связанной с инфекцией, и 40-процентным снижением всех причин во время периода химиотерапии [12].

Синдром лизиса опухоли (СЛО) при солидных опухолях возникает очень редко, в отличие от онкогематологических заболеваний [13]. Однако факторами риска развития этого синдрома

являются высокая пролиферативная способность опухолевых клеток, быстрая скорость роста образования, большая опухолевая масса, химиочувствительность опухоли, высокий уровень ЛДГ и мочевой кислоты, гипотония, олигурия [14]. Для снижения вероятности развития этого фатального состояния перед началом лечения необходима оценка факторов риска СЛО и проведение профилактических мер, включающих гидратацию, приём аллопуринола и круглосуточный мониторинг за состоянием пациента [15].

Целью местной терапии неопластических грибковидных язв является уменьшение зловонного запаха, болевого синдрома, кровотечения, контроль над инфекционным процессом и уменьшение отделения экссудата. Рекомендации по лечению в клинической практике широко варьируются. В систематическом обзоре Da Costa Santos и соавт. (2010) собраны исчерпывающие рекомендации по ведению таких пациентов; однако исследованные эффективные подходы отличаются от лечения ран другой этиологии [3].

Комплексный подход к лечению нашей пациентки помог завершить полный объем запланированной предоперационной ХТ и получить выраженный ответ на лечение. После завершения полного объема ХТ удалось выполнить радикальное хирургическое лечение. Несмотря на очень большой объем опухолевой ткани перед началом лечения, по данным послеоперационного гистологического исследования, был получен полный патоморфологический ответ, что свидетельствует о том, что выбранная нами тактика лечения была правильной.

## Заключение

Лечение местно-распространенных злокачественных опухолей молочной железы с неопластическими язвами и некротическим распадом представляет собой сложную задачу для онкологов. Однако сообщая о данном случае, мы хотели бы сказать, что иногда состояния, которые статистически трудно поддаются лечению и имеют неблагоприятный прогноз для жизни пациента, можно успешно лечить, и наш клинический случай подтверждает это. Междисциплинарное взаимодействие и комплексный подход к лечению этой группы пациентов имеет решающее значение для определения оптимальной онкологической тактики, проведения эффективного противоопухолевого лечения и купирования симптомов заболевания, которые выражено ухудшают качество жизни и психоэмоциональное состояние женщин.

### *Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

### *Conflict of interest*

The authors declare no conflict of interest.

*Соблюдение прав пациентов*

Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г.

*Compliance with patient rights*

The patient gave written informed consent to the publication of his data. The study was carried out in accordance with the WMA Helsinki Declaration as amended in 2013.

*Финансирование*

Исследование не имело спонсорской поддержки.

*Funding*

The study was performed without external funding.

*Участие авторов*

Все авторы внесли равнозначный вклад в написание статьи.

*Authors' contributions*

All authors contributed equally to the article.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

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

- Bogusevicius A., Cepulienė D., Sepetauskiene E. The integrated evaluation of the results of oncoplastic surgery for locally advanced breast cancer. *Breast J.* 2014; 20: 53-60.-DOI: <https://doi.org/10.1111/tbj.12222>. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tbj.12222>.
- Alexander S. Malignant fungating wounds: epidemiology, aetiology, presentation and assessment. *J Wound Care.* 2018; 18(7): 273-4, 276-8, 280.-DOI: <https://doi.org/10.12968/jowc.2009.18.7.43110>. URL: <https://www.magonlineibrary.com/doi/abs/10.12968/jowc.2009.18.7.43110>.
- Da Costa Santos C.M., de Mattos Pimenta C.A., Nobre M.R.C. A systematic review of topical treatments to control the odor of malignant fungating wounds. *J Pain Symptom Manage.* 2010; 39: 1065-1076.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.11.319>. URL: [https://www.jpmsjournal.com/article/S0885-3924\(10\)00246-0/fulltext](https://www.jpmsjournal.com/article/S0885-3924(10)00246-0/fulltext).
- Tsichlakidou A., Govina O., Vasilopoulos G., et al. Intervention for symptom management in patients with malignant fungating wounds - a systematic review. *J BUON.* 2019; 24: 1301-1308. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31424694/>.
- Specht J., Gralow J.R. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2009; 19(4): 222-8.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2009.05.001>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1053429609000423?via%3Dihub>.
- Leadbeater M. Assessment and treatment of fungating, malodorous wounds. *Br J Community Nurs.* 2016; 21: 6-10.-DOI: <https://doi.org/10.12968/bjcn.2016.21.Sup3.S6>. URL: <https://www.magonlineibrary.com/doi/abs/10.12968/bjcn.2016.21.Sup3.S6>.
- Tandler S., Stephen-Haynes J. Fungating wounds: management and treatment options. *Br J Nurs.* 2017; 26: 6-14.-DOI: <https://doi.org/10.12968/bjon.2017.26.12.S6>. URL: <https://www.magonlineibrary.com/doi/abs/10.12968/bjon.2017.26.12.S6>.
- Foulkes W.D., Smith I.E., Reis-Filho J.S. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363: 1938-48.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1001389>. URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1001389>.
- Bear H.D., Anderson S., Brown A., et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2003; 21(22): 4165-4174.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.12.005>. URL: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2003.12.005>.
- Sikov W.M., Berry D.A., Perou C.M., et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2015; 33(1): 13-21.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.0572>. URL: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.57.0572>.
- Von Minckwitz G., Schneeweiss A., Loibl S., et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(7): 747-756.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70160-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70160-3). URL: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(14\)70160-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(14)70160-3/fulltext).
- Kuderer N.M., Dale D.C., Crawford J., Lyman G.H. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2007; 25(21): 3158-67.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.8823>. URL: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2006.08.8823>.
- Gemicic C. Tumour lysis syndrome in solid tumours. *Clin Oncol.* 2006; 18(10): 773-80.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2006.09.005>. URL: [https://www.clinicaloncologyonline.net/article/S0936-6555\(06\)00356-6/fulltext](https://www.clinicaloncologyonline.net/article/S0936-6555(06)00356-6/fulltext).
- Bertrand C., Arnold A., Ching-Hon P., et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol.* 2008; 26(16): 2767-78.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.0177>. URL: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2007.15.0177>.
- Mott F.E., Esana A., Chakmakjian C., Herrington J.D. Tumor lysis syndrome in solid tumors. *Support Cancer Ther.* 2005; 2: 188-191. -DOI: <https://doi.org/10.3816/SCT.2005.n.012>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1543291213600582?via%3Dihub>.

Поступила в редакцию 14.07.2023

Прошла рецензирование 13.08.2023

Принята в печать 31.08.2023

Received 14.07.2023

Reviewed 13.08.2023

Accepted for publication 31.08.2023

## Сведения об авторах/ Author Information/ ORCID

Гронская Юлия Александровна / Gronskaia Yulia A. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1060-0806>, SPIN-код: 4803-9492.

Дьяконенко Зоя Васильевна / Dyakonenko Zoya V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-1287-8048>, SPIN-код: 7767-1149.

Мурских Алексей Дмитриевич / Murskikh Alexei D. / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-1825-6196>, SPIN-код: 5837-5887.

Дашян Гарик Альбертович / Dashyan Garik A. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6183-9764>, SPIN-код: 6989-7148.





© Е.В. Гребенкин<sup>1</sup>, Л.М. Кондрашова<sup>1</sup>, М. Untesco<sup>1,2</sup>, А.А. Епишкина<sup>1,3</sup>, К.С. Кешчян<sup>4</sup>

## Аденоплоскоклеточный рак в эпителиальной инклюзионной кисте влагалища — редкий клинический случай

<sup>1</sup>ООО «ЮНИМ», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Больница Телемарк, г. Скиен, Норвегия

<sup>3</sup>Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области, «Одинцовская областная больница», г. Одинцово, Российская Федерация

© E.V. Grebenkin<sup>1</sup>, L.M. Kondrashova<sup>1</sup>, M. Untesco<sup>1,2</sup>, A.A. Epishkina<sup>1,3</sup>, K.S. Keshchyan<sup>4</sup>

## Adenosquamous Carcinoma in the Epithelial Inclusion Cyst of The Vagina — Rare Clinical Case Report

<sup>1</sup>UNIM LLC, Moscow, the Russian Federation

<sup>2</sup>Telemark Hospital, Skien, Norway

<sup>3</sup>National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, the Russian Federation

<sup>4</sup>SBHI MR Odintsovo Regional Hospital, Odintsovo, the Russian Federation

Плоскоклеточный рак является наиболее часто встречающимся злокачественным новообразованием влагалища, составляя от 80 % до 90 % случаев; аденокарцинома встречается до 10 % случаев. В то же время в литературе описаны единичные случаи аденоплоскоклеточного рака данной локализации. Аналогично более изученному аденоплоскоклеточному раку шейки матки, развитие данной опухоли влагалища связывают с онкогенными штаммами вируса папилломы человека. Эпителиальная инклюзионная киста влагалища является крайне редким источником опухолевого роста. В 2012 г. сообщалось о первом в мире зарегистрированном случае обнаружения плоскоклеточного рака в плоскоклеточной инклюзионной кисте влагалища.

**Заключение.** Анализ доступной отечественной и зарубежной литературы позволяет нам констатировать, что представленный нами случай, вероятно, является первым опубликованным случаем аденоплоскоклеточного рака в инклюзионной эпителиальной кисте влагалища.

**Ключевые слова:** аденоплоскоклеточный рак; инклюзионная эпителиальная киста влагалища; рак влагалища

**Для цитирования:** Гребенкин Е.В., Кондрашова Л.М., Untesco М., Епишкина А.А., Кешчян К.С. Аденоплоскоклеточный рак в эпителиальной инклюзионной кисте влагалища — редкий клинический случай. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(1): 119–122.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-119-122

Squamous cell carcinoma is the most common malignant neoplasm of the vagina, accounting for 80 % to 90 % of cases, while adenocarcinoma occurs in up to 10 % of cases. However, there are literature records of isolated cases of adenosquamous carcinoma of this localization. Similar to the more studied adenosquamous carcinoma of the cervix, the development of this vaginal tumor is associated with oncogenic strains of the human papillomavirus. Epithelial inclusion cyst of the vagina is an extremely rare source of tumor growth. In 2012, the world's first case of squamous cell carcinoma in a squamous inclusion cyst of the vagina was reported.

**Conclusion.** Analysis of the available domestic and foreign literature allows us to state that the case we presented is probably the first published case of adenosquamous carcinoma in the inclusion epithelial cyst of the vagina.

**Keywords:** adenosquamous carcinoma; inclusion epithelial cyst of the vagina; carcinoma of the vagina

**For citation:** Grebenkin E.V., Kondrashova L.M., Untesco M., Epishkina A.A., Keshchyan K.S. Adenosquamous carcinoma in the epithelial inclusion cyst of the vagina — a rare clinical case report. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(1): 119–122 (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-119-122

✉ Контакты: Гребенкин Евгений Валерьевич, grebenkin\_urolog@mail.ru

### Введение

Рак влагалища является редкой злокачественной опухолью, составляющей около 2 % случаев злокачественных новообразований органов женской половой системы. В этой группе опухолей плоскоклеточный рак составляет от 80 % до 90 % случаев, а аденокарцинома — от 5 % до 10 % случаев рака влагалища [1]. Аденопло-

скоклеточный рак является крайне редким злокачественным новообразованием влагалища. В доступной литературе описаны единичные случаи аденоплоскоклеточного рака данной локализации. Гистологическое строение опухоли неспецифическое и характеризуется двухфазным строением с наличием злокачественного плоскоклеточного и железистого компонентов. Ввиду редкой встречаемости данной опухоли, на сегодняшний день

отсутствуют рекомендации по ее лечению и дальнейшему наблюдению пациентов. В данной статье представлен уникальный случай возникновения аденоплоскоклеточного рака в инклюзионной эпителиальной кисте влагалища.

### Описание случая

Пациентка X, 50 лет, более тридцати лет назад впервые обратилась с жалобами на объемное пальпируемое образование в области влагалища. При обследовании диагностирована парауретральная киста и произведена ее пункция. В течение этого времени пациентка жалоб не предъявляла. С 2021 г. стала отмечать увеличение кисты в размерах, по поводу чего вновь обратилась за медицинской помощью. При осмотре по передней стенке влагалища на протяжении от свода до входа во влагалище выявлено подслизистое безболезненное образование плотнoэластической консистенции размером 5 × 2 см; слизистая влагалища над образованием не изменена. Результаты лабораторного исследования без особенностей. По данным ультразвукового исследования по передней стенке влагалища определяется кистозное образование диаметром 65 мм с очаговым пристеночным компонентом. Пациентке выполнено иссечение кистозного образования, без технических сложностей. Послеоперационных осложнений не зарегистрировано.

Операционный материал поступил в патоморфологическую лабораторию ООО «ЮНИМ». Образование представлено вскрытой кистой размером 55 × 52 × 16 мм с серыми папиллярными выростами на внутренней поверхности (рис., а).

Выполнена оценка гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином (рис., б–г). Стенка кисты построена фиброзной тканью, внутренняя выстилка которой представлена преимущественно плоским эпителием с обширными очагами плоскоклеточного интраэпителиального поражения тяжелой степени плоскоклеточного рака *in situ* с очагами микроинвазии протяженностью до 1,5 мм, на глубину до 1 мм. Железистый компонент опухоли представлен множественными пристеночными папиллярными опухолевыми структурами с железисто-криброзной архитектурой роста, состоящими из полиморфных опухолевых клеток, с вытянутыми гиперхромными ядрами, зернистой эозинофильной цитоплазмой, повышенной митотической активностью (6 митозов на 1 мм<sup>2</sup>). Уротелиальная выстилка в стенке кисты не выявлена. Края резекции, окрашенные тушью, свободны от опухоли.

С целью уточнения гистологического типа опухоли выполнено иммуногистохимическое исследование (рис., д–и) (табл.).

Таким образом, учитывая близость опухоли к стенке влагалища, морфологическая картина и иммунофенотип образования соответствуют ВПЧ-ассоциированному аденоплоскоклеточному раку на фоне плоскоклеточного интраэпителиального поражения тяжелой степени (HSIL, плоскоклеточный рак *in situ*) в эпителиальной инклюзионной кисте влагалища.

### Обсуждение

Первичный рак влагалища представляет собой редкое злокачественное новообразование, составляющее около 1,4 % случаев рака органов женской половой системы с заболеваемостью 0,04 % и уровнем смертности 0,02 % [2]. В этой группе аденоплоскоклеточный рак влагалища является исключительно редкой злокачественной опухолью [3]. Так, в крупном ретроспективном исследовании J. Yang и соавт. (2020) в период с 1998 по 2018 гг. из 124 пациентов с первичным раком влагалища в 3,2 % случаев (4/124) выявлен аденоплоскоклеточный рак. В другом исследовании, выполненном Н. Nomura и соавт. (2015), из 12 случаев неплюскоклеточного рака влагалища за период с 1990 по 2013 гг. аденоплоскоклеточный рак обнаружен всего у 2 пациентов (17 %) [4].

Известно, что более часто встречающийся и, следовательно, лучше изученный аденоплоскоклеточный рак шейки матки ассоциирован с инфицированием вирусом папилломы человека 16 и 18 типов [5]. Однако, известно, что некоторые случаи аденоплоскоклеточного рака влагалища также связаны с онкогенными штаммами вируса папилломы человека [3, 6].

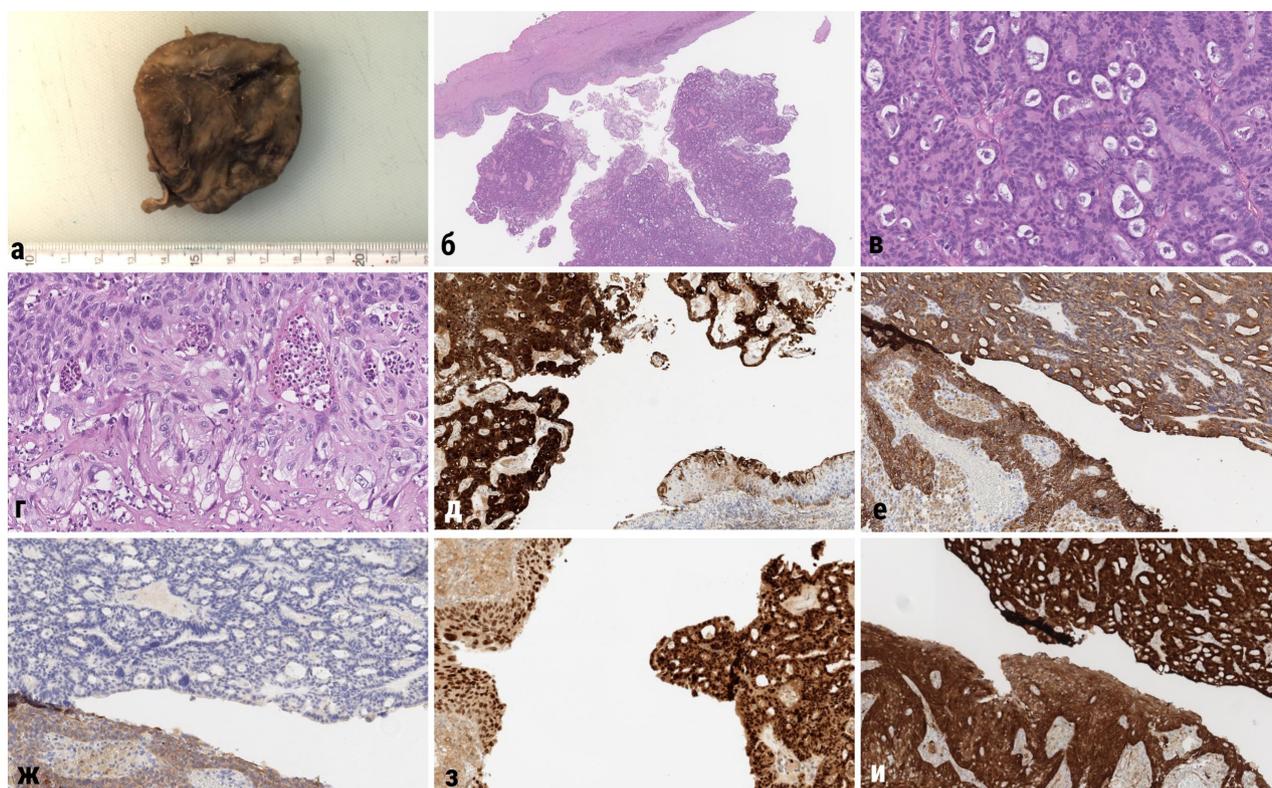
Клинически аденоплоскоклеточный рак влагалища обычно характеризуется безболезненными влагалищными кровотечениями и выделениями [3]. В нашем случае жалобы были обусловлены наличием крупного растущего в размерах и доставляющего дискомфорт образования в области влагалища; жалоб на кровотечения и выделения из влагалища пациентка не предъявляла.

Аденоплоскоклеточный рак, как следует из названия, микроскопически представлен как злокачественным плоскоклеточным, так и железистым компонентом. При этом в опухолях, ассоциированных с вирусом папилломы человека, оба компонента обычно проявляют диффузную иммунореактивность к p16. В плоскоклеточном компоненте, как правило, имеет место экспрессия p63 и p40, а в железистом — CK7, PAX8 и СЕА [3]. В представленном нами случае опухоль характеризуется аналогичным иммунопрофилем с диффузной экспрессией p16 в обоих компонентах.

Интерес данного клинического случая заключается не столько в факте наличия редкого

Результат иммуногистохимического исследования

	Плоскоклеточный компонент	Железистый компонент
CK5/6 (клон D5-16B4, Epitomics)	+ (диффузная цитоплазматическая)	Отсутствует
CK7 (клон RN7, Leica)	+ (диффузная цитоплазматическая)	+ (диффузная цитоплазматическая)
CK20 (клон Ks20.8, Leica)	Отсутствует	Отсутствует
P63 (клон 7JUL, Roshe)	+ (диффузная ядерная)	Отсутствует
P16 (клон E6H4, Roshe)	+ (диффузная ядерно-цитоплазматическая)	+ (диффузная ядерно-цитоплазматическая)
GATA-3 (L50-823, Cell Marque)	Отсутствует	Отсутствует
PAX-8 (клон polyclonal, Cell Marque)	+ (очаговая ядерная)	+ (диффузная ядерная)
PSA (клон ER-PR8, Cell Marque)	Отсутствует	Отсутствует
CD117 (клон EP10, BIOCARE)	Отсутствует	Отсутствует
CEA (клон II-7, Leica)	+ (очаговая мембранно-цитоплазматическая)	+ (диффузная мембранно-цитоплазматическая)
P53 (клон DO-07, Leica)	+ (неравномерная ядерная – «дикий тип»)	+ (неравномерная ядерная – «дикий тип»)
Estrogen receptor (клон SP1, Roshe)	Отсутствует	Отсутствует
Progesteron receptor (клон 16, Roshe)	Отсутствует	Отсутствует
WT1 (клон WT49, Leica)	Отсутствует	Отсутствует
S100 (клон polyclonal, Roshe)	+ (ядерно-цитоплазматическая в единичных клетках)	+ (ядерно-цитоплазматическая в единичных клетках)
CD10 (клон 56C6, Leica)	Отсутствует	Отсутствует



Результат гистологического исследования: а — кистозное образование (макропрепарат); б — опухоль, окраска Н&Е, обзорный снимок (Ув. 40); в — железистый компонент опухоли, окраска Н&Е (Ув. 400); г — плоскоклеточный компонент опухоли, окраска Н&Е (Ув. 400); д — мембранно-цитоплазматическое окрашивание CEA в обоих компонентах опухоли (Ув. 200); е — цитоплазматическое окрашивание CK7 в обоих компонентах опухоли (Ув. 200); ж — цитоплазматическое окрашивание CK5/6 в плоскоклеточном компоненте опухоли (Ув. 200); з — ядерное окрашивание PAX-8 в обоих компонентах опухоли (Ув. 200); и — ядерно-цитоплазматическое окрашивание p16 в обоих компонентах опухоли (Ув. 200)

аденоплоскоклеточного рака во влагалище, сколько в источнике опухолевого роста, в качестве которого выступила эпителиальная инклюзионная киста влагалища. Ранее K. Němejsová и соавт. (2012) сообщили о впервые опублико-

ванном случае возникновения плоскоклеточного рака в плоскоклеточной инклюзионной кисте влагалища [7]. Анализ доступной отечественной и зарубежной литературы позволяет нам констатировать, что представленный нами случай,

вероятно, является первым опубликованным случаем аденоплоскоклеточного рака в инклюзивной эпителиальной кисте влагалища.

Учитывая редкость встречаемости первичного рака влагалища, отсутствуют надежные рекомендации по лечению первичной опухоли, наблюдению и лечению после рецидива [8]. Это единственный вид рака органов женской половой системы, для которого нет клинических практических рекомендаций Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network) [9]. Аденоплоскоклеточный рак отличается агрессивным клиническим течением, может давать отдаленные метастазы и в целом характеризуется неблагоприятным прогнозом [3].

### Заключение

Представлен уникальный случай возникновения аденоплоскоклеточного рака в инклюзивной эпителиальной кисте влагалища. Ввиду отсутствия в имеющихся руководствах четких рекомендаций по лечению и ведению пациентов с аденоплоскоклеточным раком влагалища, важно обмениваться опытом его обнаружения и лечения.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г.

#### Compliance with patient rights

The patient gave written informed consent to the publication of his data. The study was carried out in accordance with the WMA Helsinki Declaration as amended in 2013.

#### Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

#### Funding

The study was performed without external funding.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее

изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

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. Eifel PJ, Klopp AH, Berek JS, et al. Cancer of the cervix, vagina, and vulva. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, et al. Eds: DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. Wolters Kluwer. 2019;(11):1171-210.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21492>.
3. Female Genital Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 4. WHO Classification of Tumours Editorial Board. 2020. Available from: <https://publications.iarc.fr/592>.
4. Nomura H, Matoda M, Okamoto S, et al. Clinical characteristics of non-squamous cell carcinoma of the vagina. Int J Gynecol Cancer. 2015;25(2):320-4. <http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000000351>.
5. Stolnicu S, Hoang L, Hanco-Bauer O, et al. Cervical adenosquamous carcinoma: detailed analysis of morphology, immunohistochemical profile, and clinical outcomes in 59 cases. Mod Pathol. 2019;32(2):269-279. <http://dx.doi.org/10.1038/s41379-018-0123-6>.
6. Alemany L, Saunier M, Tinoco L, et al. Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: a worldwide study in 597 samples. Eur J Cancer. 2014;50(16):2846-54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2014.07.018>.
7. Němejcová K, Dundr P, Povýšil C, et al. Primary vaginal squamous cell carcinoma arising in a squamous inclusion cyst: Case report. Cesk Patol. 2012;48(3):153-5.
8. Adams TS, Cuello MA. Cancer of the vagina. Int J Gynaecol Obstet. 2018;143(Suppl 2):14-21. <http://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12610>.
9. Yang J, Delara R, Magrina J, et al. Management and outcomes of primary vaginal Cancer. Gynecol Oncol. 2020;159(2):456-463. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.08.036>.

Поступила в редакцию 13.06.2023

Прошла рецензирование 07.07.2023

Принята в печать 31.08.2023

Received 13.06.2023

Reviewed 07.07.2023

Accepted for publication 31.08.2023

### Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Гребенкин Евгений Валерьевич / Grebenkin Evgeny V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4990-6722>, SPIN-код: 6798-3427.

Кондрашова Любовь Михайловна / Kondrashova Lyubov M. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4497-677X>, SPIN-код: 7540-3310.

Untesco Maxim, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-7818-1656>.

Епишкина Анна Алексеевна / Epishkina Anna A. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7824-7949>, SPIN-код: 6177-8262.

Кещьян Карен Суменович / Keshchyan Karen S. / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-3858-2717>, SPIN-код: 2976-6470.





© О.В. Альпидовская

## Случай плоскоклеточного ороговевающего рака легкого с канцероматозом миокарда

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Российская Федерация

© O.V. Alpidovskaya

## A Case of Keratinizing Squamous Cell Carcinoma of the Lung with Myocardial Carcinomatosis

Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, the Russian Federation

**Введение.** Рак лёгкого является распространённым злокачественным новообразованием и занимает первое место в структуре онкологической смертности. Длительное отсутствие клинических признаков приводит к поздней обращаемости за медицинской помощью. В связи с актуальностью проблемы, представляется случай плоскоклеточного ороговевающего рака легкого с канцероматозом миокарда.

**Описание случая.** Больной 65 лет, умерший в домашних условиях, доставлен на патологоанатомическое вскрытие. При секционном исследовании в нижнедолевом бронхе правого легкого имелся участок с муфтообразным перибронхиальным ростом опухоли. При гистологическом исследовании выявлялись опухолевые участки с нечетким послойным расположением клеток. В зоне инвазии отмечались ороговевающие элементы с пикноморфным ядром и обильной ацидофильной цитоплазмой. В миокарде выявлялись скопления атипичных клеток. В полости правого предсердия отмечался пристеночный опухолевый тромб. Гистологически в сердце отмечались признаки острой сердечно-сосудистой недостаточности и тампонада сердца.

**Заключение.** Выявленный рак нижнедолевого бронха правого легкого (гистологический вариант: плоскоклеточный ороговевающий рак низкой степени дифференцировки) характеризовался отсутствием характерных метастазов в лимфатические узлы. Отмечался канцероматоз миокарда.

**Ключевые слова:** рак легкого; плоскоклеточный ороговевающий; метастазы; миокард

**Для цитирования:** Альпидовская О.В. Случай плоскоклеточного ороговевающего рака легкого с канцероматозом миокарда. *Вопросы онкологии.* 2024;70(1):123–126. -DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-123-126

**Introduction.** Lung cancer is a common malignant neoplasm and it holds the top positions among the deadliest cancers. A prolonged absence of clinical symptoms results in a delay in seeking medical assistance. Given the pertinence of this issue, we present a case involving keratinizing squamous cell carcinoma of the lung with myocardial carcinomatosis.

**Case description.** A 65-year-old patient, who passed away at home, was brought in for a pathoanatomical autopsy. During the autopsy, a region with a cuff-like peribronchial tumor growth was found in the lower lobe bronchus of the right lung. Histological examination revealed tumor areas with indistinct stratification of cells. Keratinizing elements with pyknotic nuclei and abundant acidophilic cytoplasm were noted in the invasion zone. Clusters of atypical cells were found in the myocardium. An parietal tumor thrombus was noted in the right atrium. Histologically, there were signs of acute cardiovascular failure and cardiac tamponade.

**Conclusion.** The identified lung cancer in the lower lobe bronchus of the right lung (histological variant: poorly differentiated keratinizing squamous cell carcinoma) was characterized by the absence of characteristic metastases to lymph nodes. Myocardial carcinomatosis was observed.

**Keywords:** lung cancer; keratinizing squamous cell; metastases; myocardium

**For citation:** Alpidovskaya OV. A case of keratinizing squamous cell carcinoma of the lung with myocardial carcinomatosis. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024;70(1):123–126 (In Rus). -DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-123-126

Проблема рака легких во всех экономически развитых странах является одной из важнейших и сложных в современной онкологии [1]. Из числа мужчин и женщин, заболевших злокачественными новообразованиями, от рака легкого умирает каждый третий мужчина и каждая шестая женщина [1, 2, 3]. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, одним из вариантов эпителиальных опухолей

легких является плоскоклеточный рак, который имеет разные степени дифференцировки [1, 2, 3]. Метастазы в сердце обнаруживают в 6–20 % случаев аутопсий пациентов со злокачественными новообразованиями. Вторичное поражение сердца наиболее часто наблюдается при гематогенном метастазировании, непосредственном распространении или прорастании из верхней или нижней полой вены. Чаще всего метастазы

располагаются в перикарде (64–69 % от всех зарегистрированных случаев сердечных метастазов), затем в эпикарде (25–34 %) и миокарде (29–32 %) и реже всего в эндокарде (3–5 %) [4–5]. В связи с актуальностью проблемы, представляется случай плоскоклеточного ороговевающего рака легкого с канцероматозом миокарда.

### Материал и методы

Применена стандартная методика патологоанатомического вскрытия. Для обработки гистологических срезов аутопсийного материала использовали окраску гематоксилин-эозин, иммуногистохимическое исследование.

### Описание случая

Больной Н., 65 лет, проживал один, умерший в домашних условиях, не проходил диагностику и лечение в онкодиспансере. За медицинской помощью не обращался. Труп был направлен на патологоанатомическое вскрытие — труп мужчины, правильного телосложения, пониженного питания. Признаков насильственной смерти

не выявлено. Глаза прикрыты веками, глазные яблоки размягчены. Трупное окоченение во всех группах мышц выражено отчетливо. Подкожный жировой слой в области груди толщиной 1,2 см, передней стенки живота — 1,6 см.

Исследование органов дыхания: в плевральных полостях по 240 мл розовой прозрачной жидкости. Легкие массой: справа — 970,0 гр, слева — 920,0 гр, с участками неравномерного уплотнения, тяжелые, безвоздушные. На разрезах красного цвета с поверхности разрезов стекает жидкая кровь. Над поверхностью разрезов выступают бронхо-сосудистые элементы, легкие режутся с хрустом. В нижнедолевой бронхе правого легкого имеется участок разрастания серой ткани размерами до  $4 \times 3 \times 2$  см с нечеткими краями, с муфтообразным перибронхиальным ростом опухоли, легочная ткань вокруг опухоли уплотнена. В просвете легочных сосудов — темная жидкая кровь и сгустки, тромботические массы в диаметре от 0,2 до 0,5 см, длиной до 3 см. При гистологическом исследовании в опухолевом очаге определяются светлые полигональные клетки значительных размеров, напоминающие эпителиоциты

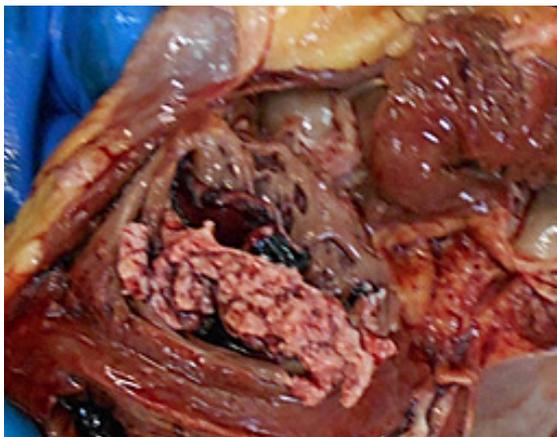


Рис. 1. Макропрепарат опухолевой ткани в сердце

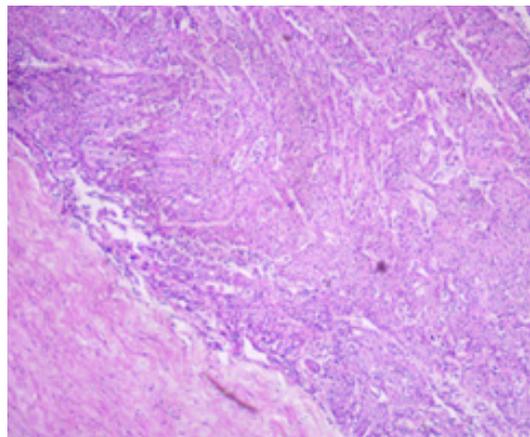


Рис. 2. Инвазия атипичных клеток в миокарде. Окраска гематоксилином и эозином, Ув. 100

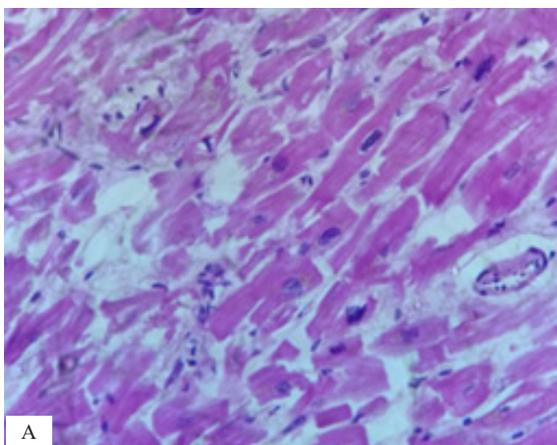


Рис. 3. Микроскопическая картина: а — фрагментации кардиомиоцитов с интерстициальным отеком, Ув. 900; б — фрагментации участков крововизлияний. Окраска гематоксилином и эозином, Ув. 400

шиповатого слоя кожи. Представленные клетки характеризуются ацидофильной цитоплазмой и округлыми ядрами с выраженными ядрышками. Определяются атипичные митозы. Опухолевые фокусы характеризуются нечетким послойным расположением клеток, при этом периферические отделы представлены более мелкими темными клетками с отчетливой полярной ориентацией. В периферических отделах опухоли и в зоне инвазии отмечаются отдельные ороговевающие элементы с небольшим пикноморфным ядром и обильной ацидофильной цитоплазмой. Характерно формирование концентрических напластований шиповатых клеток, уплощающихся к центру, с нарастающими признаками ороговения — роговых жемчужин. ИГХ-маркеры плоскоклеточного рака — позитивная реакция на p40, p63, CK5/6. Лимфатические узлы бифуркации трахеи, перибронхиальные — обычных размеров до 1 × 0,8 × 0,6 см, на разрезах сочные, однородные.

Отмечается скопление жидкости между листками перикарда. Миокард с наличием множества белесоватых очагов в диаметре, составляющих от 0,3 до 0,6 см. Эндокард — блестящий, гладкий, местами хорды интимно спаяны между собой. В полости правого предсердия отмечается наличие пристеночного опухолевого тромба сероватого цвета, ячеистого строения, прикрепленного к стенкам предсердия (рис. 1).

При гистологическом исследовании опухолевой ткани в сердце картина соответствует строению в легких (рис. 2).

Состояние кардиомиоцитов: мышечные волокна теряют поперечную исчерченность, отмечается фрагментация кардиомиоцитов, внутриклеточный отек (рис. 3, а). Отмечается перикардальное скопление крови (рис. 3, б).

На основании гистологического исследования выставляется патологоанатомический диагноз: основное заболевание — рак нижнедолевого бронха правого легкого (гистологический вариант — плоскоклеточный ороговевающий рак низкой степени дифференцировки), канцероматоз миокарда. T3N0M1. Осложнения основного заболевания: опухолевый тромб в полости сердца. Тромботические массы в мелких ветвях легочной артерии. Тампонада сердца. Острая сердечно-сосудистая недостаточность.

### Обсуждение

Рак лёгкого — гетерогенное заболевание, включает разные гистологические подтипы, отличающиеся по патологическим, генетическим и клиническим параметрам [4, 5]. Злокачественные новообразования возникают при появлении клеточных клонов с неограниченным

пролиферативным потенциалом, способным в ходе роста выходить за пределы своей ткани и способствовать активации инвазии и метастазированию [5, 6, 7, 8]. По литературным данным, метастатические поражения сердца отмечаются у 0,3–10,9 % всех онкологических пациентов. Частота метастазирования также зависит от локализации опухоли [9, 10]. При раке молочной железы метастазы в сердце наблюдались в 21 %, раке пищевода — 23 %, саркомах различной локализации — 26 %, раке легкого — 28 %, раке щитовидной железы — 30 %.

Описываемый случай имеет особый интерес для практикующих врачей вследствие того, что выявленный рак нижнедолевого бронха правого легкого (гистологический вариант: плоскоклеточный ороговевающий рак низкой степени дифференцировки) характеризовался отсутствием характерных метастазов в лимфатические узлы. Развился канцероматоз миокарда. Можно предположить, что данное метастазирование возникло вследствие агрессивного течения процесса. В связи с этим описанные изменения при опухолевой неоплазии необходимы при определении прогноза и понимания течения опухолевого процесса.

Таким образом, на основании описываемого случая показано, что при плоскоклеточном раке легкого возможно вторичное метастатическое поражение миокарда без лимфогенных метастазов.

#### *Конфликт интересов*

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

#### *Conflict of interest*

The authors declare no conflict of interest.

#### *Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики*

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Получено информированное согласие на публикацию данных. *Compliance with patient rights and principles of bioethics*  
The study was carried out in accordance with the WMA Helsinki Declaration as amended in 2013. Informed consent for publication of data was obtained from all individual participants.

#### *Финансирование*

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### *Funding*

The study was performed without external funding.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

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

1. Проскурня С.А., Совгира С.Н., Филенко Б.Н., Ройко Н.В. Особенности пролиферативной активности высоко- и низкодифференцированного плоскоклеточного рака легкого. СМБ. 2017;3(61) [Proskurnya SA, Sovhyria SM, Filenko BN, Royko NV. Features of the proliferative activity of well differentiated and poorly differentiated squamous cell lung cancer. *World of Medicine and Biology*. 2017;3(61) (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.26724/2079-8334-2017-3-61-59-63>.
2. Филенко Б.Н., Ройко Н.В., Проскурня С.А. Клинико-морфологические прогностические критерии высокодифференцированного плоскоклеточного рака легкого центральной локализации. Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник української медичної стоматологічної академії. 2017;2(58) [Filenko BN, Royko NV, Proskurnya SA. Clinical and morphological prognostic criteria for highly differentiated central lung squamous cell carcinoma. *Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 2017;2(58) (In Russ.)]. [cited 2023 May 5] Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-morfologicheskie-prognosticheskie-kriterii-vysokodifferentsirovannogo-ploskokletochnogo-raka-legkogo-tsentralnoy>.
3. Stellman SD, Takezaki T, Wang L, et al. Smoking and lung cancer risk in American and Japanese men: an international case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10(11):1193-9.
4. Goldberg AD, Blankstein R, Padera RF. Tumors metastatic to the heart. *Circulation*. 2013;128(16):1790-4. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000790>.
5. Конради Ю.В., Рыжкова Д.В. Лучевая диагностика опухолей сердца. Трансляционная медицина. 2015;2(4):28-40 [Konradi YV, Ryzhkova DV. Cardiac tumors imaging. *Translational Medicine*. 2015;2(4):28-40 (In Russ.)].
6. Исаев Г.О., Миронова О.Ю., Юдакова М.Е., и др. Метастатическое поражение правого предсердия почечно-клеточной карциномой. *Терапевтический архив*. 2019;91(9):124-128 [Isaev GO, Mironova OY, Yudakova ME, et al. Metastatic lesion of the right atrium with renal cell carcinoma. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(9):124-8 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.26442/00403660.2019.09.000218>.
7. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. Санкт-Петербург: Издательский дом СПбМАПО. 2007;213 [Imyanitov EN, Hanson KP. *Molecular oncology: clinical aspects*. St. Petersburg: SPbMAPO Publishing House. 2007;213 (In Russ.)].
8. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
9. Сакович В.А., Гринштейн Ю.И., Дробот Д.Б., Вершинин И.Н. Клинико-морфологическая характеристика вторичного метастатического поражения сердца и перикарда. Сибирское медицинское обозрение. 2004;2-3 [Sakovich VA, Grinshtein YuI, Drobot DB, Vershinin IN. Clinical and morphological characteristics of secondary metastatic lesions of the heart and pericardium. *Siberian Medical Review*. 2004;2-3 (In Russ.)]. [cited 2023 May 5] Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-morfologicheskaya-harakteristika-vtorichnogo-metastaticheskogo-porazheniya-serdtsa-i-perikarda>.
10. Воробьева О.В. Клинический случай аденокарциномы легкого с генерализованными метастазами во внутренние органы. Современная онкология. 2021;23(3):525-528 [Vorobeva OV. Clinical and morphological case of lung cancer with generalized metastases to the internal organs. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(3):525-8 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.26442/18151434.2021.3.200856>.

Поступила в редакцию 10.05.2023

Прошла рецензирование 12.07.2023

Принята в печать 31.08.2023

Received 10.05.2023

Reviewed 12.07.2023

Accepted for publication 31.08.2023

## Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Альпидовская Ольга Васильевна / Alpidovskaya Olga V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3259-3691>; SPIN-код: 5084-1379.





© Л.И. Мамадалиева<sup>1</sup>, Е.А. Иванова<sup>2,3</sup>, А.Х. Нурғалиева<sup>4</sup>,  
 Э.К. Хуснутдинова<sup>2,3</sup>, М.А. Бермишева<sup>2,3</sup>

## Мутация сайта сплайсинга с.290+1G>A в гене *STK11* в семье с синдромом Пейтца-Егерса

<sup>1</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Башкортостан Чишминская центральная районная больница, Республика Башкортостан, Российская Федерация

<sup>2</sup>Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, г. Уфа, Российская Федерация

<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>4</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный университет», г. Уфа, Российская Федерация

© L.I. Mamadalieva<sup>1</sup>, E.A. Ivanova<sup>2,3</sup>, A.Kh. Nurgalieva<sup>4</sup>, E.K. Khusnutdinova<sup>2</sup>,  
 M.A. Bermisheva<sup>2,3</sup>

## c.290+1G>A Mutation of the *STK11* Gene Concerning Splicing Site in a Family with Peutz-Jeghers Syndrome

<sup>1</sup>Central District Hospital, Chishmy, the Russian Federation

<sup>2</sup>Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, the Russian Federation

<sup>3</sup>Saint Petersburg State University, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>4</sup>Bashkir State University, Ufa, the Russian Federation

Синдром Пейтца-Егерса — редкое наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, которое обусловлено наличием патогенного варианта в гене *STK11* (Serine-Threonine Kinase 11). Проведен молекулярно-генетический анализ, анализ родословной и клинических характеристик пациента с СПЕ. У 25-летней пациентки с клиническими признаками СПЕ выявлена замена с.290+1G>A в гетерозиготном состоянии, которая затрагивает донорский сайт сплайсинга в 1 интроне гена *STK11*. Данный вариант определен у других членов семьи, у которых обнаружены полипы в кишечнике и пятна на коже и слизистой рта. У папы, бабушки, тети пробанда были диагностированы онкологические заболевания, включая рак тонкой кишки, рак легких, рак шейки матки.

**Ключевые слова:** Синдром Пейтца-Егерса; наследственный полипоз желудочно-кишечного тракта; ген *STK11*; патогенный вариант

**Для цитирования:** Мамадалиева Л.И., Иванова Е.А., Нурғалиева А.Х., Хуснутдинова Э.К., Бермишева М.А. Мутация сайта сплайсинга с.290+1G>A в гене *STK11* в семье с синдромом Пейтца-Егерса. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(1): 127–131.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-127-131

Peutz-Jeghers syndrome (PJS) is a rare autosomal dominant inherited disease caused by mutations in the Serine-Threonine Kinase 11 (*STK11*) gene. We performed genetic molecular testing, analysis of a pedigree and clinical features of the PJS proband. A heterozygous splice site c.290+1G>A mutation in *STK11* gene was found in the 25-year-old patient with clinical manifestations of PJS. Other family members with gastrointestinal polyps, skin oral mucosa hyperpigmentation have been identified as mutation carriers. Father, grandmother, and aunt of the proband were diagnosed with cancer, including small intestine, lung, and cervical cancer.

**Keywords:** Peutz-Jeghers syndrome; gastrointestinal polyps; *STK11* gene; pathogenic variant

**For citation:** Mamadalieva L.I., Ivanova E.A., Nurgalieva A.Kh., Khusnutdinova E.K., Bermisheva M.A. c.290+1G>A mutation of the *STK11* gene concerning splicing site in a family with Peutz-Jeghers syndrome. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(1): 127–131. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-127-131

✉ Контакты: Бермишева Марина Алексеевна, marina\_berm@mail.ru

Синдром Пейтца-Егерса (СПЕ) — заболевание (ОМIM #175200), которое передается по аутосомно-доминантному типу наследования, характеризуется развитием гамартомных полипов преимущественно в желудочно-кишечном

тракте, наличием кожно-слизистой пигментации и высоким риском развития различных новообразований. Инвагинация тонкой кишки является наиболее опасным для жизни проявлением [1]. Относительный риск смерти от рака желудочно-

кишечного тракта в 13 раз выше, а риск любого другого злокачественного новообразования (особенно рака репродуктивных органов, молочной железы, легких) в 9 раз выше, чем в общей популяции [2]. Рак поджелудочной железы является третьей наиболее распространенной опухолью, поражающей пациентов с СПЕ с пожизненным риском 11–55 %. По разным оценкам заболеваемость составляет приблизительно 1 случай на 50 000–200 000 новорожденных. Около 55 % пациентов имеют семейный анамнез [3]. Мужчины и женщины болеют одинаково часто. Не выявлено расовых или этнических различий в заболеваемости. Примерно у 95 % пациентов с данным синдромом уже с детства имеется пигментация кожи вокруг рта и слизистой оболочки щек, что помогает в установлении правильного диагноза [4]. У пациентов с СПЕ полипы обнаруживаются по всему желудочно-кишечному тракту. Некоторые полипы склонны к регрессу. Обычно в возрасте от 6 до 18 лет у большинства пациентов появляются симптомы непроходимости вследствие инвагинации тонкой кишки, и большинство пациентов до подтверждения данного синдрома подвергаются хирургическому вмешательству. Данное заболевание требует особого внимания, т. к. пациенты с СПЕ имеют высокий риск развития опухолей различной локализации, которые часто возникают в возрасте от 15 до 64 лет [5].

### Молекулярно-генетические аспекты

Возникновение СПЕ связано с генетическими нарушениями в гене *STK11* (альтернативное название *LKB1*), локализованного на коротком плече 19 хромосомы (19p13.3), кодирующего серин-треониновую протеинкиназу. *STK11* признан важным геном-супрессором опухоли с широким спектром метаболических функций. Протеинкиназа регулирует ориентировку клеток в пределах ткани за счет влияния на клеточную полярность и участия в межмембранных белковых взаимодействиях, ингибирует пролиферацию клеток и клеточный рост в фазе G1, взаимодействуя с белком p53, инициирует процессы апоптоза. Благодаря вышеперечисленным механизмам, *STK11* контролирует опухолевый рост, особенно в желудочно-кишечном тракте, поджелудочной железе, а также в гонадах, молочной железе и шейке матки. Потеря ее функциональной активности сопровождается ускорением роста и бесконтрольным делением клеток, что приводит к формированию полипов в ЖКТ. Опухолевые клетки с инактивацией или потерей *STK11* будут особенно уязвимы к состоянию энергетического стресса, т. к. они не могут активировать киназу аденозинмонофосфат-активированного протеина

(АМФ). *STK11* также негативно регулирует сигнальный путь рапамицина (mTOR) у млекопитающих через его субстрат AMPK, а потеря *STK11* приводит к aberrантной активации mTOR в различных тканях. Полипы кишечника при синдроме Пейтца-Егерса усиливают передачу сигналов mTORC1, подтверждая идею о том, что потеря *STK11* приводит к активации mTOR [6].

Структура гена включает десять экзонов, девять из которых транслируются. Мутация даже одного аллеля гена приводит к синтезу функционально неполноценного белка-фермента. Большинство обнаруженных патогенных вариантов в гене представляют нонсенс-мутации, мутации сайта сплайсинга, небольшие инсерции и делеции, протяженные делеции одного или нескольких экзонов. Частота обнаружения патогенных вариантов в гене *STK11* в разных выборках больных с СПЕ варьирует. Более крупные делеции составляют значительную долю генетических нарушений, приводящих к заболеванию [1]. Патогенные варианты в гене *STK11* имеют высокую пенетрантность (100 %).

В систематическом обзоре, включающем двадцать исследований с участием 1 644 пациентов с СПЕ у 349 диагностировали рак [5]. Средний возраст пациентов, у которых выявили злокачественные новообразования, составил 42 года. В работе Hearle и соавт., включившей данные для 419 пациентов с СПЕ из Европы, Австралии, США у 85 пациентов было диагностировано 96 злокачественных новообразований. Риск развития рака увеличивается с возрастом, и если в 20 лет он составляет около 2 %, то к 70 годам достигает 85 %. Риск развития рака молочной железы, наиболее частого онкологического заболевания у женщин, — 8 % в 40 лет и 31 % — в 60 лет [7].

### Описание случая

Девушка, 1997 г. рождения, обратилась в лабораторию молекулярной генетики человека с целью уточнения этиологии заболевания. Анамнез показал, что в четыре года она перенесла лапаротомическое вмешательство по поводу тонкокишечной инвагинации. Данная инвагинация тонкой кишки была единичным эпизодом. В 18 лет эндоскопически были удалены единичные полипы из толстой кишки и желудка. В 2019 г. была произведена капсульная эндоскопия желудка и тонкого кишечника и получено заключение: на слизистой желудка определяются полиповидные образования различной формы и величины. Складки слизистой проксимальной части тонкой кишки гипертрофированные, «сочные». Также в проксимальных отделах тонкой кишки определяются локально расположенные полиповидные

образования с эрозированной поверхностью различной формы и величины. Дистальные отделы тонкой кишки локально с мелкобугристым рельефом. Разделение на тощую и подвздошную кишку носит условный характер, т. к. пациентке в детском возрасте выполнена резекция части тонкой кишки. В результате гистологического исследования полипа после двухбаллонной энтероскопии тонкой кишки в 2019 г. было сделано заключение: полип Пейтца-Егерса. Также у пациентки наблюдается выраженная меланиновая пигментация на нижней губе.

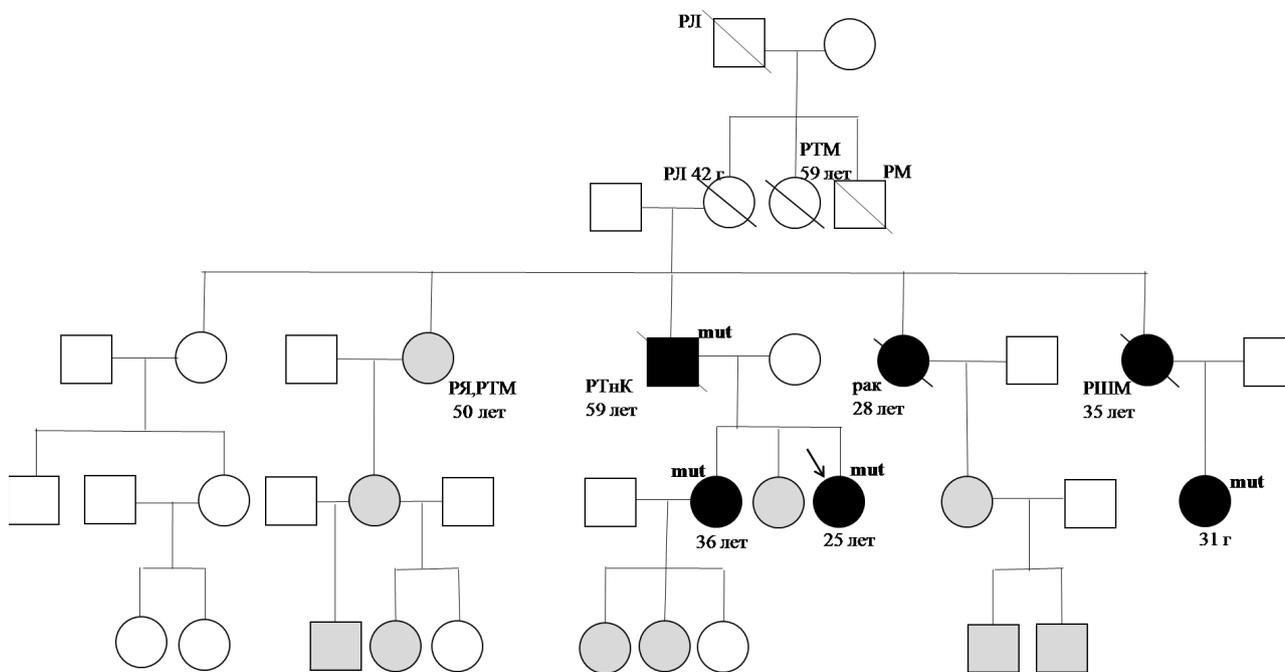
Тщательный опрос пробанда позволил выявить отягощенный семейный онкологический анамнез. Отец пациентки, 1961 г. рождения, с пигментацией нижней губы, в 17 лет перенес лапаротомию по поводу тонкокишечной непроходимости. На протяжении жизни он периодически проводил эндоскопическое удаление полипов желудка и толстой кишки. В 2018 г. было выявлено метастатическое поражение печени, источником которого явилась нейроэндокринная опухоль двенадцатиперстной кишки. Согласно гистологическим исследованиям опухоли (2018 г.), определена ворсинчатая аденома двенадцатиперстной кишки с умеренными очагами дисплазии, в которой обнаружена нейроэндокринная карцинома с типичной нейроэндокринной морфологией и с индексом пролиферации 70 %.

Семейный анамнез показал, что прадед и бабушка по отцовской линии умерли от рака легкого в возрасте 40–42 года (рисунок).

Стрелкой указан пробанд, mut — выявлен патогенный вариант (мутация); РЛ — рак лег-

кого; РЯ — рак яичника; РТМ — рак тела матки; РТнК — рак тонкой кишки; РШМ — рак шейки матки; РМ — рак мозга; фигуры черного цвета — пациент с синдромом Пейтца-Егерса; фигуры зачеркнутые — умершие от онкологического заболевания, с указанием возраста смерти; фигуры серого цвета — проведена ДНК-диагностика, мутантный аллель не выявлен

Установлено, что старшая сестра бабушки по линии отца умерла в возрасте 59 лет от рака матки, ее брат умер от рака желудка, а его дочь — от рака мозга. Со стороны дедушки пробанда в семье встречается рак яичников. У отца пробанда в 2017–2018 гг. была выявлена нейроэндокринная опухоль двенадцатиперстной кишки. Одна из сестер отца пробанда умерла в 28 лет от онкологического заболевания неизвестного гистогенеза. Выяснено, что она также была оперирована в 7 лет по поводу тонкокишечной непроходимости. Его младшая сестра умерла от рака шейки матки в возрасте 35 лет. Одна из сестер отца пробанда жива, у нее диагностированы рак яичников и рак тела матки в возрасте 50 лет. У других членов семьи пробанда наблюдаются полипы желудочно-кишечного тракта и репродуктивной системы. Кроме полипоза ЖКТ у женщин выявлены нарушения работы нейроэндокринной системы, что проявляется в сбое менструального цикла. У женщин данной семьи часто встречаются такие диагнозы: киста яичника, синдром поликистозных яичников, мультифолликулярные яичники, мастопатия молочной железы.



Родословная семьи пациента с синдромом Пейтца-Егерса

## Молекулярно-генетические исследования

ДНК-диагностика проведена у 16 членов семьи, согласившихся на проведение молекулярно-генетического анализа. У пробанда с клиническими признаками СПЕ и трех членов семьи был выявлен патогенный вариант NM\_000455.5:c.290+1G>A в гене *STK11* в гетерозиготном состоянии. Это изменение последовательности затрагивает донорский сайт сплайсинга в интроне 1 гена *STK11*.

Данный вариант rs1131690950 представлен в базе ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) как патогенный и является очень редким, так частота аллеля А составляет 0.000007 (1 /140272), по данным GnomAD. Вариант с.290+1G>A в гене *STK11* впервые был описан в работе Olschwang с соавт. в семьях с СПЕ [8], он выявлен у пациентов разного происхождения, проживающих в различных географических регионах [8, 9]. В одной из последних работ российских исследователей, включающей 30 пациентов из 20 семей, вариант с.290+1G>A в гене *STK11* не выявлен [10].

Таким образом, результаты ДНК-диагностики подтвердили у пробанда диагноз синдрома Пейтца-Егерса, установленный ранее по фенотипическим признакам и клиническим данным.

Подводя итог, следует отметить, что синдром Пейтца-Егерса требует более пристального внимания специалистов в нашем регионе, поскольку мы наблюдаем, что мутации в гене *STK11* встречаются у пациентов с разными онкологическими заболеваниями. Лицам с подозрением на синдром Пейтца-Егерса следует предлагать генетическое консультирование и генетическое тестирование. Если у человека с синдромом Пейтца-Егерса обнаруживается вариант, вызывающий заболевание, родственники из группы риска могут быть проверены на этот вариант в контексте генетического консультирования. Индивидуальное наблюдение должно быть предложено всем носителям патогенного варианта, чтобы контролировать риски инвагинации кишечника и злокачественных новообразований. Также отметим, что существует необходимость в своевременной диспансеризации пациентов с наследственными опухолевыми синдромами, поскольку такие мероприятия способствуют улучшению качества жизни пациентов и увеличению ее продолжительности.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Работа одобрена Локальным этическим комитетом ИБГ УФИЦ РАН (протокол № 18 от 25.11.2021). Все инди-

виды подписали информированное согласие на участие в исследовании.

### Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was approved by the Local Ethical Committee of Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences (Protocol No. 18 dated 25.11.2021). All patients gave written informed consent to participate in the study.

### Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки РФ (№ 122041400169-2), при поддержке СПбГУ (грант 94034528) Программы развития биоресурсных коллекций № 007-030164/2, а также с использованием оборудования ЦКП «Биомика» и УНУ «КОДИНК».

### Funding

The work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of Russia (№122041400169-2), with financial support from the SPbU (grant 94034528) Bioresource Collections Development Programme №007-030164/2, and with the use of equipment of the Center for Collective Use «Biomika» and Unique Scientific Installation «KODINK».

### Участие авторов

Мамадалиева Л.И. — сбор биологического материала, работа с пациентами, анализ родословной, проведение экспериментальных исследований, работа с рукописью; Бермишева М.А. — разработка дизайна исследования, проведение экспериментальных исследований, обработка полученных результатов, анализ научной литературы по теме статьи, работа с рукописью;

Иванова Е.А., Нурғалиева А.Х. — проведение экспериментальных исследований;

Хуснутдинова Э.К. — редактирование текста рукописи.

### Authors' contributions

Mamadaliyeva L.I. — collection of biological material, work with patients, analysis of pedigree, conducting experimental studies, work with manuscript;

Bermisheva M.A. — research design, experimental studies, data processing, analysis of scientific literature on the topic of the article, work with the manuscript;

Ivanova E.A. — experimental research;

Nurgaliev A.Kh. — experimental research;

Khusnutdinova E.K. — manuscript editing.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

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. Wagner A., Aretz S., Auranen A. et al. The Management of Peutz-Jeghers Syndrome: European Hereditary Tumour Group (EHTG) Guideline. *J Clin Med.* 2021; 10: 473.-DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10030473>.
2. Spigelman A.D, Murday V, Phillips R.K. Cancer and the Peutz-Jeghers syndrome. *Gut.* 1989; 30(11): 1588-90.-DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.30.11.1588>.

3. Савельева Т.А., Пикунов Д.Ю., Кузьминов А.М., Цуканов А.С. Синдром Пейтца-Егерса: Что стало известно за 125 лет изучения? Колопроктология. 2021; 20(2): 85-96.-DOI: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-85-96>. [Savelyeva T.A., Pikunov D.Yu., Kuzminov A.M., Tsukanov A.S. Peutz-Jeghers syndrome: what has been known for 125 years of research? (review). Koloproktologia. 2021; 20(2): 85-96.-DOI: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-85-96>. (in Rus)].
4. Шельгин Ю.А., Поспехова Н.И., Шубин В.П., и др. Пилотное клинико-генетическое исследование российских пациентов с синдромом Пейтца-Егерса. Вопросы онкологии. 2016; 62(1): 112-116. [Shelygin Yu.A., Pospekhova N.I., Shubin V.P., et al. Pilot clinical and genetic study of Russian patients with Peutz-Jeghers syndrome. Voprosy Onkologii = Problems in Oncology. 2016; 62(1): 112-6. (in Rus)].
5. Van Lier M., Westerman A.M., Wagner A., et al. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz-Jeghers syndrome. Gut. 2011; 60: 141-7.-DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.2010.223750>.
6. Krishnamurthy N., Goodman A.M., Barkauskas D.A., Kurzrock R. STK11 alterations in the pan-cancer setting: prognostic and therapeutic implications. Eur J Cancer. 2021; 148: 215-229.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.01.050>.
7. Hearle N., Schumacher V., Menko F.H., et al. Frequency and Spectrum of Cancers in the Peutz-Jeghers Syndrome. Clin Cancer Res. 2006; 12(10): 3209-15.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0083>
8. Olschwang S., Boisson C., Thomas G. Peutz-Jeghers families unlinked to STK11/LKB1 gene mutations are highly predisposed to primitive biliary adenocarcinoma. J Med Genet. 2001; 38(6): 356-360.-DOI: <https://doi.org/10.1136/jmg.38.6.356>.
9. Huang Z., Miao S., Wang L., et al. Clinical characteristics and STK11 gene mutations in Chinese children with Peutz-Jeghers syndrome. BMC Gastroenterol. 2015; 15: 166.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12876-015-0397-9>.
10. Савельева Т.А., Пономаренко А.А., Шельгин Ю.А., и др. Течение и клинические проявления синдрома Пейтца-Егерса в российской популяции. Терапевтический архив. 2023; 95(2): 145-151.-DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.02.202059>. [Savelyeva T.A., Ponomarenko A.A., Shelygin Yu.A., et al. The course and clinical manifestations of Peutz-Jeghers syndrome in the Russian population. Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic Archive. 2023; 95(2): 145-151.-DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.02.202059>. (in Rus)].

Поступила в редакцию 13.06.2023

Прошла рецензирование 25.08.2023

Принята в печать 31.08.2023

Received 13.06.2023

Reviewed 25.08.2023

Accepted for publication 31.08.2023

#### Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Мамадалиева Ляйсан Изварговна / Mamadalieva Lyaisan I. / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-0226-0540>.

Иванова Елизавета Алексеевна / Ivanova Elisaveta A. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7853-8658>, SPIN-код: 6116-1663.

Нурғалиева Альфия Хаматъяновна / Nurgalieva Alfiya Kh. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6077-9237>, SPIN-код: 6077-9237.

Хуснутдинова Эльза Камильевна / Khusnutdinova Elza K. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2987-3334>, SPIN-код: 7408-9797.

Бермишева Марина Алексеевна / Bermisheva Marina A. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0584-3969>, SPIN-код: 6220-2619.





© А.А. Захаренко<sup>1</sup>, Т.В. Купенская<sup>1</sup>, Д.Д. Шунгутова<sup>1</sup>, А.Х. Хамид<sup>1</sup>,  
А.А. Свечкова<sup>1</sup>, А.А. Трушин<sup>1</sup>, А.К. Базунов<sup>1</sup>

## Клинический случай тяжёлого кишечного кровотечения на фоне периоперационной химиотерапии у больной раком желудка

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© А.А. Zakharenko<sup>1</sup>, T.V. Kupenskaya<sup>1</sup>, D.D. Shungutova<sup>1</sup>, A.Kh. Khamid<sup>1</sup>, A.A. Svechkova<sup>1</sup>,  
A.A. Trushin<sup>1</sup>, A.K. Bazunov<sup>1</sup>

## A Clinical Case of Severe Intestinal Bleeding during Perioperative Chemotherapy in a Patient with Gastric Cancer

<sup>1</sup>Pavlov First St.Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

**Актуальность.** Онкологическим больным необходима фармакологическая тромбопрофилактика на фоне получения химиотерапии. Однако применение антикоагулянтных и антиагрегантных препаратов связано с повышенным риском желудочно-кишечных кровотечений, которые легче диагностировать и наиболее эффективно лечить в условиях многопрофильного стационара.

**Клинический случай.** Представленный случай тяжелого кровотечения из тонкой кишки на фоне периоперационной химиотерапии у больной раком желудка подтверждает сложность диагностики и лечения данного осложнения. Для установления источника кровотечения были выполнены мультиспиральная компьютерная томография в режиме ангиографии и рентгеноконтрастная ангиография. Кровотечение было остановлено с помощью эндоваскулярной эмболизации сосудов. Современное оборудование в многопрофильном стационаре позволило вовремя выявить и оказать высокотехнологичную малоинвазивную помощь в остановке кровотечения из артерии тощей кишки в сложной ситуации.

**Ключевые слова:** кишечное кровотечение; профилактика тромбозов; ангиография

**Для цитирования:** Захаренко А.А., Купенская Т.В., Шунгутова Д.Д., Хамид А.Х., Свечкова А.А., Трушин А.А., Базунов А.К. Клинический случай тяжёлого кишечного кровотечения на фоне периоперационной химиотерапии у больной раком желудка. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(1):132–137.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-132-137

**Relevance.** Cancer patients need pharmacological thromboprophylaxis during chemotherapy. However, the use of anticoagulant and antiplatelet drugs is associated with an increased risk of gastrointestinal bleeding, which is easier to diagnose in a multidisciplinary hospital, where the most effective treatment can be provided.

**Clinical case.** The presented case of severe bleeding from the small intestine against the background of perioperative chemotherapy in a gastric cancer patient illustrates the difficulty in diagnosing and treating this complication. The following was done to diagnose the source of bleeding: multislice computed tomography angiography and radiocontrast angiography. The bleeding was stopped using endovascular embolization of blood vessels. Despite the complexity of the situation, modern equipment in a multidisciplinary hospital made possible timely identification and high-tech, minimally invasive management of bleeding from the jejunal artery.

**Keywords:** intestinal bleeding; thromboembolism prevention; angiography

**For citation:** Zakharenko A.A., Kupenskaya T.V., Shungutova D.D., Khamid A.Kh., Svechkova A.A., Trushin A.A., Bazunov A.K. A clinical case of severe intestinal bleeding during perioperative chemotherapy in a patient with gastric cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(1):132–137 (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-132-137

✉ Контакты: Захаренко Александр Анатольевич, 9516183@mail.ru

### Введение

Согласно клиническим рекомендациям, стационарным онкологическим больным с острыми заболеваниями рекомендуется фармакологическая тромбопрофилактика при отсутствии кровотечений или других противопоказаний. До начала курса химиотерапии (ХТ) необходи-

мо оценить риск венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) по шкале А.А. Khorana (таблица). При оценке риска  $\geq 3$  баллов пациент относится к группе высокого риска [3].

Главным недостатком антикоагулянтной и антиагрегантной терапии для лечения или профилактики ВТЭО является то, что они увеличивают риск опасных для жизни кровотечений

**Шкала Khorana для прогнозирования риска развития ВТЭО у онкологических больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию [3]**

Фактор риска	Баллы
Локализация опухоли (первичный очаг):	
• очень высокий риск (поджелудочная железа, желудок)	2
• высокий риск (легкое, лимфа, гинекология, мочевой пузырь, яичко)	1
Количество тромбоцитов до химиотерапии $\geq 350 \times 10^9 / л$	1
Концентрация гемоглобина $< 100 г / л$ или применение эритропоэтина	1
Количество лейкоцитов до химиотерапии $> 11 \times 10^9 / л$	1
Индекс массы тела (ИМТ) $\geq 35 кг / м^2$	1
Оценка риска $\geq 3$ баллов = пациент из группы высокого риска	

[2]. Опасным считается кровотечение, которое требует серьезного медицинского вмешательства (переливание крови, оперативное лечение) либо приводит к критическим осложнениям или смерти [6]. В таких случаях рекомендовано прекратить антикоагулянтную терапию, по крайней мере, временно [7]. Риск кровотечения, связанного с приемом антикоагулянтов, включая массивные кровотечения, значительно выше у онкологических больных [4]. Частота массивных кровотечений у них составляет от 4,1 % до 12,4 % [5].

Ming-Chen Va и соавт. опубликовали результаты ретроспективного исследования, в котором исследовали причины гастроинтестинальных кровотечений (ГИК) [1]. Факторами риска возникновения ГИК при применении антикоагулянтной и антиагрегантной терапии является наличие сопутствующей патологии, пожилой возраст, нарушение функции почек, наличие эпизодов кровотечения в анамнезе, а также предшествовавшая антитромботическая терапия [8].

Наиболее «коварными» являются кровотечения из тонкой кишки из-за наличия диагностических ограничений детализировать источник кровотечения в желудочно-кишечном тракте [9]. Обычные эндоскопические и рентгенологические исследования не позволяют провести тщательное обследование с целью поиска источника кровотечения, т. к. тонкая кишка имеет длину около 5–6 метров и занимает большую зону в брюшной полости [10, 11]. Двухбаллонная энтероскопия позволяет исследовать тонкую кишку в полном объеме, однако есть ряд пациентов, у которых с помощью этого метода не удастся визуализировать источник ГИК из-за анатомических особенностей [12]. В таком случае можно использовать компьютерную томографию (КТ) с контрастным усилением для поиска источника кровотечения в тонкой кишке [13]. Остановить такое кровотечение возможно

путем лапаротомии с энтеротомией или ангиографии с возможностью эмболизации сосуда в условиях многопрофильного стационара, где есть соответствующее оснащение.

### Клинический случай

Приводим клиническое наблюдение диагностики и лечения кровотечения из тонкой кишки на фоне периоперационной ХТ из собственной практики. Пациентка К., 61 год, поступила в онкологическое отделение № 1 ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова в плановом порядке с диагнозом «Рак желудка».

Из анамнеза известно, что пациентка считает себя больной с ноября 2022 г., когда появились боли в эпигастральной области, черный стул на фоне приема препаратов железа.

По месту жительства пациентке была выполнена фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФГДС) (17.11.22), по результатам которой обнаружен язвенный дефект, размерами 2,2 × 3,0 см, с приподнятыми краями, фибрином на дне в области тела желудка по малой кривизне. Был получен материал для гистологической верификации процесса. Результат гистологического исследования: умереннодифференцированная аденокарцинома тела желудка.

С целью уточнения стадии заболевания была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства (25.11.22), по результатам которой в области дна желудка по малой кривизне на фоне утолщенной стенки определяется зона структурных изменений размерами 4,1 × 2,6 × 3,1 повышенного сигнала на T2, FS, DWI ИП и гипотенсивного на T1, ADC. Стенка желудка в данной области имеет крупнобугристые нечеткие контуры, прилежащая клетчатка с признаками отека. Визуализируются многочисленные увеличенные лимфатические узлы (ЛУ):

правые паракардиальные ЛУ (№ 1 по JGCA), и вдоль малой кривизны (№ 3 по JGCA) размерами до 1,5 × 1,3 см. Остальные регионарные ЛУ не увеличены.

Пациентке была выполнена мультиспиральная КТ органов брюшной полости с контрастным усилением и перфузия (09.12.22), по результатам которой в кардиальном отделе желудка с переходом на смежные отделы малой кривизны, передней и задней стенок верхней трети тела желудка определяется участок локального утолщения стенки до 2,3 см, на протяжении не менее 5,3 см. Мягкотканые массы инфильтрирует все слои стенки желудка, определяется затенение парагастральной клетчатки в смежных отделах (экстрасерозная инвазия), в т. ч. на уровне ножек диафрагмы. Складывается впечатление о наличии изъязвления образования в области малой кривизны желудка и утолщении стенок абдоминального отдела пищевода. Вокруг кардиального отдела желудка, по малой кривизне определяются умеренно увеличенные ЛУ размерами до 1,6 см — группы 1, 2, 3, 7, 9, 11 р по классификации JRSGC. Ангиоархитектоника чревного ствола типичная (Michel's I). Правая желудочная артерия в бассейне чревного ствола (отходит от гастродуоденальной артерии, отходящей от общепеченочной артерии). КТ-картина состояния после оперативного лечения органов брюшной полости (холециститэктомия). КТ-картина не противоречит проявлениям образования кардиального отдела и тела желудка с переходом на абдоминальный отдел пищевода, регионарной лимфаденопатией. Данных за наличие очаговых изменений печени не получено.

Также была выполнена МСКТ органов грудной полости (09.12.22), по результатам которой данных за наличие очаговых и инфильтративных изменений легочной ткани не было получено. Ультразвуковое исследование (УЗИ) малого таза (08.12.22): диффузно-узловые изменения миометрия (миома матки в постменопаузе). Средние структуры не утолщены.

Онкомаркеры: СА-19-9 64,7 > Е/мл (0,0–35,0), РЭА 1,0 нг/мл (0,0–10,0), СА-125 27,2 Е/мл (0,0–35,0), СА 72-4 2,00 Е/мл.

Учитывая полученные данные, была выполнена диагностическая лапароскопия (20.12.22). По результатам цитологического исследования лаважной жидкости (21.12.22) данных за злокачественный рост нет.

Больная была обсуждена на онкологическом консилиуме, рекомендовано проведение неоадвантанной полихимиотерапии (НАПХТ) по схеме FLOT в объеме 4-х циклов. Статус пациентки оценивался по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) как ECOG 1. Данных

за кровотечение не получено. В клиническом анализе крови гемоглобин накануне проведения 1 цикла ХТ — 126 г/л. Перед началом лечения проведена оценка риска ВТЭО по шкале А.А. Khorana — 4 балла — высокий, показана антикоагулянтная терапия. Назначен апиксабан 5 мг/сут ежедневно с 22.12.2022 (начало I цикла ХТ) по 02.01.2023 (12 сутки от начала лечения). За сутки до проведения I цикла ХТ больной выполнялся контроль коагуляционной системы крови (протромбиновое время, протромбина по Квику, протромбиновый индекс, МНО, АПТВ). Клинически значимых отклонений от нормы не было выявлено. На момент начала лечения противопоказаний к применению антикоагулянтов не было. В декабре был проведен I цикл НАПХТ по схеме FLOT, введение цитостатиков пациентка перенесла удовлетворительно.

На 10 сутки появились признаки энтероколита: диарея, сильные боли в животе, выраженная слабость, отсутствие аппетита, подъем температуры до 38 °С. На 12 сутки в связи с тяжестью состояния больная была госпитализирована в ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова. При поступлении в анализах крови отмечались лейкопения и нейтропения IV степени, тромбоцитопения I степени, гипонатриемия, гипокалийемия, увеличение трансаминаз в два раза, кровоточивость десен. Больной была проведена инфузионная дезинтоксикационная терапия с положительным эффектом, прием антикоагулянтов был отменен.

На 23 сутки (13.01.23) планировалась выписка из стационара, однако в 8 утра состояние пациентки резко ухудшилось: выросла слабость, бледность кожных покровов, появилась тахикардия. В клиническом анализе крови отмечалась анемия IV степени: уровень гемоглобина (Hb) — 57 г/л, отрицательная динамика от 12.01.23, Hb — 73 г/л. По результатам ФГДС (13.01.23) данных за кровотечение не было получено.

Выполнили МСКТ органов брюшной полости (13.01.23) в режиме ангиографии, по результатам которой обнаружили признаки экстравазации контрастного вещества в просвет тощей кишки (рис. 1). Уменьшение размеров ЛУ парагастральных групп по сравнению с данными предыдущего КТ-исследования от 09.12.22 г.

По данным рентгеноконтрастной ангиографии чревного ствола, верхней брыжеечной артерии (13.01.23): активная экстравазация контрастного вещества не визуализировалась, ангиографических данных за продолжающееся кровотечение не получено.

Состояние пациентки ухудшалось, больная была переведена в отделение реанимации. Проведена гемотрансфузия, в контрольных анализах — отрицательная динамика: анемия IV сте-

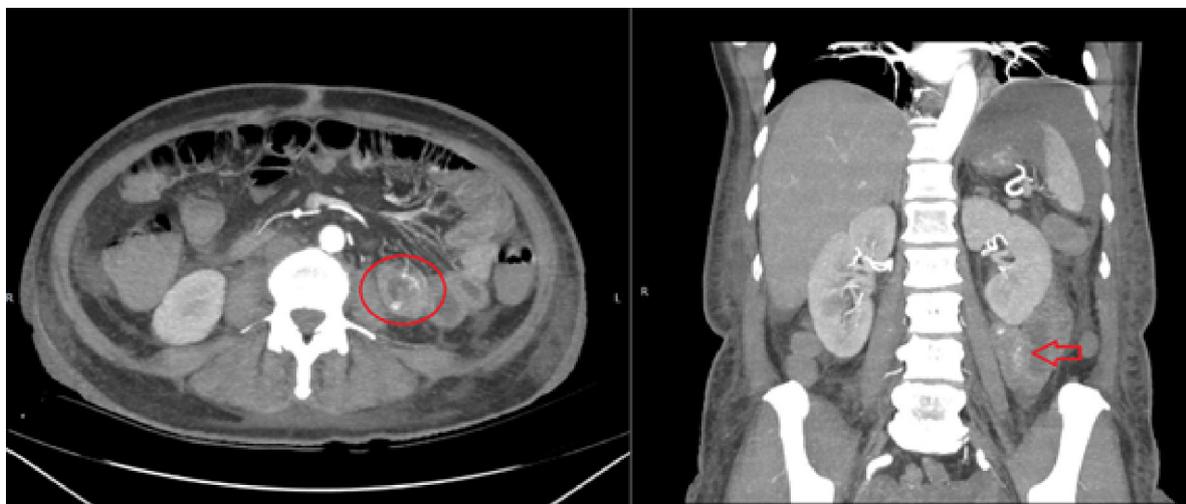


Рис. 1. КТ-картина экстравазации в тонкую кишку

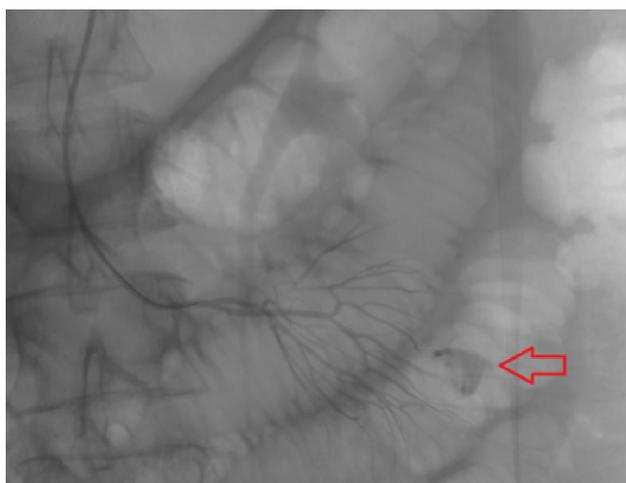


Рис. 2. Рентгеноконтрастная ангиография верхней брыжеечной артерии с признаками экстравазации из тощекишечной артерии



Рис. 3. Рентгеноконтрастная ангиография верхней брыжеечной артерии. Селективная эмболизация тощекишечной артерии фрагментами гемостатической губки и эмболизационной спиралью 2D Helical

пени (Hb — 47 г/л), тромбоцитопения I степени. При выполнении фиброколоноскопии (ФКС) (13.01.23) обнаружили признаки продолжающегося кровотечения из проксимальных отделов подвздошной кишки.

Пациентке повторно выполнена МСКТ органов брюшной полости (14.01.23) и рентгеноконтрастная ангиография (14.01.23), был выявлен источник кровотечения в тонкой кишке (рис. 2).

Произведена операция — эндоваскулярная эмболизация сосудов (14.01.23). Выявлена экстравазация контрастного раствора в просвет тонкой кишки одной из тощекишечных артерий. С целью устранения кровотечения, выполнена селективная эмболизация. На контрольной рентгеноконтрастной ангиографии (14.01.23) данных за продолжающееся кровотечение не получено (рис. 3). Кровотечение было благополучно остановлено. В контрольных анализах после хирургического лечения положительная динамика, Hb — 64 г/л. На фоне трансфузионной терапии,

анемия купирована, Hb — 90 г/л (в анализах от 14.01.23).

В послеоперационном периоде была продолжена дезинтоксикационная инфузионная терапия и симптоматическая терапия.

На 5 сутки после кровотечения больная выписана из стационара в удовлетворительном состоянии без признаков рецидива кровотечения. В день выписки Hb — 99 г/л.

От проведения дальнейшей периоперационной ХТ было рекомендовано воздержаться. Через месяц выполнена гастрэктомия с Д2-лимфодиссекцией. По данным гистологического исследования: аденокарцинома желудка LG со слабыми признаками лечебного патоморфоза, IV степень регресса по Mandart, ypT3, ypN2 (6/17). Края резекции — без признаков опухолевого роста. Обнаружена лимфоваскулярная инвазия. После проведения онкологического консилиума планируется проведение адьювантной полихимиотерапии.

## Выводы

Представленный клинический случай наглядно продемонстрировал сложность диагностики и лечения кровотечения из тонкой кишки на фоне периоперационной ХТ. Совокупность факторов: наличие злокачественного новообразования, проведение ХТ, назначение антикоагулянтов наиболее вероятно стали причиной возникшего кровотечения.

Клинические признаки, данные КТ в режиме ангиографии и рентгеноконтрастной ангиографии позволили выявить источник кровотечения и устранить его. Преимущества современных онкологических центров в том, что они оснащены компьютерными томографами, ангиографическим оборудованием и высокоспециализированными специалистами и имеют возможность вовремя оказать высокотехнологичную малоинвазивную помощь в столь сложной ситуации.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

### Funding

The study was performed without external funding.

### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г.

### Compliance with patient rights

The patient gave written informed consent to the publication of his data. The study was carried out in accordance with the WMA Helsinki Declaration as amended in 2013.

### Участие авторов:

Захаренко А.А. — формулировка концепции статьи, написание статьи, работа с литературой, курация больной, анализ полученных результатов;

Купенская Т.В., Шунгутова Д.Д. — работа с литературой, написание статьи, курация больной;

Хамид А.Х. — анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;

Свечкова А.А., Трушин А.А., Базунов А.К. — анализ и перевод статьи, обзор публикаций по теме статьи;

### Authors' contributions:

Zakharenko A.A. — the concept of the article, manuscript writing, literature analysis, patient management, analysis of the results obtained;

Kupenskaya T.V. — work with literature, article writing, patient management;

Shungutova D.D. — work with literature, article writing, patient supervision;

Khamid A.H. — analysis of the obtained data, review of publications related to the article;

Svechkova A.A. — analysis and translation of the article, review of publications related to the article;

Trushin A.A. — analysis of the obtained data, review of publications on the subject of the article;

Bazunov A.K. — analysis of the data obtained, review of publications related to the article.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

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. Ba M.C., Qing S.H., Huang X.C., et al. Diagnosis and treatment of small intestinal bleeding: retrospective analysis of 76 cases. *World J Gastroenterol.* 2006. 12(45); 7371-4.-DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i45.7371>.
2. Плотникова Е.Ю., Исаков Л.К., Синькова М.Н., Гуляева Е.Н. Гастроинтестинальные кровотечения на фоне приема антикоагулянтов: риск возникновения, профилактика и лечение. *Терапия.* 2020; 7\_2020: 43-53.-DOI: <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.7.43-53>. [Plotnikova E.Yu., Isakov L.K., Sinkova M.N., Gulyaeva E.N. Gastrointestinal bleeding against the background of taking anticoagulant drugs: risk of occurrence, prevention and treatment. *Therapy.* 2020; 7\_2020: 43-53.-DOI: <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.7.43-53>. (In Rus)]
3. Сомонова О.В., Антух Э.А., Варданыан А.В., и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозомболических осложнений у онкологических больных. *Злокачественные опухоли.* 2021; 11(3s2-2): 145-55.-DOI: <http://dx.doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-47>. [Somonova O.V., Antukh E.A., Vardanyan A.V., et al. Practical recommendations for the prevention and treatment of thromboembolic complications in cancer patients. *Malignant Tumours.* 2021; 11(3s2-2): 145-55. -DOI: <http://dx.doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-47>. (In Rus)].
4. Wilts I.T., Bleker S.M., Van Es.N., et al. Safety of anticoagulant treatment in cancer patients. *Expert Opin Drug Saf.* 2015; 14(8): 1227-36.-DOI: <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1052739>.
5. Trujillo-Santos J., Nieto J.A., Ruíz-Gamietea A., et al. Bleeding complications associated with anticoagulant therapy in patients with cancer. *Thromb Res.* 2010; 125: S58–61.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(10\)70015-3](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(10)70015-3).
6. Ng H.J., Crowther M.A. New anti-thrombotic agents: emphasis on hemorrhagic complications and their management. *Semin Hematol.* 2006; 43(1 Suppl 1):S77-83.-DOI: <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2005.11.023>.
7. Crowther M.A., Warkentin T.E. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood.* 2008; 111(10): 4871-9.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-120543>.
8. Ливзан М.А., Ширинская Н.В. Гастроинтестинальные осложнения у пациентов, получающих антитромботическую и антикоагулянтную терапию. *Consilium Medicum.* 2019; 21 (8): 71-73.-DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190531. [Livzan M.A., Shirinskaya N.V. Gastrointestinal complications in patients receiving antithrombotic and anticoagulant therapy. *Consilium Medicum.* 2019; 21 (8): 71-73.-DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190531. (In Rus)].

9. Romãozinho J.M., Pontes J.M., Lérias C., et al. Dieulafoy's lesion: management and long-term outcome. *Endoscopy*. 2004; 36(5): 416-20.-DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2004-814322>.
10. Gerson L.B. Outcomes associated with deep enteroscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2009; 19(3): 481-96.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.giec.2009.04.007>.
11. Pennazio M. Enteroscopy in the diagnosis and management of obscure gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2009; 19(3): 409-26.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.giec.2009.04.002>.
12. Hansel S.L., Decker G.A., Shiff A.D. Thirty years of overt, obscure GI bleeding solved by modern technology. *Gastrointest Endosc*. 2009; 70(3): 595-7.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2008.12.044>.
13. Cui J., Huang L.Y., Wu C.R. Small intestinal vascular malformation bleeding: diagnosis by double-balloon enteroscopy combined with abdominal contrast-enhanced CT examination. *Abdom Imaging*. 2012; 37(1): 35-40.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00261-011-9730-0>.

Поступила в редакцию 01.06.2023

Прошла рецензирование 20.10.2023

Принята в печать 21.12.2023

Received 01.06.2023

Reviewed 20.10.2023

Accepted for publication 21.12.2023

#### Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Захаренко Александр Анатольевич / Zakharenko Alexander A. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8514-5377>.

Купенская Татьяна Владимировна / Kupenskaya Tatyana V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6361-6118>.

Шунгутова Дарья Дмитриевна / Shungutova Daria D. / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-7602-3784>.

Хамид Абдо Хейрреддин / Hamid Abdo Kh. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4191-723X>.

Свечкова Анна Алексеевна / Svechkova Anna A. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0326-2957>.

Трушин Антон Александрович / Trushin Anton A. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3316-9956>.

Базунов Алексей Константинович / Bazunov Alexey K. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6011-8073>.





© А.Ю. Смирнова<sup>1</sup>, Е.Н. Суспицын<sup>2</sup>, Е.Н. Имянитов<sup>2</sup>, М.Б. Белогурова<sup>1, 3</sup>,  
Ю.В. Диникина<sup>1</sup>

## Атипичическая тератоид-рабдоидная опухоль центральной нервной системы у ребенка первого года жизни: описание клинического случая

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© A.Yu. Smirnova<sup>1</sup>, E.N. Suspitsin<sup>2</sup>, E.N. Imyanitov<sup>2</sup>, M.B. Belogurova<sup>1,3</sup>, Yu.V. Dinikina<sup>1</sup>

## Atypical Teratoid Rhabdoid Tumor of Central Nervous System in an Infant: A Case Report

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>2</sup>N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>3</sup>St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), St. Petersburg, the Russian Federation

**Введение.** Атипичные тератоид-рабдоидные опухоли (АТРО) являются чрезвычайно редкими агрессивными новообразованиями детского возраста с преимущественной встречаемостью у пациентов до 3 лет и доминирующей локализацией в пределах центральной нервной системы (ЦНС). Несмотря на интенсивные комплексные методы терапии, прогноз у данной категории больных остается неудовлетворительным.

**Описание случая.** Нами представлен случай агрессивного течения первично-метастатической АТРО в сочетании с глиомой низкой степени злокачественности у пациентки первого года жизни с синдромом предрасположенности к рабдоидным опухолям I типа (наследственной мутацией в гене *SMARCB1*). Применение комплексной интенсивной противоопухолевой терапии, согласно рекомендациям Медицинского университета Вены (MUV АТРТ) и метронормной химиотерапии, сопровождалось длительным эффектом. Тем не менее при последующем стремительном прогрессировании заболевания все попытки лечения оказались безрезультатными, и пациентка скончалась спустя 44 месяца после постановки диагноза.

**Ключевые слова:** атипичическая тератоид-рабдоидная опухоль; синдром предрасположенности к рабдоидным опухолям; метронормная химиотерапия; дети; опухоли ЦНС; высокодозная химиотерапия

**Для цитирования:** Смирнова А.Ю., Суспицын Е.Н., Имянитов Е.Н., Белогурова М.Б., Диникина Ю.В. Атипичическая тератоид-рабдоидная опухоль центральной нервной системы у ребенка первого года жизни: описание клинического случая. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(1): 138–145. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-138-145

**Introduction.** Atypical teratoid rhabdoid tumors (ATRO) are extremely rare aggressive tumors of childhood with predominant occurrence in patients under 3 years of age and primary localization within the central nervous system (CNS). Despite intensive multimodal treatment approaches, the prognosis in this cohort of patients remains unsatisfactory.

**Case description.** We present a case of an aggressive primary metastatic ATRO in combination with low-grade glioma in infant with rhabdoid tumor predisposition syndrome I (hereditary mutation in the *SMARCB1* gene). The use of multimodal antitumor therapy according to the recommendations of the Medical University of Vienna (MUV ATRO) and metronomic chemotherapy was accompanied by a long-term effect. However, with the subsequent rapid progression of the disease, all treatment attempts were unsuccessful, and the patient died 44 months after diagnosis.

**Keywords:** atypical teratoid rhabdoid tumors; rhabdoid tumor predisposition syndrome; metronomic chemotherapy; children; CNS tumors; high-dose chemotherapy

**For citation:** Smirnova AYU, Suspitsin EN, Imyanitov EN, Belogurova MB, Dinikina YuV. Atypical teratoid rhabdoid tumor of central nervous system in an infant: a case report. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(1): 138–145. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-138-145

✉ Контакты: Smirnova Anna Yurevna, smirnova\_a\_yu@almazovcentre.ru

## Введение

Атипичические тератоид-рабдоидные опухоли (АТРО) являются редкими высоко агрессивными эмбриональными новообразованиями, составляющими 1–2 % всех злокачественных новообразований центральной нервной системы (ЦНС) детского возраста и до 20 % у детей младше трех лет [1, 2]. Следует отметить высокую частоту первично-метастатических стадий болезни, составляющих 20–40 % случаев [3]. У 10–35 % пациентов с АТРО имеет место наличие наследственных мутаций в генах *SMARCB1*, реже *SMARCA4*, что ассоциировано с более ранним возрастом манифестации заболевания, а также развитием синхронных или мультифокальных опухолей с агрессивным клиническим течением [4, 5]. Этот синдром имеет аутосомно-доминантный тип наследования, но нередко мутация возникает *de novo* [5].

На сегодняшний день не существует единых рекомендаций по лечению АТРО ЦНС, но все применяемые схемы основаны на мультимодальном подходе с включением хирургического этапа лечения, полихимиотерапии (ПХТ) с/без регионарной ХТ, высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) и лучевой терапии (ЛТ). Несмотря на интенсивность проводимого лечения, результаты остаются неудовлетворительными с достижением пятилетней продолжительности жизни в среднем 40 % ± 10 % [6–9].

Наилучшие результаты лечения пациентов с АТРО ЦНС получены группой исследователей Медицинского университета Вены (протокол MUV-ATRT) [10]. Согласно опубликованному клиническому исследованию, в послеоперационном периоде авторами использовались интенсивная ПХТ в комбинации с интравентрикулярной ХТ, а также ВДХТ с аутоТГСК. Проведение локальной лучевой терапии проводилось после завершения ХТ. Профиль токсичности терапии соответствовал удовлетворительному. Пятилетняя ОВ и БСВ в описанной группе составили 100 % и 88,9 % ± 10,58 % соответственно [10]. Следует отметить, что данные были получены на малой выборке пациентов ( $n = 9$ ), подчеркивая необходимость проведения дальнейших более крупных исследований. В соответствии с литературными данными, факторами благоприятного прогноза являются супратенториальная локализация опухоли, локальная стадия, молекулярно-генетическая группа АТРТ-ТУР, радикальная операция, возраст пациентов старше трех лет, ответ на проводимую ПХТ и/или ЛТ [9, 11].

В отношении рефрактерных и рецидивирующих случаев АТРО на сегодняшний день также

отсутствуют стандарты, а используемые схемы лечения представлены единичными случаями эффективности и одноцентровым опытом применения. Ряд проводимых исследований посвящен применению таргетной и иммунотерапии, а также метронных режимов ХТ [12–14], преимуществами использования которой являются непрерывное повреждающее воздействие на эндотелиальные клетки с реализацией антиангиогенного эффекта и удовлетворительная переносимость лечения [15–18]. В сочетании с таргетными препаратами она может являться эффективной опцией, позволяющей достигать контроля над заболеванием у 30–40 % пациентов с эмбриональными опухолями ЦНС, включая АТРО [14–20].

Нами представлен клинический случай лечения АТРО в сочетании с ганглиоглиомой у пациентки раннего возраста с наличием синдрома предрасположенности к рабдоидным опухолям.

## Описание клинического случая

Пациентка П. в возрасте 4 месяцев обратилась за помощью в связи с клиническими проявлениями нарастающего гипертензионно-гидроцефального синдрома. Из анамнеза известно, что с первого месяца жизни девочку беспокоили периодические рвоты с усилением их интенсивности. Кроме того, отмечалось появление нейрогенной кривошеи. По результатам МРТ головного мозга диагностировано объемное образование правой гемисферы мозжечка и IV желудочка неоднородной кистозно-солидной структуры, прорастающее в правые отделы ножек мозга, продолговатого мозга и моста с их компрессией, активным неоднородным накоплением контрастного препарата и формированием окклюзионной тривентрикулярной гидроцефалии, а также патологические образования пинеальной области с нечеткими и неровными контурами и левой лобной доли, аналогичной МР-структуры, не накапливающие контрастный препарат (рис. 1).

Пациентка госпитализирована в нейрохирургическое отделение ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, где выполнено частичное удаление образования. По результатам гистологического и иммуногистохимического исследований верифицирована АТРО. В раннем послеоперационном периоде по данным МРТ головного и спинного мозга с внутривенным контрастированием выявлены признаки остаточного образования переднемедиальных отделов правой гемисферы мозжечка, характеризующегося изоинтенсивным МР-сигналом на T2-ВИ и TIRM (рис. 2), образования пинеальной области и левой лобной доли, визуализируемые ранее. Пато-

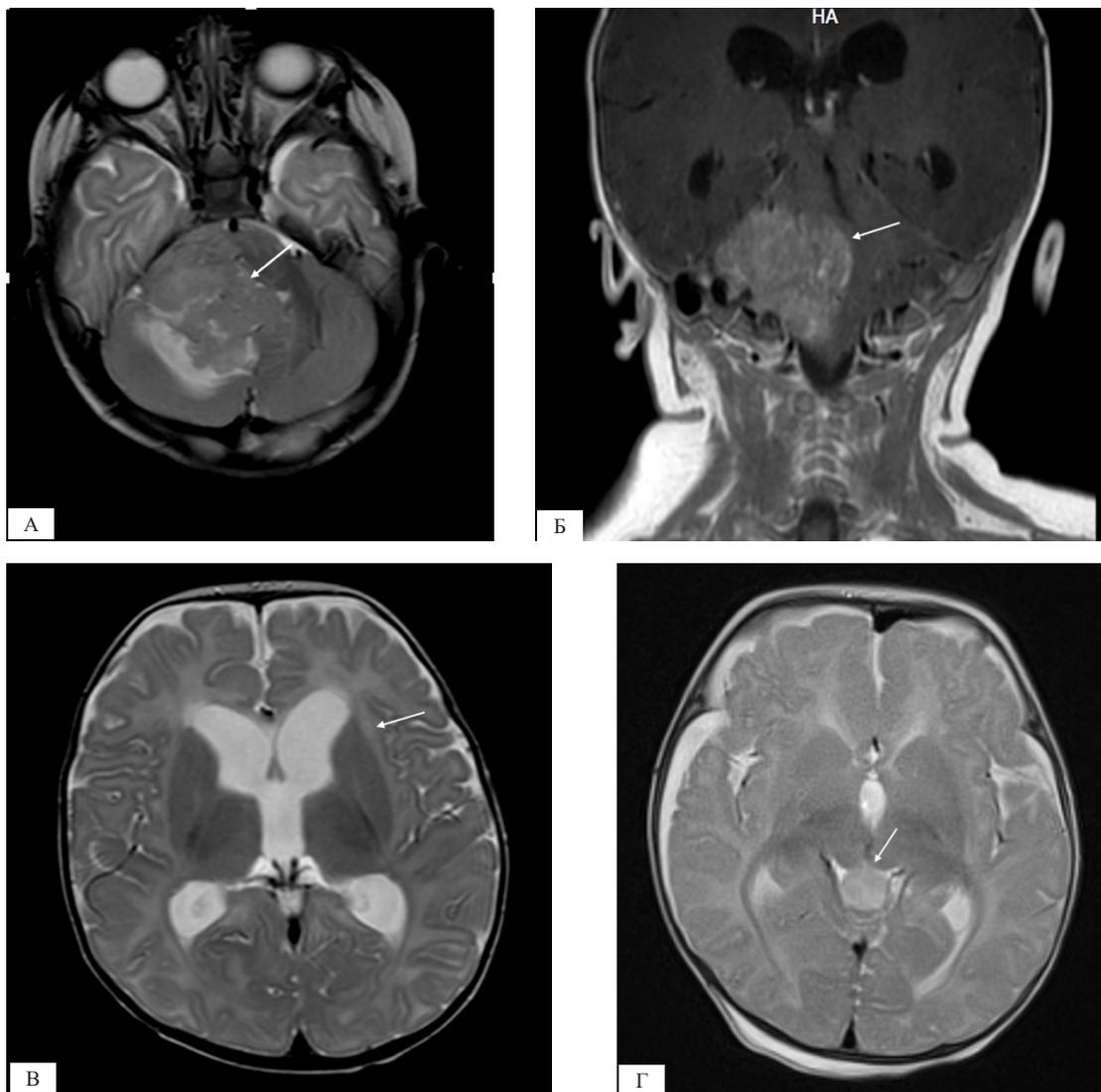


Рис. 1. Образование (А — аксиальный срез и Б — корональный) правой гемисферы мозжечка и IV желудочка кистозно-солидной структуры, накапливающее контраст, размерами  $53 \times 43 \times 37$  мм. 1В — очаг левой лобной доли овальной формы  $6,5 \times 6$  мм, изоинтенсивного МР-сигнала на T2-ВИ и T1m, не накапливающее парамагнетик; 1, Г — образование пинеальной области аналогичной МР-структуры размерами  $14 \times 12 \times 16$  мм

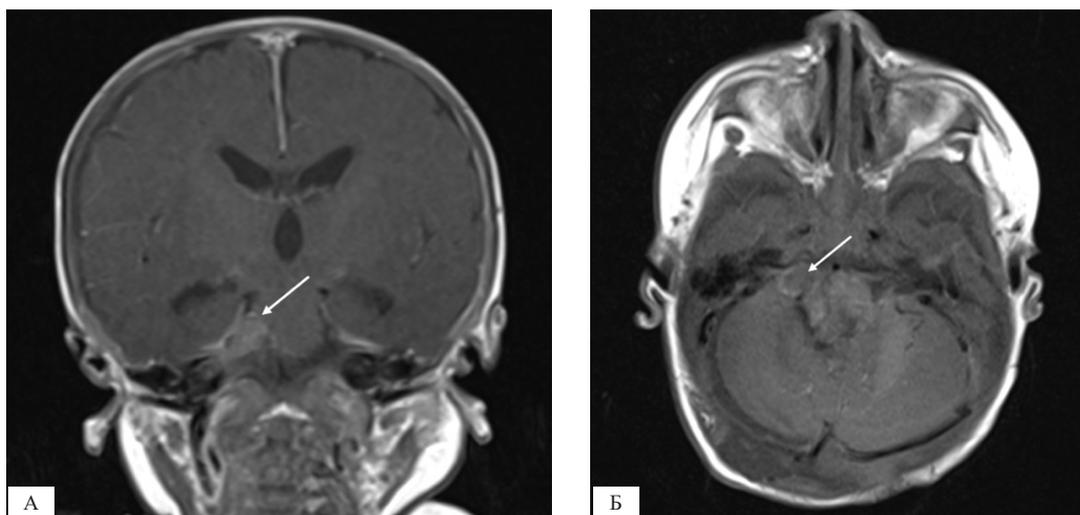


Рис. 2. Остаточное образование (А — корональный и Б — аксиальный срезы) переднемедиальных отделов IV желудочка, правой гемисферы

логических изменений спинного мозга не выявлено. Опухолевых клеток в ликворе, данных за экстракраниальное метастазирование получено не было. На основании результатов дообследования установлена стадия R+M<sub>2</sub>. С целью проведения интравентрикулярной (и/в) ХТ был имплантирован резервуар Оммайя.

ПХТ инициирована в течение трех недель после хирургического лечения, согласно протоколу лечения АТРО ЦНС у детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, разработанного на основании рекомендаций MUV-ATRT. Общая длительность ПХТ составила 29 недель, включая альтернирующие циклы циклофосфамид/винкристин, 48-часовой доксорубин, высокодозный метотрексат (5 г/м<sup>2</sup>), ифосфамид/этопозид/цисплатин в сочетании с и/в введениями цитостатиков (этопозид/цитарабин). Наиболее значимыми осложнениями терапии были нейтропенический энтероколит на фоне постцитостатической аплазии кроветворения, метотрексат-индуцированное поражение кожи пери-

анальной области. На фоне лечения достигнут частичный ответ с последующим проведением ВДХТ в режиме карбоплатин /тиотепа /этопозид с аутоТГСК.

По данным МР-контроля, после завершения этапов ПХТ сохранялось образование пинеальной области (без динамики за весь период лечения), тогда как очаги в левой лобной доле и мозжечке полностью регрессировали (рис. 3).

С целью верификации генеза образования пинеальной области выполнена биопсия и по результатам гистологического исследования диагностирована ганглиogliома (grade 1), что позволило установить достижение полной ремиссии по основному заболеванию. С учетом возраста пациентки (18 мес.), ответа на проведенную терапию и в соответствии с рекомендациями протокола, в качестве завершающего этапа лечения выполнена локальная протонная лучевая терапия (ПЛТ) на ложе опухоли до СОД 54,6 Гр и буст на метастаз левой лобной доли до СОД 49,2 Гр.

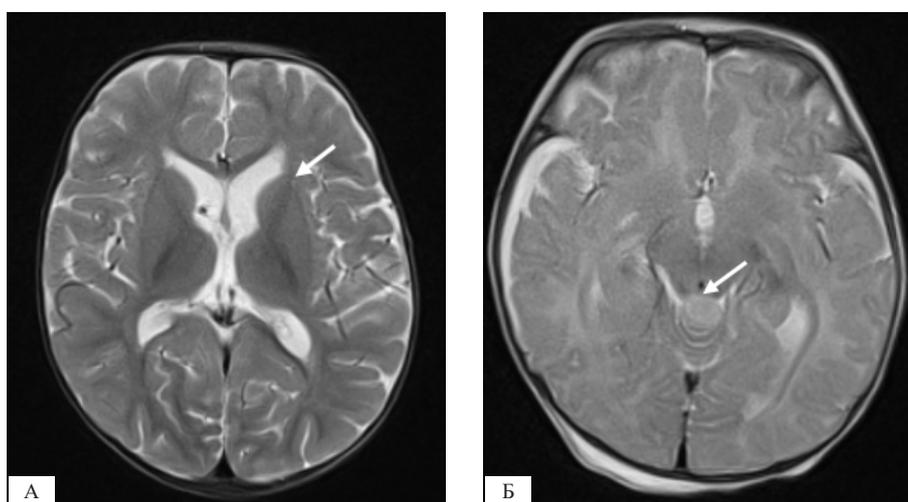


Рис. 3. Регресс патологического образования левой лобной доли (3, А) после завершения интенсивной ПХТ в то время, как образование пинеальной области (3, Б) сохраняется без значимой динамики за весь период лечения

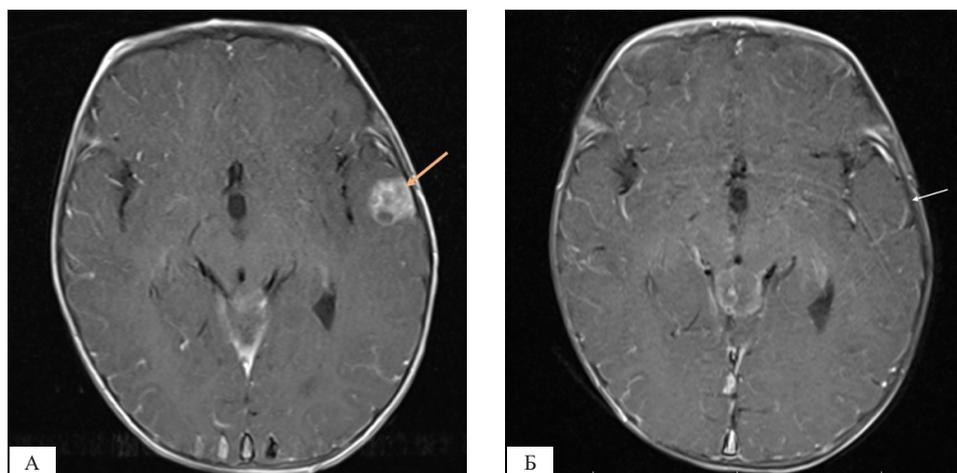


Рис. 4. Постконтрастное изображение метастатического очага левой височной доли (4, А), не визуализируемого ранее (4, Б): образование с четкими контурами, неоднородной структуры, 15 × 15 × 11 мм, изогиперинтенсивное на T2 и TIRM, изогипоинтенсивное на T1-ВИ, с истинным ограничением диффузии на ДВИ и ИКД, выраженным накоплением парамагнетика



Рис. 5. Образование на уровне L3 позвонка (А), размером  $1,9 \times 1,5 \times 0,9$  см, распространяющееся в правое межпозвоночное отверстие L3-L4, интенсивно накапливающее контрастный препарат, ранее не определяемое (Б). В — очаг в коре левой островковой доли, размерами  $8 \times 9$  мм, накапливающий парамагнетик, не визуализируемый ранее (Г)

Через 4 мес. после завершения лечебной программы при проведении плановой МРТ диагностирован рецидив заболевания с поражением левой височной доли (рис. 4). Выполнено удаление образования, рецидив АТРО подтвержден гистологическим исследованием.

С учетом сверххранных сроков развития рецидива заболевания после завершения комплексной противоопухолевой терапии, крайне высокого риска ассоциированной токсичности, отсутствия единых эффективных методов противорецидивного лечения в РФ и мире, а также пожеланий семьи, принято решение о проведении паллиативной терапии с использованием протокола комбинированной терапии рецидивов и рефрактерных форм опухолей центральной нервной системы у детей: сиролимус в комбинации с метрoномной химиотерапией. Лечение включало альтернирующий режим перорального приема этопозида ( $50 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ ) и циклофосфида ( $2,5 \text{ мг/кг/сут}$ ) в сочетании с сиролимусом ( $2 \text{ мг/м}^2$ ) и целекоксибом. По мере достижения суммарной кумулятивной дозы этопозида  $2100 \text{ мг/м}^2$  после 8-го

курса, лечение продолжено без его использования ввиду высокого риска развития вторичных гемобластозов. Переносимость терапии была удовлетворительной.

Через 14 мес. от инициации противорецидивной терапии по данным МРТ визуализировано образование коры левой островковой доли, что требовало дифференциальной диагностики между кавернозной ангиомой и метастазом АТРО. Ввиду невозможности биопсии образования (труднодоступная локализация и малый размер выявленного очага —  $4 \text{ мм}$ ) продолжено динамическое наблюдение за выявленными изменениями. В течение 6 мес. последующего мониторинга прогрессирования не отмечалось. При очередном МР-исследовании диагностировано вторичное поражение корешков конского хвоста на уровне L3-L4 справа с экстрадуральным распространением и увеличением размеров ранее выявленного образования коры левой островковой доли (рис. 5). С целью верификации процесса и, учитывая нодулярный характер поражения спинного мозга, выполнена частичная резекция

образования конского хвоста с экстрадуральным компонентом, подтвержден рецидив АТРО.

Учитывая характер рецидива заболевания на фоне продолжающейся системной метрономной химиотерапии, предшествующий объем комплексного лечения без использования КСО ввиду раннего возраста пациентки, согласно решению междисциплинарного консилиума, проведен курс протонного облучения в объеме КСО до СОД 35,2 Гр с последовательным бустом на области метастатического поражения головного и спинного мозга до СОД 55 Гр и 49,6 Гр соответственно. С целью определения возможности опций последующей химиотерапии в комбинации с таргетной терапией проведено исследование опухолевого материала методом NGS (секвенирование нового поколения) на аппарате NextSeq 550 (Illumina) с использованием рекомендованного программного обеспечения для детекции соматических мутаций MuTest v.2, по результатам которого мишеней для таргетной терапии выявлено не было. Пациентка обследована на наличие наследственных мутаций: по результатам молекулярно-генетического исследования лейкоцитарной ДНК методом NGS мутаций гена *SMARCB1* не обнаружено, однако при дополнительном исследовании крови методом MLPA (множественная лигазо-зависимая амплификация) с набором зондов P324 22q11 (MRC Holland) выявлена делеция участка 22q11, соответствующая последовательности гена *SMARCB1*. Таким образом, подтверждено наличие генетического синдрома предрасположенности к рабдоидным опухолям I типа. У матери ребенка данная мутация не обнаружена. Отец и сиблинг пациентки не обследованы в связи с отказом. За период лечения девочки в семье по материнской линии были диагностированы 3 случая злокачественных опухолей различных по локализации. Отец, сиблинг пациентки здоровы, случаев детской смертности в семье отмечено не было.

Последующие рецидивирующие инфекционные эпизоды, а также прогрессирующие постлучевые нарушения ликвородинамики, не позволяли инициировать противоопухолевую терапию. Через 2,5 мес. после завершения повторного курса лучевой терапии пациентка умерла от прогрессирования заболевания. Общая продолжительность жизни после первичной постановки диагноза составила 44 мес.

### Обсуждение

АТРО у детей раннего возраста, в целом, характеризуется неблагоприятным прогнозом [1, 2], при этом у нашей пациентки к факторам дополнительного риска следует отнести первично метастатическую стадию (M2), инфратенториальную локализацию опухоли (мозжечок и IV

желудочек), а также наличие синдрома предрасположенности к рабдоидным опухолям, обусловленного герминальной мутацией в гене *SMARCB1* [4–9, 11].

Проведение интенсифицированной терапии с включением ВДХТ с аутоТГСК на основании рекомендаций MUV-ATRT в представленном случае позволило достичь ремиссии и отложить проведение лучевой терапии до 18-месячного возраста, что является важным аспектом в лечении детей раннего возраста, позволяющим минимизировать побочные эффекты лучевой терапии на незрелые развивающиеся структуры головного мозга [6]. Следует отметить, что наличие образования пинеальной области, оставшегося стабильным на фоне проводимого лечения, в отличие от полностью регрессировавших очагов в задней черепной ямке и левой лобной доле, требовало дифференциальной диагностики между метастазом АТРО и другой опухолью. Проведение биопсии с последующим гистологическим исследованием позволило верифицировать глиому низкой степени злокачественности (ганглиоглиома grade 1) и зафиксировать полную ремиссию по основному заболеванию после завершения программной ПХТ, что также являлось принципиальным для адекватного планирования объема лучевой терапии. Согласно данным литературы, помимо рабдоидных опухолей различной локализации в структуре генетического синдрома предрасположенности к рабдоидным опухолям встречаются крибриформная (решетчатая) нейроэпителиальная опухоль, медуллярный рак почки, эпителиоидная саркома, синовиальная саркома, ганглиоглиома, шваннома, менингиома, злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов и другие более редкие варианты [5, 21]. Синхронное возникновение нескольких опухолей также является типичной особенностью данного синдрома [5], что продемонстрировано в нашем случае.

Лечение рецидивов АТРО представляет собой сложную задачу, в т. ч. ввиду интенсивности первичного лечения и высокой вероятности приобретенной рефрактерности к стандартным режимам ПХТ, а также высокой кумулятивной токсичности. Одним из вариантов противорецидивной терапии является использование метрономных режимов ХТ в комбинации с препаратами таргетного действия и/или иммунотерапии [12]. У нашей пациентки проведение метрономной ХТ в сочетании с сиролимусом позволило добиться отсутствия прогрессирования на протяжении 14-месячного периода при сохранении удовлетворительной переносимости терапии и хорошего качества жизни. Проведение молекулярно-генетического исследования опухоли методом NGS не выявило потенциальных мише-

ней для таргетной терапии, что является весьма специфичным для АТРО, которые характеризуются стабильным геномом, нередко представленным изолированно мутациями *SMARCB1*, с различными эпигенетическими механизмами дисрегуляции, определяемыми методами метилирования ДНК, секвенирования РНК [12, 13].

Интересной особенностью данного случая является наличие отягощенного семейного анамнеза по онкологическим заболеваниям со стороны материнской линии. Данные семейного анамнеза, а также особенности клинического течения заболевания у пациентки были причиной направления крови на молекулярно-генетическую диагностику, что позволило верифицировать синдром генетической предрасположенности к рабдоидным опухолям I типа. При этом синхронная презентация 2 опухолей (АТРО и ганглиogliомы), ранний возраст дебюта (4 месяца), первично метастатическая форма АТРО, агрессивное течение опухоли, несмотря на проводимую интенсивную терапию, являются характерными его проявлениями. Отсутствие герминальной мутации *SMARCB1* у матери пациентки может свидетельствовать о возникновении данной мутации *de novo*. Злокачественные образования, диагностированные у родственников девочки, не являются типичными для данного синдрома, но, вероятно, ассоциированы с наличием генетической предрасположенности к онкологическим заболеваниям, что требует дополнительного дальнейшего обследования семьи по материнской линии.

### Выводы

АТРО у пациентов раннего возраста характеризуются агрессивным течением и неудовлетворительными результатами лечения. Нами представлен случай первично-метастатической АТРО ЦНС, дебютировавшей в возрасте 4 месяца с синхронным возникновением 2 опухолей у пациентки с подтвержденным синдромом предрасположенности к рабдоидным опухолям (вероятно *de novo*), умершей от прогрессирования через 44 месяца после первичной диагностики. Проведение интенсифицированных режимов ПХТ в сочетании с ВДХТ с аутоТГСК, ЛТ, метромной ПХТ позволило достичь пролонгированного контроля над заболеванием у данной пациентки с приемлемым качеством жизни. Отсутствие мишеней для таргетной терапии по результатам молекулярно-генетической диагностики ткани опухоли не позволило применить методы таргетной терапии, а стремительное прогрессирование заболевания привело к летальному исходу, несмотря на попытки достижения контроля с использованием метода ЛТ. Наличие отягощенного семейного анамнеза по онкологическим заболе-

ваниям требует дополнительного обследования родственников пациентки с поиском генетических детерминант, обуславливающих развитие раковых заболеваний внутри семьи.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Получено информированное согласие на публикацию данных. *Compliance with patient rights and principles of bioethics*  
The study was carried out in accordance with the WMA Helsinki Declaration as amended in 2013. Informed consent for publication of data was obtained from all individual participants.

#### Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022), гранта РФФ 22-45-08004.

#### Funding

This work was funded by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301), Russian Science Foundation grant 22-45-08004.

#### Участие авторов

Смирнова А.Ю. — разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме;  
Суспицын Е.Н. — проведение молекулярно-генетического исследования, анализ полученных данных, дополнение и редактирование текста рукописи;  
Имянитов Е.Н. — анализ данных молекулярно-генетического исследования, научное и литературное редактирование, финальное одобрение текста рукописи;  
Белогурова М.Б. — научное и литературное редактирование, финальное одобрение текста рукописи;  
Диникина Ю.В. — разработка концепции и дизайна статьи, научное редактирование, финальное одобрение текста рукописи.

#### Authors' contributions

Smirnova A.YU. — provided article design, performed data collection, scientific material analysis, literature review, manuscript writing, reference list preparation, and summary drafting;  
Suspitsin E.N. — conducted molecular genetic studies, analyzed the obtained data, and contributed to the manuscript text through additions and editing;  
Imyanitov E.N. — analyzed the molecular genetic study data, provided scientific and literary editing, and gave final approval to the manuscript text;  
Belogurova M.B. — contributed to scientific and literary editing and provided final approval of the manuscript;  
Dinikina Yu.V. — conceptualized and designed the article, contributed to scientific editing, and gave final approval of the manuscript.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

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. Woehrer A, Slavic I, Waldhoer T, et al. Incidence of atypical teratoid/rhabdoid tumors in children: a population-based study by the Austrian Brain Tumor Registry, 1996-2006. *Cancer*. 2010; 116(24): 5725-32.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.25540>.
2. Tekautz T.M., Fuller C.E., Blaney S., et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumors (ATRT): improved survival in children 3 years of age and older with radiation therapy and high-dose alkylator-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2005; 23(7): 1491-9.-DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.2005.05.187>.
3. Rechberger J.S., Nesvick C.L., Daniels D.J. Atypical teratoid rhabdoid tumor (ATRT): disease mechanisms and potential drug targets. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2022; 26(3): 187-192.-DOI: <https://doi.org/10.1080/14728222.2022.2040017>.
4. Bourdeaut F., Lequin D., Brugières L., et al. Frequent hSNF5/INI1 germline mutations in patients with rhabdoid tumor. *Clin Cancer Res*. 2011; 17(1): 31-38.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-1795>.
5. Del Baldo G., Carta R., Alessi I., et al. Rhabdoid tumor predisposition syndrome: from clinical suspicion to general management. *Front Oncol*. 2021; 11: 586288.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.586288>.
6. Nemes K., Johann P.D., Steinbügl M., et al. Infants and newborns with atypical teratoid rhabdoid tumors (ATRT) and extracranial malignant rhabdoid tumors (eMRT) in the EU-RHAB registry: a unique and challenging population. *Cancers*. 2022; 14: 2185.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14092185>.
7. Reddy A.T., Strother D.R., Judkins A.R., et al. Efficacy of high-dose chemotherapy and three-dimensional conventional radiation for atypical teratoid/rhabdoid tumor: a report from the children's oncology group trial ACNS0333. *J Clin Oncol*. 2020; 38: 1175-85.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO19.01776>.
8. Park M., Han J.W., Hahn S.M., et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system in children under the age of 3 years. *Cancer Res Treat*. 2021; 53(2): 378-388.-DOI: <https://doi.org/10.4143/crt.2020.756>.
9. Hoffman L.M., Richardson E.A., Ho B., et al. Advancing biology-based therapeutic approaches for atypical teratoid rhabdoid tumors. *Neuro Oncol*. 2020; 22(7): 944-954.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa046>.
10. Slavic I., Chocholous M., Leiss U., et al. Atypical teratoid rhabdoid tumor: improved long-term survival with an intensive multimodal therapy and delayed radiotherapy. *The Medical University of Vienna Experience 1992–2012. Cancer Med*. 2014; 3(1): 91-100.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.161>.
11. Fruhwald M.C., Hasselblatt M., Nemes K., et al. Age and DNA methylation subgroup as potential independent risk factors for treatment stratification in children with atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Neuro. Oncol*. 2020; 22: 1006-1017.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz244>.
12. Alva E., Rubens J., Chi S., et al. Recent progress and novel approaches to treating atypical teratoid rhabdoid tumor. *Neoplasia*. 2023; 37: 100880.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neo.2023.100880>.
13. Zhang C., Li H. Molecular targeted therapies for pediatric atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Pediatr Investig*. 2022; 6(2): 111-122.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ped4.12325>.
14. Berland M., Padovani L., Rome A., et al. Sustained complete response to metronomic chemotherapy in a child with refractory atypical teratoid rhabdoid tumor: a case report. *Front Pharmacol*. 2017; 8: 1-4.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00792>.
15. Kerbel R.S., Kamen B.A. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4: 423-436.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc1369>.
16. Bowers D.C., Aquino V.M., Leavey P.J., et al. Phase I study of oral cyclophosphamide and oral topotecan for children with recurrent or refractory solid tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 42: 93-98.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.10456>.
17. Sterba J., Pavelka Z., Andre N., et al. Second complete remission of relapsed medulloblastoma induced by metronomic chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 54(4): 616-7.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.22382>.
18. Stoeltzing S., Trefzer T., Kisro J., et al. Low-dose oral metronomic chemotherapy prevents mobilization of endothelial progenitor cells into the blood of cancer patients. *In Vivo*. 2008; 22(6): 831-6.
19. Peyrl A., Chocholous M., Kieran M.W., et al. Antiangiogenic metronomic therapy for children with recurrent embryonal brain tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 59(3): 511-7.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.24006>.
20. Winnicki C., Leblond P., Bourdeaut F., et al. Retrospective national "Real Life" experience of the SFCE with the Metronomic MEMMAT and MEMMAT-like Protocol. *J Clin Med*. 2023; 12(4): 1415.-DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12041415>.
21. Fruhwald M.C., Nemes K., Boztug H., et al. Current recommendations for clinical surveillance and genetic testing in rhabdoid tumor predisposition: a report from SIOPE Host Genome Working Group. *Familial Cancer*. 2021; 20: 305-316.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10689-021-00229-1>.

Поступила в редакцию 21.05.2023

Прошла рецензирование 03.07.2023

Принята в печать 31.08.2023

Received 21.05.2023

Reviewed 03.07.2023

Accepted for publication 31.08.2023

## Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Смирнова Анна Юрьевна / Smirnova Anna Y. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5293-9568>.

Суспицын Евгений Николаевич / Suspitsyn Evgeny N. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9764-2090>.

Имянитов Евгений Наумович / Imyanitov Evgeny N. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>.

Белогурова Маргарита Борисовна / Belogurova Margarita B. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>.

Диникина Юлия Валерьевна / Dinikina Yulia V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>.





© В.Н. Анисимов, А.М. Беляев

## Николай Павлович Напалков — ученый, руководитель, общественный деятель

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

© V.N. Anisimov, A.M. Belyaev

## Nikolai Pavlovich Napalkov — Scientist, Leader, Public Figure

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

Статья посвящена жизненному и творческому пути выдающегося ученого-онколога Николая Павловича Напалкова (1932–2008). Родившийся и выросший в семье потомственных врачей, являвшихся гордостью отечественной медицины, Николай Павлович ребенком участвовал в Великой Отечественной войне, закончил с отличием Ленинградский санитарно-гигиенический медицинский институт в 1956 г., в аспирантуре был учеником академика АМН СССР Л.М. Шабата в Институте онкологии АМН СССР (Ленинград), с которым он связал всю свою научную деятельность и впоследствии стал его директором. Его квалификация и кругозор были востребованы в международном сообществе — он был назначен руководителем отдела онкологии ВОЗ (1970–1974 гг.), затем заместителем генерального директора ВОЗ (1989–1998 гг.). Н.П. Напалков создал школу онкологов-экспериментаторов и эпидемиологов, занимающих лидирующие позиции в российской онкологии.

**Ключевые слова:** Н.П. Напалков; биография; научные направления; достижения; общественная деятельность

**Для цитирования:** Анисимов В.Н., Беляев А.М. Николай Павлович Напалков — ученый, руководитель, общественный деятель. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(1): 146–154.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-146-154

The article covers the life and career of the outstanding oncologist Nikolai Pavlovich Napalkov (1932–2008). He was born and raised in a family of hereditary practitioners of professional medicine, who were the pride of Russian medicine. In his childhood Nikolai Pavlovich was involved in the World War II and later in 1956 he graduated with honors from the Leningrad Sanitary and Hygienic Medical Institute. During his postgraduate studies he was a student of an academician L.M. Shabad at the Institute of Oncology of the USSR Academy of Medical Sciences (Leningrad). He connected all his studies and scientific research with alma mater and consequently headed the Institute. High expertise and visionary decisions were highly recognized by the international community - he was appointed Head of the WHO Oncology Department (1970–1974), then Assistant Director-General of WHO (1989–1998). N.P. Napalkov created a school of experimental oncologists and epidemiologists who hold leading positions in Russian oncology. scientific fields

**Keywords:** N.P. Napalkov; biography; achievements; social activity

**For Citation:** Anisimov V.N., Belyaev A.M. Nikolai Pavlovich Napalkov - scientist, leader, public figure. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(1): 146–154. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-146-154

✉ Контакты: Анисимов Владимир Николаевич, [aging@mail.ru](mailto:aging@mail.ru)

Николай Павлович Напалков родился в Ленинграде 28 июля 1932 г. в семье потомственных медиков, внесших существенный вклад в развитие отечественного здравоохранения.

Отец — Павел Николаевич — профессор кафедры факультетской хирургии Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института, был автором учебника факультетской хирургии, по которому учились все студенты медицинских вузов Советского Союза, мать — врачом в бактериологической лабора-

тории больницы им. Мечникова. В годы Великой Отечественной войны отец Николая Павловича участвовал в Сталинградской битве, воевал на Курской дуге в качестве армейского хирурга. Павел Николаевич был главным хирургом Второго Белорусского фронта, мать работала врачом санитарного поезда. Бок о бок отец и сын прошли страшные годы войны. Сохранилась справка о том, что Н.П. Напалков находился на фронте в составе действующей армии.

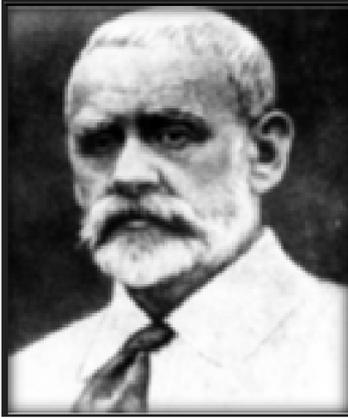


Рис. 1. Николай Иванович Напалков (1868–1938)



Рис. 2. Павел Николаевич Напалков (1900–1988), доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РСФСР



Рис. 3. Коля Напалков в действующей армии, Румыния, 1944 г. (12 лет)

Окончив с медалью среднюю школу, в 1950 г. Николай Павлович поступил в Ленинградский санитарно-гигиенический медицинский институт Министерства здравоохранения РСФСР, который и окончил с отличием в 1956 г., получив диплом врача по специальности «санитарное дело». За время обучения в институте он начал заниматься исследовательской работой под руководством академика АМН СССР Д.А. Жданова и выполнил несколько работ по внутриорганному лимфатическому руслу и кровоснабжению ряда органов в процессе эмбриогенеза.

За успешное сочетание учебы, научной и общественной работы Николай Павлович был удостоен Сталинской стипендии и после окончания института был рекомендован в аспирантуру при Институте онкологии АМН СССР, которую проходил в лаборатории экспериментальной онкологии под руководством академика АМН ССР Л.М. Шабада.

В этот период он подготовил кандидатскую диссертацию о морфологических особенностях

и морфогенезе экспериментальных опухолей щитовидной железы, которую успешно защитил в 1958 г. Уже в этой серии исследований Н.П. Напалков обратил внимание на гистогенетическую неоднородность эпителия щитовидной железы, что в последующие годы позволило ему построить морфологическую классификацию экспериментальных опухолей этого органа. Обобщением морфологических работ Н.П. Напалкова в связи с экспериментальными опухолями щитовидной железы явилось написание им главы в руководстве по опухолям лабораторных животных, изданном Международным агентством по изучению рака (МАИР) [1].

В серии последующих работ Н.П. Напалков сосредоточился на изучении механизмов канцерогенного действия тиреостатических веществ. Им было установлено, что многие тиреостатики обладают прямым канцерогенным действием непосредственным нарушением функции щитовидной железы и усилением функции гипофиза. В этот же период им было доказано гепатотропное



Рис. 4. Н.П. Напалков — член студенческого научного общества



Рис. 5. Николай Павлович — аспирант академика АМН СССР Л.М. Шабада, 1957 г.

канцерогенное действие гербицида и полупродукта для ряда производств — аминотриозола [2]. Эти работы послужили основанием запрета применения этого гербицида в США, а в СССР его использование было строго регламентировано и предотвратило опасность канцерогенного действия на человека.

С 1965 г. Н.П. Напалков и его сотрудники первыми в нашей стране приступили к разработке новой важной проблемы онкологии — трансплацентарного канцерогенеза (В.А. Александров, А.Я. Лихачев, П.П. Дикун, О.П. Савельева, И.А. Васильева, И.Г. Попович, М.Н. Иванов-Голицин, И.А. Шендрикова, М.Л. Тындык). Ими были сформированы основные современные представления об особенностях последнего. Было показано, что это явление универсально у млекопитающих разных видов. Установлено существование различной чувствительности зародыша и матери к канцерогенным действиям на разных стадиях беременности. Впервые было доказано, что между развитием уродств, опухолей и внутриутробной гибелью плода лежит иная, нежели полагали ранее, связь: это не разные стадии одного процесса, а разные следствия одной причины — специфического действия канцерогена на плод. Им же было выдвинуто предположение, что в результате даже однократного действия на плод чувствительность организма к канцерогенным веществам резко возрастает и остается повышенной в течение всей жизни. Эти и многие другие закономерности трансплацентарного канцерогенеза, открытые Н.П. Напалковым и его сотрудниками, позволили ему еще в 1970 г. выступить с предположением о том, что это явление имеет непосредственное отношение к возникновению злокачественных образований у детей [3–5]. В 1971 г. это было убедительно подтверждено группой американских исследователей, показавших, что у девочек и девушек рак влагалища может вызываться введением в период беременности синтетических гормональных препаратов. Совместно с К.М. Пожарисским были выполнены фундаментальные исследования по морфогенезу рака пищевода и толстой кишки. На модели канцерогенеза, индуцируемого 1,2-диметилгидразином (ДМГ) у крыс, было установлено, что рак кишечника возникает *de novo*. Причем, показано что акцепторами канцерогенных воздействий являются пролиферирующие стволовые клетки кишечного эпителия.

Большое внимание Н.П. Напалков уделял исследованию канцерогенеза в различные периоды онтогенеза и работам по изучению возрастной чувствительности к действию канцерогенных факторов. Он поддерживал работы В.Н. Анисимова, которым были экспериментально уста-

новлены основные закономерности модифицирующего влияния возраста на чувствительность организма к действию различных экзогенных и эндогенных канцерогенных агентов, лежащие в основе механизма возрастного увеличения частоты злокачественных новообразований. Выявлена и охарактеризована роль возрастной динамики активности ферментных систем, метаболизирующих канцерогены, систем репарации ДНК, пролиферативной активности тканей-мишеней в изменениях их чувствительности к иницирующему действию канцерогенных агентов различной природы (химических, радиационных, гормональных). Так, при изучении механизмов возрастных различий в канцерогенном действии нитрозосоединений А.Я. Лихачевым в сотрудничестве с МАИР была установлена роль алкилирования, репарации и синтеза ДНК в канцерогенезе, индуцируемом этими агентами. Исследования подтвердили представления о том, что в тканях организма с возрастом накапливаются клетки, подвергшиеся случайным воздействиям канцерогенных агентов и прошедшие, в соответствии с многостадийной моделью канцерогенеза, более чем одну стадию на пути к ее полной малигнизации. Воздействие канцерогенов поздних стадий и опухолевых промоторов на такие клетки у старых животных неизменно вызывает новообразования в тканях-мишенях с большей частотой и с более коротким латентным периодом, чем у молодых животных. Большой международный резонанс имела состоявшаяся в декабре 1983 г. конференция «Возрастные факторы канцерогенеза». Ее труды были опубликованы в серии научных публикаций МАИР [6].

В середине 60-х гг. Н.П. Напалков вместе с Н.Н. Блохиным принимал активное участие в организации Международного агентства по изучению рака (МАИР) в Лионе (Франция), и позднее неоднократно входил в состав его руководящего и научного советов, стипендиального комитета. Много лет он являлся членом совета Международного противоракового союза. Начиная с 1962 г. выступления Н.П. Напалкова звучали на всех онкологических конгрессах. В 1965 г. он был назначен заместителем директора по научной работе Института онкологии им. проф. Н.Н. Петрова Минздрава СССР. В 1971 г. он был командирован в Женеву руководить отделом онкологии в штаб-квартиру ВОЗ, где работал до февраля 1974 г. В связи с кончиной члена-корреспондента АМН СССР А.И. Ракова, Н.П. Напалков был отозван из ВОЗ и назначен директором Института онкологии им. проф. Н.Н. Петрова Минздрава СССР, продолжая руководить лабораторией экспериментальных опухолей, дело, которое он не прекращал во время службы в ВОЗ.



Рис. 6. М.М. Буслаева, В.А. Александров, Н.П. Напалков, Н.М. Эмануэль, Дж.К. Барретт на симпозиуме «Возрастные факторы канцерогенеза», Ленинград, 1983 г.



Рис. 9. Министр здравоохранения СССР академик Б.В. Петровский вручает институту орден Трудового Красного Знамени на праздновании 50-летия института (1977 г.)



Рис. 7. Сотрудники лаборатории экспериментальных опухолей, 1980 г.



Рис. 10. Сотрудники отдела канцерогенеза и онкогеронтологии, 2007 г.

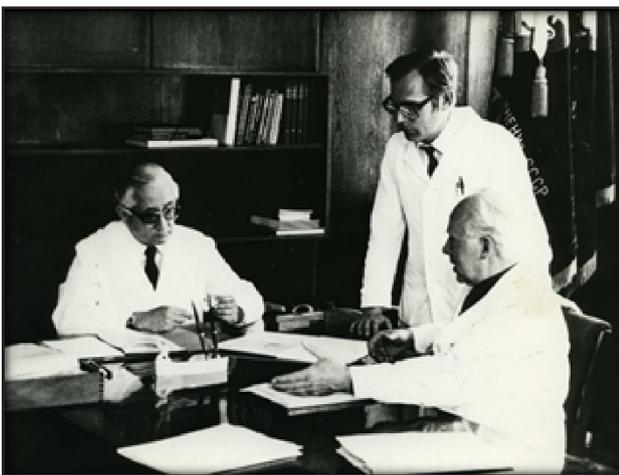


Рис. 8. Н.П. Напалков, Р.И. Вагнер, В.Ф. Семиглазов



Рис. 11. Визит директора МАИР проф. Дж. Хиггинсона в Институт

Опыт и знания, приобретенные в ВОЗ, со-служили добрую службу Н.П. Напалкову, когда Институт онкологии им. проф. Н.Н. Петрова был назначен головным научным учреждением Минздрава СССР по проблемам организации противораковой борьбы, диагностики и лечения злокачественных новообразований. Основной сферой приложения научных интересов Н.П. Напалкова в этот период становятся вопросы первичной и вторичной профилактики

рака и эпидемиологии злокачественных опухолей.

В НИИ онкологии он собрал сильную группу исследователей-энтузиастов, работа которой внесла существенный вклад в развитие эпидемиологии рака в СССР, вывела его на международный уровень (В.М. Мерабишвили, О.Т. Дятченко и др.).

Н.П. Напалков большое внимание уделял международному сотрудничеству. Он активно

направлял на стажировки в ведущие онкологические учреждения мира молодых сотрудников института. Среди них следует упомянуть А.Я. Лихачева, Е.В. Цырлину, Ф.К. Джиоева, О. Серову, П.Г. Князева, А.С. Локтионова, Т. Бандалетову, А. Никитина, А. Михеева и др. Большое значение имели приглашения крупных ученых с лекциями, посвященными самым острыми вопросам онкологии. Ведущие эпидемиологи сэр R. Doll, R. Peto (Великобритания) и E. Wynder (США) доказали, что курение вызывает рак лёгкого и увеличивает риск заболеваний сердца. Ричард Долл также установил, что радиация способствует развитию лейкозов, воздействие асбеста способствует развитию рака легких и что алкоголь способствует развитию рака молочной железы. Нобелевский лауреат Н. Temin (1975), открывший обратную транскриптазу, прочитал в институте лекцию о своем открытии. С лекциями приезжали директора МАИР — Дж. Хиггинсон, Л. Томатис, П. Клейхьюис, П. Бойл. Многолетнее сотрудничество было установлено с вице-директором Национального института рака (США) Д. Райсом. В Ленинграде в 1988 г. с большим успехом состоялся международный симпозиум «Перинатальный и многогенерационный канцерогенез» [4].

В 1989 г. Н.П. Напалков был назначен на должность генерального ассистент-директора ВОЗ в Женеве, в которой он проработал до 1998 г. и курировал деятельность таких программ как влияние окружающей среды на здоровье человека, борьба с хроническими неинфекционными заболеваниями (рак, сердечно-сосудистые и психические заболевания, профессиональные болезни и гигиена труда, здоровье пожилых, распространение здорового образа жизни). Особое место в деятельности Н.П. Напалкова занимало руководство международной программой ВОЗ по ослаблению вредных для здоровья людей по-

следствий аварии на Чернобыльской АЭС. Эта программа позволила оказать помощь здравоохранению пострадавших регионов на сумму, превысившую 20 млн долларов США.

За годы своей научной и организационной деятельности Н.П. Напалков опубликовал более 100 научных работ по вопросам экспериментальной онкологии, организации противораковой борьбы, онкологической статистики и эпидемиологии злокачественных новообразований. Он автор нескольких монографий, редактор «Руководства по общей онкологии», которое в течение десятилетия являлось настольной книгой для онкологов. Впервые в СССР по его инициативе был создан Раковый регистр, который возглавил его ученик В.М. Мерабишвили. Двумя изданиями вышла в МАИР их монография «Частота рака в СССР» [7]. Под руководством и при непосредственном участии Н.П. Напалкова созданный в ВОЗ на базе НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова Минздрава СССР сотрудничающий научный центр разработал морфологическое приложение в 9-му пересмотру онкологического раздела международной классификации болезней. Эта работа завершилась изданием «Руководства по международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти» [8], куда полностью вошел раздел «Морфология опухолей», подготовленный указанным центром. Он являлся председателем Всесоюзной проблемной комиссии «Канцерогенез», заместителем председателя бюро Научного совета по проблеме «Злокачественных новообразований» при Президиуме АМН СССР.

В 1989 г. Н.П. Напалкова назначают на должность заместителя генерального директора Всемирной организации здравоохранения. Он отвечал за несколько программ, связанных с влиянием окружающей среды на здоровье человека, мероприятиями по борьбе с хроническими

#### Список докторских диссертационных работ, выполненных при консультации академика РАМН Н.П. Напалкова

№	ФИО	Тема	Год защиты
1	Александров В.А.	Основные закономерности действия канцерогенных нитрозосоединений на организм в период эмбриогенеза	1978
2	Пожариский К.М.	Экспериментальный анализ морфогенеза и патогенеза эпителиальных опухолей кишечника	1978
3	Окулов В.Б.	Экспериментальное исследование кейлонов при опухолевом росте	1982
4	Анисимов В.Н.	Экспериментальное исследование особенностей канцерогенеза в различные возрастные периоды	1983
5	Мерабишвили В.М.	Методологические проблемы совершенствования информационных систем онкологической статистики	1983
6	Лихачев А.Я.	Экспериментальное исследование роли алкилирования азотистых оснований ДНК в канцерогенезе	1984
7	Забезинский М.А.	Влияние неспецифического повреждения тканей на канцерогенезе (экспериментально-морфологическое исследование)	1987

инфекционными заболеваниями, гигиеной труда, здоровьем пожилых людей и пропагандой здорового образа жизни, участвовал в подготовке монографии международной программы химической безопасности «Гигиенические критерии состояния окружающей среды. Т. 144. Принципы оценки эффектов химического воздействия на популяцию пожилых людей» [9].

Н.П. Напалков создал ведущую в стране научную школу по экспериментальной онкологии. Под его руководством защищено 7 докторских (таблица) и 13 кандидатских диссертаций.

Н.П. Напалковым были получены данные о развитии опухолей в ряду поколений животных, получавших тиреостатики. Им и его сотрудниками — В.А. Александровым, А.Я. Лихачевым, П.П. Дикунном, О.П. Савельевой, И.А. Васильевой, И.Г. Попович, М.Н. Ивановым-Голицыным, И.А. Шендриковой, М.Л. Тындык и др. было показано, что это явление универсально для млекопитающих различных видов. Впервые была обнаружена опасность суммирования и взаимного усиления канцерогенных воздействий на организм, происходивших в период его внутриутробного развития и после рождения. О приоритете этих исследований свидетельствует приглашение сотрудников лаборатории к участию в подготовке совместно с МПХБ ВОЗ монографии «Принципы воздействия риска для потомства в связи с воздействием химических веществ в период беременности» [10].

Учитывая старение и канцерогенез связаны с гормонально-метаболическими изменениями, в т. ч. приводящими к диабету 2 типа, совместно с лабораторией эндокринологии были впервые начаты исследования по модифицирующему канцерогенез действию антидиабетических бигуанидиновых препаратов (фенформин, буформин и метформин). Обширные исследования, выполненные на различных моделях, показали, что бигуаниды [11] обладают геропротекторными и антиканцерогенными свойствами. Аналогичный эффект был выявлен при исследовании пептидных биорегуляторов, полученных В.Х. Хавинсоном и В.Г. Морозовым [12].

В совместных работах с К.М. Пожариским было показано, что возникновение опухоли кишечника под влиянием 1,2-диметилгидразина в значительной мере может быть обосновано действием таких модифицирующих факторов, как функциональная активность различных звеньев эндокринной системы, микробиологический статус организма, в особенности состав кишечной флоры, физические повреждения слизистой оболочки кишки и вызываемый ими процесс репаративной регенерации. Впервые в СССР были проведены эксперименты по канцерогенезу тонкой кишки у гнотобиотов (безмикробных

животных). Установлено, что у безмикробных крыс опухоли кишечника развиваются во много раз слабее [13].

Из других модифицирующих факторов М.А. Забежинским было изучено влияние неспецифического повреждения на канцерогенез. Было установлено что это влияние обусловлено, в основном, альтерацией клеток-мишеней, нарушением метаболизма канцерогенов, стимуляцией пролиферации клеток в поврежденном органе и другими местными и системными реакциями на повреждение [14]. В.Б. Окулов выполнил серию оригинальных работ по изучению тканеспецифических ингибиторов пролиферации (кейлонов) при экспериментальном опухолевом росте [15].

Исследование канцерогенеза в различные периоды онкогенеза включало работы по изучению возрастной чувствительности к действию канцерогенных факторов. В этот период В.Н. Анисимовым были экспериментально установлены основные закономерности модифицирующего влияния возраста на чувствительность организма к действию различных эндогенных и экзогенных агентов, лежащие в основе механизма возрастного увеличения частоты злокачественных опухолей. Выявлена и охарактеризована роль возрастной динамики активности ферментных систем, метаболизирующих канцерогены, систем репарации ДНК, пролиферативной активности тканей-мишеней в изменениях их чувствительности к инициирующему действию канцерогенных агентов различной природы (химических, радиационных, гормональных) [16–18].

А.Я. Лихачевым на различных экспериментальных моделях была установлена роль алкилирования, репарации и синтеза ДНК в канцерогенезе, индуцированном этими агентами. Исследования подтвердили представления о том, что в тканях организма с возрастом накапливаются клетки, подвергшиеся случайным воздействиям канцерогенных агентов и прошедшие, в соответствии с многостадийной моделью канцерогенеза, более чем одну стадию на пути к её полной малигнизации. Воздействие канцерогенов поздних стадий и опухолевых промоторов, такие клетки у старых животных неизменно вызывают новообразования в тканях-мишенях с большей частотой и с более коротким латентным периодом, чем у молодых животных [18, 19].

Было также обнаружено, что воздействие различных канцерогенных агентов сопровождается ускоренным развитием в организме животных гормонально-метаболических нарушений, свойственных естественному старению и способствующих реализации процесса канцерогенеза [18].



Рис. 12. Академик АН и АМН СССР Н.Н. Блохин, академик АМН СССР Н.П. Напалков, академик АН Украины Р.Е. Кавецкий



Рис. 13. Открытие памятника Н.Н. Петрову на столетие со дня рождения, 1976

Часть этих исследований проводилась совместно с лабораторией эндокринологии института, возглавляемой В.М. Дильманом. Приоритетности исследований по данной проблеме свидетельствует проведенная в 1983 г. совместно с МАИР международная конференция [19] и подготовка в МПХБ ВОЗ монографии «Принципы оценки эффектов химического воздействия на популяцию пожилых людей» [9].

Важным этапом явилось открытие ранее неизвестного явления возникновения злокачественных опухолей у животных в следствие избирательного включения в ДНК синтетического пиримидинового основания — 5-бромодезоксиуридина (БДУ), вызывающего нестабильность генома, мутации при его неонатальном введении. Было обнаружено, что БДУ, введенный в неонатальный период, когда наиболее высока пролиферативная активность, оказывает канцерогенный эффект на мышей и крыс, проявляющийся повышением при сравнении с интактным контролем частоты и множественности возникновения опухолей, а также сокращении латентного периода их развития [20]. В дальнейшем

было установлено, что канцерогенный эффект БДУ пропорционален дозе введенного агента и передается потомству. Таким образом, было доказано, что лишь одного избирательного повреждения ДНК достаточно для инициации канцерогенеза и ускорения процесса старения при воздействии химических агентов или радиации, что было зарегистрировано в качестве научного открытия [21].

В 90-е гг. лаборатория активно продолжает исследование чувствительности организмов к канцерогенам в различные возрастные периоды (канд. дисс. А.И. Овсянникова, Н.В. Жуковской, А.М. Михеева, Г.Ю. Осиповой). В 1998 г. по предложению Н.П. Напалкова и К.П. Хансона, в тот период директора института, лаборатория была переименована в лабораторию канцерогенеза и старения, что более точно соответствует основным направлениям её научных исследований.

В 1974–1989 гг. Н.П. Напалков возглавлял Всесоюзное научное общество онкологов. Под его руководством были проведены в 1979 г. в г. Ташкенте и в 1986 г. в Ленинграде 3 и 4 Всесоюзные съезды онкологов.

С 1974 г. в течение 15 лет Н.П. Напалков являлся главным редактором журнала «Вопросы онкологии». Долгие годы он был председателем комиссии по здравоохранению Ленсовета и депутатом, которым он неоднократно избирался. Он также избирался народным депутатом СССР, работал в Комитете по охране здоровья. В 1998 г. Н.П. Напалков становится почетным директором НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова и продолжает интенсивную научно-консультативную деятельность. Он участвовал в подготовке Классификации опухолей, переиздаваемой ВОЗ и МАИР, был членом Учредительного совета глобального форума медицинских наук. По поручению Минздрава РФ Н.П. Напалков в составе делегации РФ принимал участие в подготовке Международной рамочной конвенции по борьбе с табакокурением. В 1986 г. Н.П. Напалков был избран академиком АМН СССР. Был награжден орденами Трудового Красного Знамени (1981 г.) и Дружбы народов (1986 г.).

Н.П. Напалков был человеком широчайшего кругозора, энциклопедических знаний. Он имел выдающихся учителей, таких как академики Л.М. Шабад и А.И. Серебров, и полученные от них знания и свой огромный опыт экспериментатора-онколога и организатора науки он стремился передать нам, его ученикам. Он воспитал учеников в различных областях онкологии, но, прежде всего — в канцерогенезе. Его дети, близнецы Павел и Анатолий, продолжили семейную медицинскую традицию. Они в 1982 г. закончили 1-й ЛМИ им. Павлова и стали вра-

чами. Анатолий Напалков — доцент кафедры факультетской хирургии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, которой когда-то заведовал его знаменитый дед. Круг интересов Павла Напалкова достаточно широк и касается, главным образом, разработки и внедрения новых лекарств.

Для нас в науке Николай Павлович был строгим отцом и Учителем, и всегда был образцом преданности науке и институту, образцом честности и порядочности. Он неизменно поддерживал своих учеников, способствовал их росту, умел радоваться их достижениям на отечественном и международном уровне. Преемственность — необходимое условие развития науки. Николай Павлович это прекрасно знал и воспитывал молодежь в этом духе. Наш долг — передать знания и преданность науке молодому поколению. В этом видим свой долг перед своим Учителем.

Николай Павлович Напалков скончался 22 марта 2008 г. Приказом губернатора Санкт-Петербурга 6 февраля 2023 г. имя Н.П. Напалкова присвоено ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)».

Как и его великие предки, Напалков стоял у руля крупнейших профессиональных сообществ. Его разносторонние интересы, энциклопедические знания в различных областях науки и культуры, необыкновенная скромность привлекали людей. Николай Павлович воспитал целую плеяду талантливых ученых, многие из которых сегодня возглавляют ведущие направления в онкологии.

#### *Благодарность*

Авторы признательны В.А. Александрову, М.А. Забежинскому, В.Б. Окулову, И.Г. Попович, М.Л. Тындык за комментарии и дополнения к статье.

#### *Acknowledgements*

The authors thank V.A. Aleksandrov, M.A. Zabezinsky, V.B. Okulov, I.G. Popovich, M.L. Tyndyk for their comments and amendments to the article.

#### *Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### *Conflict of interest*

The authors declare no conflict of interest.

#### *Финансирование*

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

#### *Funding*

The study was performed without external funding.

#### *Участие авторов*

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

#### *Authors' contribution*

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data, drafting and revising the manuscript, final approval of the version to be published, and they agree to be accountable for all aspects of the work.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

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. Napalkov N.P. Tumours of the thyroid gland. IARC Sci Publ. 1976; (6): 239-71.
2. Напалков Н.П. Бластомогенное действие 3-амино-1,2,4-триазола. Гиг. труда и проф. заболеваний. 1962; 6: 48-51. [Napalkov N.P. Blastomogenic effect of 3-amino-1,2,4-triazole. Labor Hygiene and Occupational Diseases. 1962; 6: 48-51. (In Rus)].
3. Napalkov N.P., Alexandrov V.A. On the effects of blastomogenic substances on the organism during embryogenesis. Z Krebsforsch. 1968; 71(1): 32-50.-DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00524500>.
4. Perinatal and multigeneration carcinogenesis. Ed. by Napalkov N.P., Rice J.M., Tomatis L., Yamasaki H. Lyon: IARC Sci. Publ. 96. 1989.
5. Napalkov N.P. Prenatal and childhood exposure to carcinogenic factors. Cancer Detect Prev. 1986; 9(1-2): 1-7.
6. Age-related Factors in Carcinogenesis Ed. by A. Likhachev, V. Anisimov, Montesano R. 1985; 288. ISBN: 9283211588.
7. Cancer Incidence in the USSR. Ed. by Napalkov N.P., Tserkovny G.F., Merabishvili V.M., et al. IARC Scientific Publication No. 48. 1983.
8. Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death: Based on the Recommendations of the Eighth Revision Conference, 1965, and Adopted by the Nineteenth World Health Assembly, Vol. 1. WHO, Geneva. 1967: 616.
9. Anisimov V.N., Birnbaum L., Butenko G., et al. Principles for evaluating chemical effects on the aged population (environmental health criteria 144). Geneva: WHO. 1993: 159.
10. Alexandrov V.A., Anderson E.L., Anisimov V.N., et al. Principles for evaluating health risks to progeny associated with exposure to chemicals during pregnancy (environmental health criteria 30). Geneva: WHO. 1984: 177.
11. Anisimov V.N. Antidiabetic biguanides as anti-aging drugs. In: Anti-Aging Drugs: From Basic Research to Clinical Practice. RCS Drug Discovery Series No.57, Ed. by A.M. Vaiserman. London: The Royal Society of Chemistry. 2017: 416-431.
12. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Twenty years of study on effects of pineal peptide preparation: Epithalamin in experimental gerontology and oncology. Ann NY Acad Sci. 1994; 719: 483-493.
13. Pozhariski K.M., Likhachev A.J., Klimashevski V.F., Shaposhnikov J.D. Experimental intestinal cancer research with special reference to human pathology. Adv Cancer Res. 1979; 30: 165-237.

14. Забежинский М.А. Профессиональные неспецифические повреждения как фактор риска при канцерогенном воздействии. Практические и научные основы профилактики канцерогенных воздействий. Л: НИИ онкологии им. Проф. Н.Н. Петрова. 1984: 50-60. [Zabzhinsky M.A. Occupational nonspecific injuries as a risk factor in carcinogenic exposure. Practical and scientific bases of carcinogenic exposure prevention. Leningrad: NMRC of Oncology named after N.N.Petrov. 1984: 50-60. (In Rus)].
15. Окулов В.Б. Кейлоны и опухолевый рост. *Вопр. онкол.* 1981; 27(4): 101. [Okulov V.B. Kaylons and tumor growth. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 1981; 27(4): 101. (In Rus)].
16. Anisimov V.N. Carcinogenesis and aging. *Adv Cancer Res.* 1983; 40: 364-365.
17. Anisimov V.N. Carcinogenesis and aging, Vols. 1 & 2. Boca Raton, FL: CRC Press, Inc. 1987; vol.1: 168; vol.2: 146.
18. Anisimov V.N. Aging and cancer biology. In: *Geriatric Oncology.* Ed. by Extermann M. Cham: Springer Nature Switzerland AG. 2020: 91-109.-DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-57415-8>.
19. Лихачев А.Я. Молекулярно-биологические основы тканеспецифического действия диметилгидразина. *Эксперим. онкол.* 1980; 2(6): 3-7. [Likhachev A.Ya. Molecular and biological bases of tissue-specific action of dimethylhydrazine. *Experim Oncol.* 1980; 2(6): 3-7. (In Rus)].
20. Napalkov N.P., Anisimov V.N., Likhachev A.J., Tomatis L. 5-Bromodeoxyuridine-induced carcinogenesis and its modification by persistent estrus syndrome, unilateral nephrectomy, and X-irradiation in rats. *Cancer Res.* 1989; 49(2): 318-323.
21. Anisimov V.N. 5-Bromo-2'-deoxyuridine-induced sole perturbation of DNA is sufficient for initiation of both aging and cancer in vivo. *J Exp Clin Cancer Res.* 1994; 13(1): 31-38.

Поступила в редакцию 03.11.2023

Прошла рецензирование 18.11.2023

Принята в печать 21.12.2023

Received 03.11.2023

Reviewed 18.11.2023

Accepted for publication 21.12.2023

#### Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Анисимов Владимир Николаевич / Anisimov Vladimir N. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3683-861X>.  
 Беляев Алексей Михайлович / Belyaev Alexey M. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>.



**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ,  
ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ «ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ» В 2023 ГОДУ**

**ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

1. Беляев А.М. Обращение главного редактора журнала «Вопросы онкологии». № 6, стр. 969-970.

**ПЕРЕДОВАЯ**

2. Цуканов А.С., Демидова И.А., Цаур Г.А., Друй А.Е., Ольшанская Ю.В., Кекеева Т.В., Филипенко М.Л., Имянитов Е.Н. Диагностика синдрома Линча у онкологических пациентов: позиция Межрегиональной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии. № 1, стр. 7-14.
3. Демидова И.А., Филипенко М.Л., Цуканов А.С., Имянитов Е.Н. Микросателлитная нестабильность: нюансы лабораторной диагностики (позиция Межрегиональной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии). № 2, стр. 174-179.

**ОБЗОРЫ**

4. Солодкий В.А., Титова В.А., Панышин Г.А. Эволюционное развитие технологий лучевой терапии местнораспространенного рака шейки матки. № 1, стр. 15-23.
5. Загоруйко В.А., Носов А.К., Князева М.С., Щекутеев Н.А., Малыгин А.Ю., Савкин Д.А., Проценко С.А. Перспективы применения микроРНК (mir-371, mir-302, mir-372, mir-367) в качестве биомаркера у больных герминогенными опухолями. № 1, стр. 24-29.
6. Казубская Т.П., Мехеда Л.В., Трофимов Е.И., Фомина Л.Я., Харкевич Г.Ю., Бельшева Т.С., Козлова В.М., Сорокина С.С., Фридман М.В. Меланома, молекулярно-генетические аспекты этиопатогенеза: соматические и герминальные мутации. № 1, стр. 30-37.
7. Андреев Д.А., Завьялов А.А. Статус низкой экспрессии HER2 — инновационная концепция в дифференцированном подходе к выбору терапии пациентов с тройным негативным раком молочной железы. № 1, стр. 38-44.
8. Чайка А.В., Гусакова М.С., Хомяков В.М., Рябов А.Б., Каприн А.Д. Терапия HER2-положительного РЖ — обзор молекулярно-генетических особенностей сигнального пути, результатов клинических исследований. № 1, стр. 45-54.
9. Арсеньев А.И., Канаев С.В., Арсеньев Е.А., Тарков С.А., Барчук А.А., Мельник Ю.С., Нефедов А.О., Новиков Р.В., Зозуля А.Ю., Гагуа К.Э., Аристидов Н.Ю., Антипов Ф.Е., Мережко Ю.О., Ильин Н.Д., Новиков С.Н. Место сосудистых механизмов в реализации радиобиологических эффектов высокодозной лучевой терапии. № 2, стр. 180-186.
10. Мусаелян А.А., Иевлева А.Г., Отраднаева Е.А., Дегтярев А.М., Зарембо И.А., Имянитов Е.Н., Орлов С.В. Предикторы эффективности иммунотерапии при раке тела матки. № 2, стр. 187-194.
11. Захаренко А.А., Беляев М.А., Вервекин И.В., Палтышев И.А. Методы профилактической внутрибрюшинной химиотерапии в лечении рака желудка с высокими рисками перитонеального канцероматоза (обзор литературы). № 2, стр. 195-202.
12. Бейшембаев А.М., Жордания К.И., Чой Е.Д., Туркменов А.А., Жекшенбек К.Т. Принципы современной диагностики гранулезоклеточных опухолей яичников. № 2, стр. 203-209.

13. Нечаева А.С., Мацко М.В., Улитин А.Ю., Зрелов А.А. Нейробластома и ганглионейробластома центральной нервной системы у взрослых пациентов. № 2, стр. 210-218.
14. Баллозек М.Ф., Проценко С.А., Потиевская В.И. Миокардиты, ассоциированные с терапией ингибиторами иммунных контрольных точек: стратегии диагностики и лечения. № 2, стр. 219-226.
15. Митюшкина Н.В., Имянитов Е.Н. Молекулярная диагностика нарушений в генах семейства FGFR. № 3, стр. 364-372.
16. Юнусова Н.В., Сваровский Д.А., Коновалов А.И., Сиденко Е.А., Старцева Ж.А. Молекулярные механизмы противоопухолевого эффекта терморрадиотерапии у больных злокачественными новообразованиями с метаболическими нарушениями. № 3, стр. 373-382.
17. Дубровская В.Ф., Костеников Н.А., Катаева Г.В. Частота и локализация развития интракраниальных метастазов внемозговых новообразований. № 3, стр. 383-388.
18. Сангинов Д.Р., Хусейнзода З.Х., Назаров Ш.О., Махмудова Л.Ш., Ниязов И.К. Современный взгляд на хирургическое лечение и прогностические факторы рецидивирования рака кожи век. № 3, стр. 389-398.
19. Грибкова И.В., Завьялов А.А. Возможность использования ривароксабана у детей с онкологическими заболеваниями и преимущества данного препарата перед стандартными антикоагулянтами. № 3, стр. 399-405.
20. Карачун А.М., Самсонов Д.В., Гришко П.Ю. Вмешательство за пределами тотальной мезоректумэктомии при раке прямой кишки: оправдан ли лапароскопический доступ? № 4, стр. 592-598.
21. Панышин Г.А. Роль дистанционной стереотаксической абляционной радиотерапии тела при олигOMETASTATической болезни (общие вопросы). № 4, стр. 599-604.
22. Арсеньев А.И., Канаев С.В., Арсеньев Е.А., Тарков С.А., Барчук А.А., Мельник Ю.С., Нефедов А.О., Новиков Р.В., Зозуля А.Ю., Аристидов Н.Ю., Антипов Ф.Е., Мережко Ю.О., Ильин Н.Д., Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Новиков С.Н. Роль абскопального немишенного эффекта в радиобиологии высокодозного облучения. № 4, стр. 605-615.
23. Грибкова И.В., Завьялов А.А. Источники НК-клеток для CAR-технологий. № 4, стр. 616-622.
24. Гарифуллин А.И., Пикин О.В., Рябов А.Б., Александров О.А., Агабекян Г.А. Роль монооксида азота в развитии и лечении онкологических заболеваний. № 4, стр. 623-630.
25. Кулигина Е.Ш., Янус Г.А., Мартынов А.С., Горгуль Ю.А., Степанова Е.О., Моисеенко Ф.В., Имянитов Е.Н. Циркулирующие опухолевые ДНК как экспресс-маркер эффективности таргетной и химиотерапии. № 5, стр. 796-804.
26. Омеляновский В.В., Никитина А.В., Рыжова О.Р., Мухортова П.А., Струнина Ю.В. Обзор зарубежных подходов к оценке и финансированию агностических лекарственных препаратов для лечения злокачественных новообразований. № 5, стр. 805-814.
27. Гаптулбарова К.А., Литвяков Н.В., Ибрагимова М.К. Инфицированность вирусом папилломы человека при патологиях полового члена (систематический обзор литературы). № 5, стр. 815-823.
28. Солодкий В.А., Титова В.А., Панышин Г.А. Современная конформная лучевая терапия при противоопухолевом лечении местнораспространенного рака шейки матки. № 5, стр. 824-834.
29. Шугинова Т.Н., Симакова М.А., Моисеенко Ф.В., Шапорова Н.Л. Патогенетические механизмы взаимосвязи

хронической обструктивной болезни легких и рака легкого. № 5, стр. 835-843.

30. Заболотная М.С., Левицкая Н.В., Иванов С.А., Каприн А.Д. Молекулярные особенности рака эндометрия: вступление в эру прецизионной медицины. № 6, стр. 971-976.
31. Лактионов К.К., Реутова Е.В., Демидова И.А., Горохов А.Е. Механизмы приобретенной резистентности к осимертинибу. № 6, стр. 977-985.
32. Стукань А.И., Кульбакин Д.Е., Порханов В.А., Гилевич И.В., Бодня В.Н., Довлатбеян А.А. Роль иммунной супрессии при хирургическом лечении солидных опухолей: звенья патогенеза и способы ее коррекции. № 6, стр. 986-995.
33. Бадаев К.Д., Левченко Е.В., Левченко Н.Е. Определение сигнальных лимфатических узлов при раке легкого. № 6, стр. 996-1001.
34. Макарова М.В., Немцова М.В., Чекини Д.А., Черневский Д.К., Косова Е.В., Баранова Е.Е., Сагайдак О.В., Криницына А.А., Беленикин М.С. Возможность молекулярно-генетического тестирования опухолевой ткани для персонализированного подхода в лечении рака молочной железы. № 6, стр. 1002-1013.
35. Диль О.С., Кульбакин Д.Е., Чойнзонов Е.Л., Чернышова А.Л., Черняков А.А. Беременность и рак полости рта. № 6, стр. 1014-1020.
36. Давитадзе А.П., Волжина Ю.В., Горбачева А.М., Денисова Д.А., Ускова А.И. Отношение пациентов к онкологическому скринингу: обзор литературы. № 6, стр. 1021-1030.

#### СТАТИСТИКА

37. Мерабишвили В.М., Беляев А.М. Состояние онкологической помощи в России: однолетняя выживаемость больных злокачественными новообразованиями и летальность на первом году жизни по всем локализациям опухолей. (Популяционное исследование на уровне федерального округа). № 1, стр. 55-66.
38. Мерабишвили В.М., Беляев А.М. Состояние онкологической помощи в России: динамика пятилетней выживаемости больных злокачественными новообразованиями и её ранговое распределение по всем локализациям опухолей. (Популяционное исследование на уровне Северо-Западного федерального округа). № 2, стр. 227-237.
39. Громов Д.Д., Чемакина О.В., Светлакова А.В., Агаева А.В., Валькова Л.Е., Дяченко А.А., Богданов Д.В., Потехина Е.Ф., Вальков М.Ю. Предикторы выживаемости при раке яичников: популяционное исследование по данным областного регистра рака. № 3, стр. 406-414.
40. Бахарева Ю.О., Тараканова В.О., Рубаняк М.Ю., Каменских Е.М. Меланома кожи (С43): анализ тенденций заболеваемости и смертности в свете пандемии COVID-19, молекулярная эпидемиология. № 4, стр. 631-638.
41. Агаева А.В., Громов Д.Д., Чемакина О.В., Светлакова А.В., Валькова Л.Е., Дяченко А.А., Богданов Д.В., Вальков М.Ю. Влияние суррогатных молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы на выживаемость: углубленный эпидемиологический анализ по данным Архангельского областного регистра рака. № 4, стр. 639-647.
42. Жуйкова Л.Д., Полищук Т.В., Кононова Г.А., Ананина О.А., Пикалова Л.В., Миллер С.В. Влияние COVID-19 на эпидемиологию рака легкого в Томской области. № 4, стр. 648-655.
43. Макимбетов Э.К., Сарыгаева М.О., Сатыбалдиев О.А., Осомбаев М.Ш., Камарли З.П., Соодонбеков Э.Т., Сорочкин А.А., Абдрасулов К.Д. Заболеваемость колоректальным раком в Кыргызской Республике. № 6, стр. 1031-1038.

#### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ.

##### Протоколы клинических исследований

44. Беркут М.В., Мамижев Э.М., Галунова Т.Ю., Новик А.В., Румянцева Д.И., Носов А.К. Клиническое исследование: мультицентровое исследование по использованию превентивной антибиотикотерапии при цистэктомии в условиях раннего послеоперационного восстановления (исследование MACS). № 3, стр. 415-421.
45. Каспаров Б.С., Ковлен Д.В., Семиглазова Т.Ю., Кондратьева К.О., Пономаренко Г.Н., Клоге В.А., Кудряшова Т.И., Донских Р.В., Семиглазов В.В., Носов А.К., Беляев А.М. Исследование эффективности персонализированной реабилитации больных операбельным раком предстательной железы. № 3, стр. 422-428.
46. Поляков А.Н., Гранов Д.А., Загайнов В.Е., Лядов В.К., Ефанов М.Г., Базин И.С., Поликарпов А.А., Лядова М.А., Шумская И.С., Францев Д.Ю., Шаповал С.В., Целоусова Л.М., Подлужный Д.В. Открытое проспективное рандомизированное исследование II фазы по изучению предоперационной системной и регионарной химиотерапии с использованием гемцитабина и препаратов платины при резектабельной внутрипеченочной холангиокарциноме. № 4, стр. 656-664.
47. Дмитриев А.Ю., Дашьян В.Г., Природов А.В., Хамидова Л.Т., Саидова К.И. Резекция диффузных глиом, накапливающих контрастный препарат при магнитно-резонансной томографии, и церебральных метастазов под контролем интраоперационной сонографии или флуоресценции с 5-аминолевулиновой кислотой: протокол рандомизированного клинического исследования не меньшей эффективности. № 5, стр. 844-849.

##### Экспериментальные исследования

48. Тимофеева С.В., Филиппова С.Ю., Ситковская А.О., Ващенко Л.Н., Аушева Т.В., Бабиева С.М., Бакулина С.М., Маслов А.А., Шатова Ю.С., Новикова И.А., Кит О.И. 3D печать модели опухолевого роста РМЖ. № 1, стр. 67-73.
49. Журиков Р.В., Коваленко Л.П., Алексеева С.В., Никитин С.В., Дурнев А.Д. Влияние производных 5-оксипиримидина на противоопухолевый эффект гемцитабина, гематологические показатели и продолжительность жизни у мышей с аденокарциномой Ca755. № 2, стр. 238-245.
50. Панченко А.В., Пигарев С.Е., Федорос Е.И., Драчев И.С., Юрова М.Н., Тындык М.Л., Семенов А.Л., Вон Ю.Д., Туманян И.А., Быков В.Н., Анисимов В.Н. Трансгенерационный канцерогенез, индуцированный уретаном, у потомков мышей-самцов BALB/c, подвергнутых общему равномерному гамма-облучению. № 2, стр. 246-252.
51. Якубович Е.И., Полищук А.Г., Евтушенко В.И. Экзогенная экспрессия протеинфосфатазы DUSP9 снижает скорость миграции клеток карциномы почки. № 3, стр. 429-436.
52. Зеленский Е.А., Трулев А.С., Рутто К.В., Кудрявцев И.В., Соколов А.В., Киселева Е.П. Влияние сульфата цинка на пролиферацию и апоптоз тимоцитов мышей при опухолевом росте. № 3, стр. 437-443.
53. Добродеева Л.К., Самодова А.В. Адгезивная активность лейкоцитов венозной периферической крови в условиях *in vitro* у больных злокачественными новообразованиями. № 4, стр. 665-675.
54. Круглов С.С., Панченко А.В., Нехаева Т.Л., Тындык М.Л., Федорос Е.И. Эффективность комбинированного применения фотодинамической терапии с цисплатином при терапии меланомы B16 у мышей линии C57BL/6. № 5, стр. 850-854.

##### Клинические исследования

55. Соколенко А.П., Иванцов А.О., Городнова Т.В., Котив Х.Б., Бизин И.В., Имянитов Е.Н. Иммунное микроокружение

- в серозных карциномах яичника высокой степени злокачественности: ассоциация с молекулярными характеристиками и ответ на стандартную неоадьювантную терапию. № 1, стр. 74-81.
56. Тимофеев И.В., Зуков Р.А., Петкау В.В., Гамаюнов С.В., Плохотенко И.В., Киселев Н.М., Утяшев И.А., Гордон К.Б., Гулидов И.А., Стаценко Г.Б., Владимирова Л.Ю. Продолжительность жизни пациентов с метастатическим раком пищевода: российское многоцентровое регистровое исследование. № 1, стр. 82-88.
  57. Холопов Д.В., Вязовая А.А., Лялина Л.В., Алексеева Д.А., Молчанов С.В., Нарвская О.В., Топузов Э.Э. Вирус папилломы человека при злокачественных новообразованиях различных локализаций. № 1, стр. 89-94.
  58. Чумаченко И.С., Мурашко Р.А., Кешабян А.А., Криворотько П.В., Новиков С.Н. Роль интраоперационной лучевой терапии при комбинированном лечении рака молочной железы. № 1, стр. 95-101.
  59. Важенин А.В., Циринг Д.А., Пахомова Я.Н., Пономарева И.В., Миронченко М.Н., Кузнецова А.И. Психологические факторы позднего обращения женщин с заболеванием раком молочной железы за специализированной медицинской помощью. № 1, стр. 102-107.
  60. Кондратьева К.О., Семиглазова Т.Ю., Каспаров Б.С., Крутов А.А., Семиглазов В.В., Криворотько П.В., Семиглазов В.Ф. Особенности сексуальности женщин после лечения рака молочной железы. № 1, стр. 103-108.
  61. Исаев П.А., Польшкин В.В., Ильин А.А., Северская Н.В., Плугарь А.К., Подвызников С.О., Иванов С.А., Каприн А.Д. Анапластический рак щитовидной железы: анализ серии случаев. № 2, стр. 253-258.
  62. Штин В.И., Новиков В.А., Чойнзонов Е.Л., Марченко Е.С., Стахеева М.Н., Кучерова Т.Я., Меньшиков К.Ю., Черемисина О.В., Грибова О.В. Эндопротезирование стенок орбиты имплантатами из никелида титана в онкологической практике: аспекты течения репаративных процессов и возможность управления последними. № 2, стр. 259-267.
  63. Урезкова М.М., Семиглазова Т.Ю., Артемьева А.С., Кудайбергенова А.Г., Семиглазов В.В., Криворотько П.В., Семиглазов В.Ф. Результаты FISH-исследования HER2 при трижды-позитивном раке молочной железы. № 2, стр. 268-274.
  64. Сунь Х., Неред С.Н., Трякин А.А., Бугаев В.Е., Строганова А.М., Кузнецова О.А., Чжун Баоцзюнь, Имаралиев О.Т., Стилиди И.С. Неоадьювантная химиоиммунотерапия у пациентов раком желудка с микросателлитной нестабильностью. № 2, стр. 275-284.
  65. Соловьева Л.А., Поликарпов А.А., Попов С.А., Павловский А.В., Козлов А.В., Гранов Д.А., Майстренко Д.Н. Возможности внутриартериальной химиоэмболизации в лечении пациентов с нерезектабельным поражением печени метастазами нейроэндокринных опухолей. № 2, стр. 285-291.
  66. Кулаев К.И., Важенин А.В., Ростовцев Д.М., Ким Я., Зайцев П.А., Привалов А.В., Валик А.В., Зуйков К.С., Юсупов И.М., Попова И.А., Пушкарев Е.А. Искусственный интеллект в диагностике новообразований толстого кишечника — разработка, внедрение технологии и первые результаты. № 2, стр. 292-299.
  67. Стукань А.И., Чухрай О.Ю., Максименко С.Д. Значение этиопатогенеза в формировании локального иммунного ответа при плоскоклеточном орофарингеальном раке. № 2, стр. 300-307.
  68. Кондакова И.В., Серeda Е.Е., Какурина Г.В., Сиденко Е.А., Коршунов Д.А., Чернышова А.Л., Коломиец Л.А. Прогностическое значение определения активности и уровня иммунных субединиц протеасом при раке эндометрия. № 3, стр. 444-451.
  69. Беляшова А.С., Осинев И.К., Кобяков Г.Л., Трунин Ю.Ю., Золотова С.В., Антипина Н.А., Костюченко В.В., Голанов А.В., Абсалимова О.В., Павлова Г.В. Повторное облучение в режимах радиохирургии и гипофракционирования при прогрессии полушарных глиобластом. № 3, стр. 452-461.
  70. Субботина Д.Р., Сулин К.А., Чижова К.А., Трушелева С.В., Курносов И.А., Белов И.Ю., Карташев А.В., Чиркин В.Ю., Гуляев Д.А. Гибридные хирургические технологии в структуре лечения кистозных церебральных метастазов рака молочной железы. № 3, стр. 462-469.
  71. Закирова А.А., Решетов И.В., Истранов А.Л., Самойлова С.И., Суворцева Н.С., Диденко М.И. Клинико-морфологическая оценка восстановления иннервации после устранения дефектов у больных раком полости рта функциональными аутоотрансплантатами. № 3, стр. 470-477.
  72. Польшкин В.В., Исаев П.А., Ильин А.А., Плугарь А.К., Сорокин Т.Г., Потапов А.Л., Иванов С.А., Каприн А.Д. Трансоральные эндоскопические операции при новообразованиях щитовидной железы: первый опыт одного центра в Российской Федерации. № 3, стр. 478-486.
  73. Митрофанов А.С., Раджабова З.А.-Г., Раджабов С.Д., Котов М.А., Пономарева О.И., Гиршович М.М., Костромина Е.В., Клименко В.В. Результаты лечения пациентов со злокачественной опухолью носоглотки после суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли. № 3, стр. 487-496.
  74. Ковязин А.К., Филатова Л.В., Зюзгин И.С., Артемьева А.С., Полячкин И.Л., Крамынин Л.А., Семиглазова Т.Ю. Влияние высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в первой линии на прогноз пациентов с IV стадией диффузной В-крупноклеточной лимфомы. № 3, стр. 497-507.
  75. Колтакова А.Д., Лила А.М., Феденко А.А. Спектр скелетно-мышечной патологии у онкологических пациентов. № 3, стр. 508-515.
  76. Прохоров Г.Г., Буровик И.А., Носов А.К., Прохоров Д.Г., Шекунеев Н.А. Технология пункционной стереотаксической криоабляции опухолей почки. № 3, стр. 516-522.
  77. Соколенко А.П., Бройде Р.В., Ни В.И., Соколова Т.Н., Городнова Т.В., Савоневич Е.Л., Мулкиджан Р.С., Кулигина Е.Ш., Имянитов Е.Н. Поиск новых генов наследственного рака яичника посредством полноэкзомного анализа пациенток, продемонстрировавших выраженный ответ на платиносодержащую терапию. № 4, стр. 676-683.
  78. Спирина Л.В., Ковалева И.В., Чижевская С.Ю., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. Связь экспрессии и содержания белков SRC-1, SRC-3 с транскрипционным профилем стероидных гормонов, факторов Wnt-3a, TRIM16 в ткани папиллярного рака щитовидной железы. № 4, стр. 684-691.
  79. Цырлина Е.В., Порошина Т.Е., Васильев Д.А., Еналдиева Е.А., Криворотько П.В., Берштейн Л.М. Повреждение ДНК в мононуклеарах периферической крови у пациентов со злокачественными опухолями молочной железы. № 4, стр. 692-698.
  80. Стукань А.И., Мурашко Р.А., Кутукова С.И., Горяинова А.Ю., Антипова В.В. Влияние уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов, низкого/отрицательного уровня экспрессии HER2/neu и их различий в первичной опухоли и метастатическом очаге на эффективность эрибулина при диссеминированном раке молочной железы. № 4, стр. 699-707.
  81. Попова Н.С., Новиков С.Н., Крживицкий П.И., Жукова Л.А., Криворотько П.В., Артемьева А.С., Валитова А.А., Хорошавина А.А., Черная А.В., Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Михнин А.Е., Яганова Т.С., Канаев С.В. Диагностические возможности маммоцитинграфии при выявлении мультицентричных и минимальных форм рака молочной железы различных молекулярно-биологических подтипов. № 4, стр. 708-714.

82. Олькина А.Ю., Самсонов Г.С., Валеева Р.Т., Карачун А.М. Сравнение непосредственных результатов хирургического лечения рака прямой кишки при использовании механической подготовки кишки в комбинации с пероральными антибиотиками или без добавления пероральных антибиотиков. № 4, стр. 715-721.
83. Волчёнков С.А., Филатова Л.В., Зюзгин И.С., Ишматова И.В., Зверькова А.А., Моталкина М.С., Никулина Ю.А., Добровольская Е.В., Елхова С.С., Ковязин А.К., Крамынин Л.А., Колупаев Н.С., Исимбаева А.А., Семиглазова Т.Ю. Влияние нутритивной поддержки на восстановление пациентов с лимфомой Ходжкина при проведении высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток. № 4, стр. 722-731.
84. Каспаров Б.С., Ковлен Д.В., Семиглазова Т.Ю., Кондратьева К.О., Пономаренко Г.Н., Клюге В.А., Фролов О.Н., Кудряшова Т.И., Донских Р.В., Семиглазов В.В., Носов А.К., Беляев А.М. Результаты оценки эффективности персонализированной реабилитации больных раком предстательной железы. № 4, стр. 732-738.
85. Родионов Е.О., Чернов В.И., Кульбакин Д.Е., Обходская Е.В., Обходский А.В., Сачков В.И., Миллер С.В. Сенсорный газоаналитический комплекс в диагностике рака легкого. № 5, стр. 855-862.
86. Киселева Е.В., Нефедьев Ф.С., Захаренко А.А., Зарайский М.И., Селиверстов Р.Ю. Полуколичественный анализ микроРНК-21 в слюне и плазме крови как неинвазивный метод диагностики колоректального рака, рака легкого и глиальных опухолей. № 5, стр. 863-870.
87. Загидуллина А.А., Гордеев С.С., Мамедли З.З. Эффективность применения адьювантной химиотерапии у пациентов с перстневидноклеточным раком толстой кишки: ретроспективное исследование. № 5, стр. 871-875.
88. Павлов А.Ю., Дзидзария А.Г., Цыбульский А.Д., Мирзаханов Р.И. Спасительная лучевая и андроген-депривационная терапия локальных рецидивов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. № 5, стр. 876-884.
89. Воронцов Д.А., Криворотько П.В., Гладкова Н.Д., Табагуа Т.Т., Советский А.А., Бедерина Е.Л., Сироткина М.А., Воронцов А.Ю., Гамаюнов С.В., Зайцев В.Ю., Губарькова Е.В. Компрессионная оптическая когерентная эластография для оценки статуса лимфатических узлов при ранних стадиях рака молочной железы. № 5, стр. 885-896.
90. Козубова К.В., Бусько Е.А., Багненко С.С., Кадырлеев Р.А., Костромина Е.В., Гончарова А.Б., Буровик И.А., Оконецникова Д.В., Любимская Э.С., Постановов Р.А. Сравнительный анализ эффективности ультразвукового исследования с контрастным усилением и компьютерной томографии в дифференциальной диагностике очагового поражения печени у пациентов с отягощённым онкологическим анамнезом. № 5, стр. 897-907.
91. Каспаров Б.С., Ковлен Д.В., Семиглазова Т.Ю., Кондратьева К.О., Пономаренко Г.Н., Филатова Л.В., Клюге В.А., Донских Р.В., Семиглазов В.В., Левченко Е.В., Беляев А.М. Исследование эффективности персонализированной реабилитации больных операбельным раком легкого. № 5, стр. 908-916.
92. Новиков Р.В., Пономарева О.И., Новиков С.Н., Самарцева Е.Е., Карандашов В.К., Протошак В.В., Арсеньев А.И., Ильин Н.Д., Мережко Ю.О., Гозалишвили С.М., Игловиков Н.Ю. МР-семиотика результатов трансперинеального введения «спейсера» на основе синтетического коллагена животного происхождения для оптимизации лучевого лечения рака предстательной железы. № 6, стр. 1039-1048.
93. Кит О.И., Владимирова Л.Ю., Сагакянц А.Б., Тишина А.В., Шульгина О.Г., Закарян К.М., Ульянова Е.П., Новикова И.А., Златник Е.Ю., Дженкова Е.А. Изменение цитокинового профиля у пациентов с колоректальным раком на фоне антиVEGF терапии. № 6, стр. 1049-1056.
94. Максимов К.В., Каприн А.Д., Зирияходжаев А.Д., Суркова В.С., Феденко А.А., Коломейцева А.А., Багдасарова Д.В., Мазо М.Л., Еремеева И.А. Сравнение промежуточных результатов эффективности мультифокальной биопсии и вакуум-аспирационной биопсии молочной железы в оценке патоморфологического ответа у больных раком молочной железы с полным клиническим ответом после неoadьювантной полихимиотерапии. № 6, стр. 1057-1064.
95. Фридман М.В., Левин Л.Ф., Леонова Т.А., Киселев П.Г., Красько О.В., Кондратович В.А., Прохоров А.В. Клинико-морфологическая характеристика пациентов с метастазами папиллярного рака щитовидной железы в головном мозге. № 6, стр. 1065-1072.
96. Румянцева Д.И., Мамижев Э.М., Щекутеев Н.А., Семейко Д.П., Петров С.Б., Носов А.К. Реконструктивное лечение нижней трети мочеоточника у онкологических больных. № 6, стр. 1073-1080.
97. Шишкова А.М., Бочаров В.В., Михайлов В.А., Караваева Т.А., Иванов М.В., Черная Ю.С., Смирнова А.В., Сарайкин Д.М., Цыганкова Е.С., Карпов А.О., Захарова М.Л., Крижановский А.С., Шова Н.И., Твердохлебова А.М., Вукс А.Я. Особенности психологического статуса родственников пациентов со злокачественными новообразованиями. № 6, стр. 1081-1090.

## ДИСКУССИИ

98. Панамарев Н.С., Башмакова Е.Е., Кудрявцев А.Н., Черняев Д.В., Мазаев А.В., Слепов Е.В., Зуков Р.А., Франк Л.А. О диагностической и предикторной значимости онкомаркера сурвивина (BIRC5) при раке мочевого пузыря. № 2, стр. 308-315.
99. Стогова Н.А. Латентная туберкулёзная инфекция у больных с онкологической патологией по данным кожной пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным. № 4, стр. 739-744.

## ЭКСПЕРТНОЕ МНЕНИЕ

100. Анжиганова Ю.В., Бакланова О.В., Варламов С.А., Вололазский В.А., Жаркова О.В., Зуков Р.А., Иванова Ф.Г., Копыльцов Е.И., Новикова О.Ю., Скорая М.В., Усынин Е.А. Современные возможности 1-й линии терапии распространенного почечно-клеточного рака: резолюция по итогам Совета экспертов. № 2, стр. 316-321.
101. Прамоно А., Видьястуги Ю., Судади, Соенарто Я. Выявление основных предикторных переменных неуспешной сердечно-легочной реанимации онкологических больных на основе согласия экспертов. № 3, стр. 523-537.
102. Авксентьев Н.А., Макаров А.С., Сисигина Н.Н. Обновленная оценка влияния применения современных лекарственных препаратов для лечения рака легкого на ключевые показатели федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями». № 3, стр. 538-548.

## ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

103. Алиев Д.А., Исмаил-заде Р.С. Успехи детской онкологии в Азербайджане. № 1, стр. 115-120.
104. Мухсинзода Н.А., Умарова С.Г. Распространенность предраковых и раковых заболеваний по результатам визуального скрининга рака шейки матки в Республике Таджикистан. № 1, стр. 121-126.
105. Топузов Р.Э., Кислицына О.Н., Ерохина Е.А., Бобраков М.А., Аршба Э.А., Топузов Э.Э. Илеостомия и колостомия

в профилактике и лечении послеоперационных осложнений при колоректальном раке. № 4, стр. 745-750.

106. Гурин М.Н., Берлев И.В., Глуценко В.А., Розенгард С.А., Шкуратов Р.В. Изменения гемодинамики при лапароскопических операциях у онкогинекологических больных с морбидным ожирением. № 4, стр. 751-756.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

107. Смык Д.И., Гулидов И.А., Гордон К.Б., Лепилина О.Г., Макеенкова Т.С., Татаренко М.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Повторное облучение локального рецидива рака полости носа с применением протонной терапии. № 1, стр. 127-134.
108. Филоненко Д.А., Белогурова А.В., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Мусин Ш.И., Фокин И.А., Жукова Л.Г. Эффективность аллелисиба при метастазах в головном мозге люминального HER2-негативного рака молочной железы: клинические наблюдения. № 1, стр. 135-142.
109. Мустяцэ В.Г. BCR-ABL1-позитивный и BCR-ABL1-негативный острые лимфобластные лейкозы: описание трёх клинических случаев и обзор литературы. № 1, стр. 143-148.
110. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Черняков А.А., Скороходова Т.В., Афанасьев С.Г., Горх П.И., Еремин В.А., Трущук Ю.М., Диль О.С., Красильников С.Э., Шумейкина А.О., Антипов В.А., Чернышова А.Е. Особенности течения меланомы на фоне беременности. № 2, стр. 322-327.
111. Перминова А.А., Коханенко Н.Ю., Ханевич М.Д., Зиньковская А.Е. Дифференциальная диагностика метастатического поражения поджелудочной железы при почечно-клеточном раке и очагового хронического панкреатита: клиническое наблюдение. № 2, стр. 328-333.
112. Чепурненко С.А., Шавкута Г.В., Демидова А.А. Дилатационная кардиомиопатия как осложнение химиотерапии. № 2, стр. 334-341.
113. Крамынин Л.А., Моталкина М.С., Филатова Л.В., Зюзгин И.С., Артемьева А.С. Лимфоматоидный папулез у пациента с рецидивирующей лимфомой Ходжкина: клинический случай. № 3, стр. 549-554.
114. Кулева С.А., Борокшинова К.М., Балдуева И.А., Нехаева Т.Л., Артемьева А.С., Ефремова Н.А., Емельянова Н.В., Новик А.В., Новиков С.Н., Гиршович М.М., Сенчугов Е.М., Гумбатова Э.Д., Хабарова Р.И., Михайлова Е.А., Семенова Ю.К., Сахаутдинов Г.А. Опыт использования мультитаргетной противоопухолевой вакцины у ребенка с диффузной срединной глиомой головного мозга с альтерацией в гене N3 K27. № 3, стр. 555-564.
115. Панферова Е.В., Тепикина Г.Н., Барышников Е.С., Панферова Е.И., Мурзин А.А., Прохоренко А.Н., Чупахин И.Г., Клемешева Е.Ю. Клинический случай успешного лечения трастузумабом дерукстеканом диссеминированного рака молочной железы с низкой экспрессией HER2. № 4, стр. 757-760.
116. Бусько Е.А., Любимская Э.С., Козубова К.В., Смирнова В.О., Артемьева А.С., Костромина Е.В., Кадырлеев Р.А., Курганская И.Х., Гришко П.Ю., Зиновьев Г.В., Рязанов В.В., Багненко С.С., Буровик И.А. Редкое клиническое наблюдение: кавернозная гемангиома молочной железы. Особенности ультразвуковой и рентгенологической картины, сложности дифференциального диагноза. № 4, стр. 761-767.
117. Брагина О.Д., Чернов В.И., Деев С.М., Рыбина А.Н., Гольдберг В.Е., Дудникова Е.А., Воронина А.С., Толмачев В.М. Применение препарата  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-DARPinG3}$  в оценке распространенности опухолевого процесса у больной с метастатическим HER2-позитивным раком молочной железы (клиническое наблюдение). № 5, стр. 917-922.

118. Чойнзонов Е.Л., Кульбакин Д.Е., Диль О.С., Чернышова А.Л., Черняков А.А., Федорова И.К. Клинические случаи сочетания беременности и рака полости рта. № 5, стр. 923-926.
119. Шайхов М.М., Раджабов С.Д., Воронов В.Г., Иванов А.А., Мансуров А.С., Митрофанов А.С., Раджабова М.А., Пономарева О.И., Гиршович М.М., Раджабова З.А.Г. Суперселективная химиоэмболизация в персонализированном подходе к комбинированному лечению рака носоглотки. № 6, стр. 1091-1098.
120. Войцицкая А.С., Мелехов С.П., Чапанов А.А., Красильников С.Э., Войцицкий В.Е. Порт-ассоциированные тромбозы у пациентов с онкологическими заболеваниями. Серия клинических случаев. № 6, стр. 1099-1103.

### ЛЕКЦИЯ

121. Курчин В.П., Акопов А.Л., Кузнецова Т.А. Опухоль верхней легочной борозды (опухоль Панкоста): исторический аспект, термины и определения. № 3, стр. 565-570.
122. Мнихович М.В., Ширипенко И.А., Ерофеева Л.М., Безуглова Т.В., Сидорова О.А., Лозина М.В., Романов А.В. Лимфангиоархитектоника подареолярного сплетения Сапдея и лимфогенное метастазирование рака молочной железы. № 4, стр. 768-777.
123. Мнихович М.В., Ененков Н.В., Ерофеева Л.М., Безуглова Т.В., Ширипенко И.А. Морфогенез и патологические изменения дополнительной (аберрантной) молочной железы у человека. № 5, стр. 927-937.

### ИСТОРИЯ ОНКОЛОГИИ

124. Бахидзе Е.В., Урманчиева А.Ф., Беляев А.М., Берлев И.В., Бохман Я.В. и его школа. К 90-летию со дня рождения выдающегося отечественного онкогинеколога XX столетия, профессора Я.В. Бохмана. № 2, стр. 342-352.
125. Семиглазов В.Ф., Криворотько П.В., Комяков А.В., Семиглазов В.В., Беляев А.М. История 1-го хирургического отделения опухолей молочной железы. № 3, стр. 571-584.
126. Новик В.И. Развитие клинической цитологии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. № 4, стр. 778-787.
127. Анисимов В.Н., Федорос Е.И., Александров В.А., Папченко А.В., Попович И.Г., Голубев А.Г., Губарева Е.А., Мизгирев И.В., Семенов А.Л., Тындык М.Л., Юрова М.Н. Навстречу юбилею создания первой отечественной экспериментально-онкологической лаборатории. № 5, стр. 938-948.
128. Балдуева И.А., Беляев А.М. Вехи развития онкоиммунологии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Исторический очерк к 110-летию со дня рождения профессора Тамары Александровны Коростелевой (1913–1991). № 5, стр. 949-959.
129. Кудайбергенова А.Г., Иванцов А.О., Вон Ю.Д., Артемьева Е.С., Артемьева А.С. Развитие патоморфологии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Посвящается М.Ф. Глазунову. № 6, стр. 1104-1114.
130. Берштейн Л.М., Цырлина Е.В., Голубев А.Г. Развитие онкоэндокринологии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Посвящается В.М. Дильману. № 6, стр. 1115-1126.

### ЮБИЛЕИ

131. Академик Российской академии наук Андрей Владимирович Важенин (к 65-летию со дня рождения). № 2, стр. 353-355.
132. Член-корреспондент РАН Надежда Викторовна Чердынцева (к 70-летию со дня рождения). № 5, стр. 960-962.

## ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ (ссылки даны на библиографический указатель)

- АБДРАСУЛОВ К.Д. 43  
 АБСАЛЯМОВА О.В. 69  
 АВКСЕНТЬЕВ Н.А. 102  
 АГАБЕКЯН Г.А. 24  
 АГАЕВА А.В. 39, 41  
 АКОПОВ А.Л. 121  
 АКУЛОВА И.А. 22, 81  
 АЛЕКСАНДРОВ О.А. 24  
 АЛЕКСАНДРОВ В.А. 127  
 АЛЕКСЕЕВА Д.А. 57  
 АЛЕКСЕЕВА С.В. 49  
 АЛИЕВ Д.А. 103  
 АНАНИНА О.А. 42  
 АНДРЕЕВ Д.А. 7  
 АНЖИГАНОВА Ю.В. 100  
 АНИСИМОВ В.Н. 50, 127  
 АНТИПИНА Н.А. 69  
 АНТИПОВ В.А. 110  
 АНТИПОВ Ф.Е. 9, 22  
 АНТИПОВА В.В. 80  
 АРИСТИДОВ Н.Ю. 9, 22  
 АРСЕНЬЕВ А.И. 9, 22, 92  
 АРСЕНЬЕВ Е.А. 9, 22  
 АРТЕМЬЕВА А.С. 63, 74, 81, 113, 114, 116, 129  
 АРТЕМЬЕВА Е.С. 129  
 АРШБА Э.А. 105  
 АУШЕВА Т.В. 48  
 АФАНАСЬЕВ С.Г. 110  
 БАБИЕВА С.М. 48  
 БАГДАСАРОВА Д.В. 94  
 БАГНЕНКО С.С. 90, 116  
 БАДАЕВ К.Д. 33  
 БАЗИН И.С. 46  
 БАКЛАНОВА О.В. 100  
 БАКУЛИНА С.М. 48  
 БАЛДУЕВА И.А. 114, 128  
 БАЛЛЮЗЕК М.Ф. 14  
 БАРАНОВА Е.Е. 34  
 БАРЧУК А.А. 9, 22  
 БАРЫШНИКОВ Е.С. 115  
 БАХАРЕВА Ю.О. 40  
 БАХИДЗЕ Е.В. 124  
 БАШМАКОВА Е.Е. 98  
 БЕДЕРИНА Е.Л. 89  
 БЕЗУГЛОВА Т.В. 122, 123  
 БЕЙШЕМБАЕВ А.М. 12  
 БЕЛЕНИКИН М.С. 34  
 БЕЛОВ И.Ю. 70  
 БЕЛОГУРОВА А.В. 108  
 БЕЛЫШЕВА Т.С. 6  
 БЕЛЯЕВ А.М. 1, 37, 38, 45, 84, 91, 124, 125, 128  
 БЕЛЯЕВ М.А. 11  
 БЕЛЯШОВА А.С. 69  
 БЕРКУТ М.В. 44  
 БЕРЛЕВ И.В. 106, 124  
 БЕРШТЕЙН Л.М. 79, 130  
 БИЗИН И.В. 55  
 БОБРАКОВ М.А. 105  
 БОГДАНОВ Д.В. 39, 41  
 БОДНЯ В.Н. 32  
 БОРОКШИНОВА К.М. 114  
 БОЧАРОВ В.В. 97  
 БРАГИНА О.Д. 117  
 БРОЙДЕ Р.В. 77  
 БРЯНЦЕВА Ж.В. 22, 81  
 БУГАЕВ В.Е. 64  
 БУРОВИК И.А. 76, 90, 116  
 БУСЬКО Е.А. 90, 116  
 БЫКОВ В.Н. 50  
 ВАЖЕНИН А.В. 59, 66, 131 (о нем)  
 ВАЛЕЕВА Р.Т. 82  
 ВАЛИК А.В. 66  
 ВАЛИТОВА А.А. 81  
 ВАЛЬКОВ М.Ю. 39, 41  
 ВАЛЬКОВА Л.Е. 39, 41  
 ВАРЛАМОВ С.А. 100  
 ВАСИЛЬЕВ Д.А. 79  
 ВАЩЕНКО Л.Н. 48  
 ВЕРВЕКИН И.В. 11  
 ВИДЬЯСТУТИ Ю. 101  
 ВЛАДИМИРОВА Л.Ю. 56, 93  
 ВОДОЛАЗСКИЙ В.А. 100  
 ВОЙЦИЦКАЯ А.С. 120  
 ВОЙЦИЦКИЙ В.Е. 120  
 ВОЛЖИНА Ю.В. 36  
 ВОЛЧЁНКОВ С.А. 83  
 ВОН Ю.Д. 50, 129  
 ВОРОНИНА А.С. 117  
 ВОРОНОВ В.Г. 119  
 ВОРОНЦОВ А.Ю. 89  
 ВОРОНЦОВ Д.А. 89  
 ВУКС А.Я. 97  
 ВЯЗОВАЯ А.А. 57  
 ГАГУА К.Э. 9  
 ГАЛУНОВА Т.Ю. 44  
 ГАМАЮНОВ С.В. 56, 89  
 ГАПТУЛБАРОВА К.А. 27  
 ГАРИФУЛЛИН А.И. 24  
 ГИЛЕВИЧ И.В. 32  
 ГИРШОВИЧ М.М. 73, 114, 119  
 ГЛАДКОВА Н.Д. 89  
 ГЛУЩЕНКО В.А. 106  
 ГОЗАЛИШВИЛИ С.М. 92  
 ГОЛАНОВ А.В. 69  
 ГОЛУБЕВ А.Г. 127, 130  
 ГОЛЬДБЕРГ В.Е. 117  
 ГОНЧАРОВА А.Б. 90  
 ГОРБАЧЕВА А.М. 36  
 ГОРГУЛЬ Ю.А. 25  
 ГОРДЕЕВ С.С. 87  
 ГОРДОН К.Б. 56, 107  
 ГОРОДНОВА Т.В. 55, 77  
 ГОРОХОВ А.Е. 31  
 ГОРХ П.И. 110  
 ГОРЯИНОВА А.Ю. 80  
 ГРАНОВ Д.А. 46, 65  
 ГРИБКОВА И.В. 19, 23  
 ГРИБОВА О.В. 62  
 ГРИШКО П.Ю. 20, 116  
 ГРОМОВ Д.Д. 39, 41  
 ГУБАРЕВА Е.А. 127  
 ГУБАРЬКОВА Е.В. 89  
 ГУЛИДОВ И.А. 56, 107  
 ГУЛЯЕВ Д.А. 70  
 ГУМБАТОВА Э.Д. 114  
 ГУРИН М.Н. 106  
 ГУСАКОВА М.С. 8  
 ДАВИТАДЗЕ А.П. 36  
 ДАШЬЯН В.Г. 47  
 ДЕГТЯРЕВ А.М. 10  
 ДЕЕВ С.М. 117  
 ДЕМИДОВА А.А. 112  
 ДЕМИДОВА И.А. 2, 3, 31  
 ДЕНИСОВА Д.А. 36  
 ДЖЕНКОВА Е.А. 93  
 ДЗИДЗАРЯ А.Г. 88  
 ДИДЕНКО М.И. 71  
 ДИЛЬ О.С. 35, 110, 118  
 ДМИТРИЕВ А.Ю. 47  
 ДОБРОВОЛЬСКАЯ Е.В. 83  
 ДОБРОДЕЕВА Л.К. 53  
 ДОВЛАТБЕКЯН А.А. 32  
 ДОНСКИХ Р.В. 45, 84, 91  
 ДРАЧЕВ И.С. 50  
 ДРУЙ А.Е. 2  
 ДУБРОВСКАЯ В.Ф. 17  
 ДУДНИКОВА Е.А. 117  
 ДУРНЕВ А.Д. 49  
 ДЯЧЕНКО А.А. 39  
 ДЯЧЕНКО А.А. 41  
 ЕВТУШЕНКО В.И. 51  
 ЕЛХОВА С.С. 83  
 ЕМЕЛЬЯНОВА Н.В. 114  
 ЕНАЛДИЕВА Е.А. 79  
 ЕНЕНКОВ Н.В. 123  
 ЕРЕМЕЕВА И.А. 94  
 ЕРЕМИН В.А. 110  
 ЕРОФЕЕВА Л.М. 122, 123  
 ЕРОХИНА Е.А. 105  
 ЕФАНОВ М.Г. 46  
 ЕФРЕМОВА Н.А. 114  
 ЖАРКОВА О.В. 100  
 ЖЕКШЕНБЕК К.Т. 12  
 ЖОРДАНИЯ К.И. 12  
 ЖУЙКОВА Л.Д. 42  
 ЖУКОВА Л.А. 81  
 ЖУКОВА Л.Г. 108  
 ЖУРИКОВ Р.В. 49

- ЗАБОЛОТНАЯ М.С. 30  
 ЗАВЬЯЛОВ А.А. 7, 19, 23  
 ЗАГАЙНОВ В.Е. 46  
 ЗАГИДУЛЛИНА А.А. 87  
 ЗАГОРУЙКО В.А. 5  
 ЗАЙЦЕВ П.А. 66  
 ЗАЙЦЕВ В.Ю. 89  
 ЗАКАРЯН К.М. 93  
 ЗАКИРОВА А.А. 71  
 ЗАРАЙСКИЙ М.И. 86  
 ЗАРЕМБО И.А. 10  
 ЗАХАРЕНКО А.А. 11, 86  
 ЗАХАРОВА М.Л. 97  
 ЗВЕРЬКОВА А.А. 83  
 ЗЕЛЕНСКИЙ Е.А. 52  
 ЗИКИРЯХОДЖАЕВ А.Д. 94  
 ЗИНОВЬЕВ Г.В. 116  
 ЗЛАТНИК Е.Ю. 93  
 ЗОЗУЛЯ А.Ю. 9, 22  
 ЗОЛотова С.В. 69  
 ЗРЕЛОВ А.А. 13  
 ЗУЙКОВ К.С. 66  
 ЗУКОВ Р.А. 56, 98, 100  
 ЗЮЗГИН И.С. 74, 83, 113  
 ИБРАГИМОВА М.К. 27  
 ИВАНОВ А.А. 119  
 ИВАНОВ М.В. 97  
 ИВАНОВ С.А. 30, 61, 71, 107  
 ИВАНОВА Ф.Г. 100  
 ИВАНЦОВ А.О. 55, 129  
 ИГЛОВИКОВ Н.Ю. 92  
 ИЕВЛЕВА А.Г. 10  
 ИЛЬИН А.А. 61, 72  
 ИЛЬИН Н.Д. 9, 22, 92  
 ИМАРАЛИЕВ О.Т. 64  
 ИМЯНИТОВ Е.Н. 2, 3, 10, 15, 25, 55, 77  
 ИСАЕВ П.А. 61, 72  
 ИСИМБАЕВА А.А. 83  
 ИСМАИЛ-ЗАДЕ Р.С. 103  
 ИСТРАНОВ А.Л. 71  
 ИШМАТОВА И.В. 83  
 КАДЫРЛЕЕВ Р.А. 90, 116  
 КАЗУБСКАЯ Т.П. 6  
 КАКУРИНА Г.В. 68  
 КАМАРЛИ З.П. 43  
 КАМЕНСКИХ Е.М. 40  
 КАНАЕВ С.В. 9, 22, 81  
 КАПРИН А.Д. 8, 30, 61, 72, 94, 107  
 КАРАВАЕВА Т.А. 97  
 КАРАНДАШОВ В.К. 92  
 КАРАЧУН А.М. 20, 82  
 КАРПОВ А.О. 97  
 КАРТАШЕВ А.В. 70  
 КАСПАРОВ Б.С. 45, 60, 84, 91  
 КАТАЕВА Г.В. 17  
 КЕКЕЕВА Т.В. 2  
 КЕШАБЯН А.А. 58  
 КИМ Я. 66  
 КИСЕЛЕВ Н.М. 56  
 КИСЕЛЕВ П.Г. 95  
 КИСЕЛЕВА Е.П. 52  
 КИСЕЛЕВА Е.В. 86  
 КИСЛИЦЫНА О.Н. 105  
 КИТ О.И. 48, 93  
 КЛЕМЕШЕВА Е.Ю. 115  
 КЛИМЕНКО В.В. 73  
 КЛЮГЕ В.А. 45, 84, 91  
 КНЯЗЕВА М.С. 5  
 КОБЯКОВ Г.Л. 69  
 КОВАЛЕВА И.В. 78  
 КОВАЛЕНКО Л.П. 49  
 КОВЛЕН Д.В. 45, 84, 91  
 КОВЯЗИН А.К. 74, 83  
 КОЗЛОВ А.В. 65  
 КОЗЛОВА В.М. 6  
 КОЗУБОВА К.В. 90, 116  
 КОЛОМЕЙЦЕВА А.А. 94  
 КОЛОМИЕЦ Л.А. 68, 110  
 КОЛТАКОВА А.Д. 75  
 КОЛУПАЕВ Н.С. 83  
 КОМЯХОВ А.В. 125  
 КОНДАКОВА И.В. 68, 78  
 КОНДРАТОВИЧ В.А. 95  
 КОНДРАТЬЕВА К.О. 45, 60, 84, 91  
 КОНОВАЛОВ А.И. 16  
 КОНОНОВА Г.А. 42  
 КОПЫЛЬЦОВ Е.И. 100  
 КОРШУНОВ Д.А. 68  
 КОСОВА Е.В. 34  
 КОСТЕНИКОВ Н.А. 17  
 КОСТРОМИНА Е.В. 73, 90, 116  
 КОСТЮЧЕНКО В.В. 69  
 КОТИВ Х.Б. 55  
 КОТОВ М.А. 73  
 КОХАНЕНКО Н.Ю. 111  
 КРАМЫНИН Л.А. 74, 83, 113  
 КРАСИЛЬНИКОВ С.Э. 110, 120  
 КРАСЬКО О.В. 95  
 КРЖИВИЦКИЙ П.И. 81  
 КРИВОРОТКО П.В. 58, 60, 63, 79, 81, 89, 125  
 КРИЖАНОВСКИЙ А.С. 97  
 КРИНИЦЫНА А.А. 34  
 КРУГЛОВ С.С. 54  
 КРУТОВ А.А. 60  
 КУДАЙБЕРГЕНОВА А.Г. 63, 129  
 КУДРЯВЦЕВ А.Н. 98  
 КУДРЯВЦЕВ И.В. 52  
 КУДРЯШОВА Т.И. 45, 84  
 КУЗНЕЦОВА А.И. 59  
 КУЗНЕЦОВА О.А. 64  
 КУЗНЕЦОВА Т.А. 121  
 КУЛАЕВ К.И. 66  
 КУЛЕВА С.А. 114  
 КУЛИГИНА Е.Ш. 25, 77  
 КУЛЬБАКИН Д.Е. 32, 35, 85, 118  
 КУРГАНСКАЯ И.Х. 116  
 КУРНОСОВ И.А. 70  
 КУРЧИН В.П. 121  
 КУТУКОВА С.И. 80  
 КУЧЕРОВА Т.Я. 62  
 ЛАКТИОНОВ К.К. 31  
 ЛЕВИН Л.Ф. 95  
 ЛЕВИЦКАЯ Н.В. 30  
 ЛЕВЧЕНКО Е.В. 33, 91  
 ЛЕВЧЕНКО Н.Е. 33  
 ЛЕОНОВА Т.А. 95  
 ЛЕПИЛИНА О.Г. 107  
 ЛИЛА А.М. 75  
 ЛИТВЯКОВ Н.В. 27  
 ЛОЗИНА М.В. 122  
 ЛЮБИМСКАЯ Э.С. 90, 116  
 ЛЯДОВ В.К. 46  
 ЛЯДОВА М.А. 46  
 ЛЯЛИНА Л.В. 57  
 МАЗАЕВ А.В. 98  
 МАЗО М.Л. 94  
 МАЙСТРЕНКО Д.Н. 65  
 МАКАРОВ А.С. 102  
 МАКАРОВА М.В. 34  
 МАКЕЕНКОВА Т.С. 107  
 МАКИМБЕТОВ Э.К. 43  
 МАКСИМЕНКО С.Д. 67  
 МАКСИМОВ К.В. 94  
 МАЛЫГИН А.Ю. 5  
 МАМЕДЛИ З.З. 87  
 МАМИЖЕВ Э.М. 44, 96  
 МАНСУРОВ А.С. 119  
 МАРТЯНОВ А.С. 25  
 МАРЧЕНКО Е.С. 62  
 МАСЛОВ А.А. 48  
 МАХМУДОВА Л.Ш. 18  
 МАЦКО М.В. 13  
 МЕЛЕХОВ С.П. 120  
 МЕЛЬНИК Ю.С. 9, 22  
 МЕНЬШИКОВ К.В. 108  
 МЕНЬШИКОВ К.Ю. 62  
 МЕРАБИШВИЛИ В.М. 37, 38  
 МЕРЕЖКО Ю.О. 9, 22, 92  
 МЕХЕДА Л.В. 6  
 МИЗГИРЕВ И.В. 127  
 МИЛЛЕР С.В. 42, 85  
 МИРЗАХАНОВ Р.И. 88  
 МИРОНЧЕНКО М.Н. 59  
 МИТРОФАНОВ А.С. 73, 119  
 МИТЮШКИНА Н.В. 15  
 МИХАЙЛОВ В.А. 97  
 МИХАЙЛОВА Е.А. 114  
 МИХНИН А.Е. 81  
 МНИХОВИЧ М.В. 122, 123  
 МОИСЕЕНКО Ф.В. 25, 29  
 МОЛЧАНОВ С.В. 57  
 МОТАЛКИНА М.С. 83, 113  
 МУЛКИДЖАН Р.С. 77  
 МУРАШКО Р.А. 58, 80  
 МУРЗИН А.А. 115  
 МУСАЕЛЯН А.А. 10  
 МУСИН Ш.И. 108

- МУСТЯЦЭ В.Г.109  
МУХОРТОВА П.А. 26  
МУХСИНЗОДА Н.А. 204  
НАЗАРОВ Ш.О. 18  
НАРВСКАЯ О.В. 57  
НЕМЦОВА М.В. 34  
НЕРЕД С.Н. 64  
НЕФЕДОВ А.О. 9, 22  
НЕФЕДЬЕВ Ф.С. 86  
НЕХАЕВА Т.Л. 54, 114  
НЕЧАЕВА А.С. 13  
НИ В.И. 77  
НИКИТИН С.В. 49  
НИКИТИНА А.В. 26  
НИКУЛИНА Ю.А. 83  
НИЯЗОВ И.К. 18  
НОВИК А.В. 44, 114  
НОВИК В.И. 126  
НОВИКОВ В.А. 62  
НОВИКОВ Р.В. 9, 22, 92  
НОВИКОВ С.Н. 9, 22, 58, 81, 92, 114  
НОВИКОВА И.А. 48, 93  
НОВИКОВА О.Ю. 100  
НОСОВ А.К. 5, 44, 45, 76, 84, 96  
ОБХОДСКАЯ Е.В. 85  
ОБХОДСКИЙ А.В. 85  
ОКОНЕЧНИКОВА Д.В. 90  
ОЛЬКИНА А.Ю. 82  
ОЛЬШАНСКАЯ Ю.В. 2  
ОМЕЛЬЯНОВСКИЙ В.В. 26  
ОРЛОВ С.В. 10  
ОСИНОВ И.К. 69  
ОСОМБАЕВ М.Ш. 43  
ОТРАДНОВА Е.А. 10  
ПАВЛОВ А.Ю. 88  
ПАВЛОВА Г.В. 69  
ПАВЛОВСКИЙ А.В. 65  
ПАЛТЫШЕВ И.А. 11  
ПАНАМАРЕВ Н.С. 98  
ПАНФЕРОВА Е.В. 115  
ПАНФЕРОВА Е.И. 115  
ПАНЧЕНКО А.В. 50, 54, 127  
ПАНЬШИН Г.А. 21, 28  
ПАХОМОВА Я.Н. 59  
ПЕРМИНОВА А.А. 111  
ПЕТКАУ В.В. 56  
ПЕТРОВ С.Б. 96  
ПИГАРЕВ С.Е. 50  
ПИКАЛОВА Л.В. 42  
ПИКИН О.В. 24  
ПЛОХОТЕНКО И.В. 56  
ПЛУГАРЬ А.К. 61, 72  
ПОДВЯЗНИКОВ С.О. 61  
ПОДЛУЖНЫЙ Д.В. 46  
ПОЛИКАРПОВ А.А. 46, 65  
ПОЛИЩУК А.Г. 51  
ПОЛИЩУК Т.В. 42  
ПОЛЬКИН В.В. 61, 72  
ПОЛЯКОВ А.Н. 46  
ПОЛЯЦКИН И.Л. 74  
ПОНОМАРЕВА И.В. 59  
ПОНОМАРЕВА О.И. 73, 92, 119  
ПОНОМАРЕНКО Г.Н. 45, 84, 91  
ПОПОВ С.А. 65  
ПОПОВА И.А. 66  
ПОПОВА Н.С. 81  
ПОПОВИЧ И.Г. 127  
ПОРОШИНА Т.Е. 79  
ПОРХАНОВ В.А. 32  
ПОСТАНОГОВ Р.А. 90  
ПОТАПОВ А.Л. 72  
ПОТЕХИНА Е.Ф. 39  
ПОТИЕВСКАЯ В.И. 14  
ПРАМОНО А. 101  
ПРИВАЛОВ А.В. 66  
ПРИРОДОВ А.В. 47  
ПРОТОЩАК В.В. 92  
ПРОХОРЕНКО А.Н. 115  
ПРОХОРОВ А.В. 95  
ПРОХОРОВ Г.Г. 76  
ПРОХОРОВ Д.Г. 76  
ПРОЦЕНКО С.А. 5, 14  
ПУШКАРЕВ Е.А. 66  
РАДЖАБОВ С.Д. 73, 119  
РАДЖАБОВА З.А.-Г. 73, 119  
РАДЖАБОВА М.А. 119  
РЕУТОВА Е.В. 31  
РЕШЕТОВ И.В. 71  
РОДИОНОВ Е.О. 85  
РОЗЕНГАРД С.А. 106  
РОМАНОВ А.В. 122  
РОСТОВЦЕВ Д.М. 66  
РУБАНЯК М.Ю. 40  
РУМЯНЦЕВА Д.И. 44, 96  
РУТТО К.В. 52  
РЫБИНА А.Н. 117  
РЫЖОВА О.Р. 26  
РЯБОВ А.Б. 8, 24  
РЯЗАНОВ В.В. 116  
САВКИН Д.А. 5  
САВОНЕВИЧ Е.Л. 77  
САГАЙДАК О.В. 34  
САГАКЯНЦ А.Б. 93  
САИДОВА К.И. 47  
САМАРЦЕВА Е.Е. 92  
САМОДОВА А.В. 53  
САМОЙЛОВА С.И. 71  
САМСОНОВ Г.С. 82  
САМСОНОВ Д.В.20  
САНГИНОВ Д.Р. 18  
САРАЙКИН Д.М. 97  
САРЫТАЕВА М.О. 43  
САТЫБАЛДИЕВ О.А. 43  
САХАУТДИНОВ Г.А. 114  
САЧКОВ В.И. 85  
СВАРОВСКИЙ Д.А. 16  
СВЕТЛАКОВА А.В. 39, 41  
СЕВЕРСКАЯ Н.В. 61  
СЕЛИВЕРСТОВ Р.Ю. 86  
СЕМЕЙКО Д.П. 96  
СЕМЕНОВ А.Л. 50  
СЕМЕНОВ А.Л. 127  
СЕМЕНОВА Ю.К. 114  
СЕМИГЛАЗОВ В.В. 45, 60, 63, 84, 91, 125  
СЕМИГЛАЗОВ В.Ф. 60, 63, 125  
СЕМИГЛАЗОВА Т.Ю. 45, 60, 63, 74, 83, 84, 91  
СЕНЧУРОВ Е.М. 114  
СЕРЕДА Е.Е. 68  
СИДЕНКО Е.А. 16, 68  
СИДОРОВА О.А. 122  
СИМАКОВА М.А. 29  
СИРОТКИНА М.А. 89  
СИСИГИНА Н.Н. 102  
СИТКОВСКАЯ А.О. 48  
СКОРАЯ М.В. 100  
СКОРОХОДОВА Т.В. 110  
СЛЕПОВ Е.В. 98  
СМИРНОВА А.В. 97  
СМИРНОВА В.О. 116  
СМЫК Д.И. 107  
СОВЕТСКИЙ А.А. 89  
СОЕНАРТО Я. 101  
СОКОЛЕНКО А.П. 55, 77  
СОКОЛОВ А.В. 52  
СОКОЛОВА Т.Н. 77  
СОЛОВЬЕВА Л.А. 65  
СОЛОДКИЙ В.А. 28  
СООДОНБЕКОВ Э.Т. 43  
СОРОКИН А.А. 43  
СОРОКИН Т.Г. 72  
СОРОКИНА С.С. 6  
СПИРИНА Л.В. 78  
СТАРЦЕВА Ж.А. 16  
СТАХЕЕВА М.Н. 62  
СТАЦЕНКО Г.Б. 56  
СТЕПАНОВА Е.О. 25  
СТИЛИДИ И.С. 64  
СТОГОВА Н.А. 99  
СТРОГАНОВА А.М. 64  
СТРУНИНА Ю.В. 26  
СТУКАНЬ А.И. 32, 67, 80  
СУББОТИНА Д.Р. 70  
СУДАДИ 101  
СУКОРЦЕВА Н.С. 71  
СУЛИН К.А. 70  
СУЛТАНБАЕВ А.В. 108  
СУНЬ Х. 64  
СУРКОВА В.С. 94  
ТАБАГУА Т.Т. 89  
ТАРАКАНОВА В.О. 40  
ТАРКОВ С.А. 9, 22  
ТАТАРЕНКО М.А. 107  
ТВЕРДОХЛЕБОВА А.М. 97  
ТЕПИКИНА Г.Н. 115  
ТИМОФЕЕВ И.В. 56  
ТИМОФЕЕВА С.В. 48  
ТИТОВА В.А. 28

- ТИШИНА А.В. 93  
ТОЛМАЧЕВ В.М. 117  
ТОПУЗОВ Р.Э. 105  
ТОПУЗОВ Э.Э. 57, 105  
ТРОФИМОВ Е.И. 6  
ТРУЛЕВ А.С. 52  
ТРУНИН Ю.Ю. 69  
ТРУЩЕЛЕВА С.В. 70  
ТРУЩУК Ю.М. 110  
ТРЯКИН А.А. 64  
ТУМАНЯН И.А. 50  
ТУРКМЕНОВ А.А. 12  
ТЫНДЫК М.Л. 50, 54, 127  
УЛИТИН А.Ю. 13  
УЛЬЯНОВА Е.П. 93  
УМАРОВА С.Г. 104  
УРЕЗКОВА М.М. 63  
УРМАНЧЕЕВА А.Ф. 124  
УСКОВА А.И. 36  
УСЫНИН Е.А. 100  
УТЯШЕВ И.А. 56  
ФЕДЕНКО А.А. 75, 94  
ФЕДОРОВА И.К. 118  
ФЕДОРОВ Е.И. 50, 54, 127  
ФИЛАТОВА Л.В. 74, 83, 91, 113  
ФИЛИПЕНКО М.Л. 2, 3  
ФИЛИППОВА С.Ю. 48  
ФИЛОНЕНКО Д.А. 108  
ФОКИН И.А. 108  
ФОМИНА Л.Я. 6  
ФРАНК Л.А. 98  
ФРАНЦЕВ Д.Ю. 46  
ФРИДМАН М.В. 6, 95  
ФРОЛОВ О.Н. 84  
ХАБАРОВА Р.И. 114  
ХАМИДОВА Л.Т. 47  
ХАНЕВИЧ М.Д. 111  
ХАРКЕВИЧ Г.Ю. 6  
ХОЛОПОВ Д.В. 57  
ХОМЯКОВ В.М. 8  
ХОРОШАВИНА А.А. 81  
ХУСЕЙНЗОДА З.Х. 18  
ЦАУР Г.А. 2  
ЦЕЛОУСОВА Л.М. 46  
ЦИРИНГ Д.А. 59  
ЦУКАНОВ А.С. 2, 3  
ЦЫБУЛЬСКИЙ А.Д. 88  
ЦЫГАНКОВА Е.С. 97  
ЦЫРЛИНА Е.В. 79, 130  
ЧАЙКА А.В. 8  
ЧАПАНОВ А.А. 120  
ЧЕКИНИ Д.А. 34  
ЧЕМАКИНА О.В. 39, 41  
ЧЕПУРНИКОВ С.А. 112  
ЧЕРДЫНЦЕВА Н.В. 132 (о ней)  
ЧЕРЕМИСИНА О.В. 62  
ЧЕРНАЯ А.В. 81  
ЧЕРНАЯ Ю.С. 97  
ЧЕРНЕВСКИЙ Д.К. 34  
ЧЕРНОВ В.И. 85, 117  
ЧЕРНЫШОВА А.Е. 110  
ЧЕРНЫШОВА А.Л. 35, 68, 110, 118  
ЧЕРНЯЕВ Д.В. 98  
ЧЕРНЯКОВ А.А. 35, 110, 118  
ЧЖУН БАОЦЗЮНЬ 64  
ЧИЖЕВСКАЯ С.Ю. 78  
ЧИЖОВА К. А. 70  
ЧИРКИН В.Ю. 70  
ЧОЙ Е.Д. 12  
ЧОЙНЗОНОВ Е.Л. 35, 62, 78, 118  
ЧУМАЧЕНКО И.С. 58  
ЧУПАХИН И.Г. 115  
ЧУХРАЙ О.Ю. 67  
ШАВКУТА Г.В. 112  
ШАЙХОВ М.М. 119  
ШАПОВАЛ С.В. 46  
ШАПОРОВА Н.Л. 29  
ШАТОВА Ю.С. 48  
ШИРИПЕНКО И.А. 122, 123  
ШИШКОВА А.М. 97  
ШКУРАТОВ Р.В. 106  
ШОВА Н.И. 97  
ШТИН В.И. 62  
ШУГИНОВА Т.Н. 29  
ШУЛЬГИНА О.Г. 93  
ШУМЕЙКИНА А.О. 110  
ШУМСКАЯ И.С. 46  
ЩЕКУТЕЕВ Н.А. 5, 76, 96  
ЮНУСОВА Н.В. 16  
ЮРОВА М.Н. 50, 127  
ЮСУПОВ И.М. 66  
ЯГАНОВА Т.С. 81  
ЯКУБОВИЧ Е.И. 51  
ЯНУС Г.А. 25

