

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

ЖУРНАЛ ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ИЗДАНИЙ ВАК



ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2 – 2024

TOM 70 VOL. 70

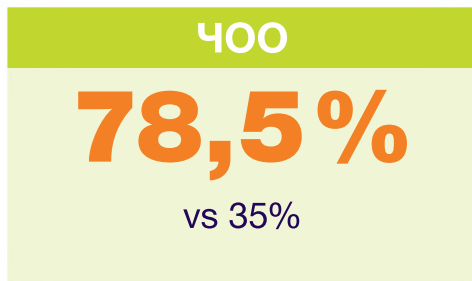
PROBLEMS
IN ONCOLOGY

VOPROSY ONKOLOGII

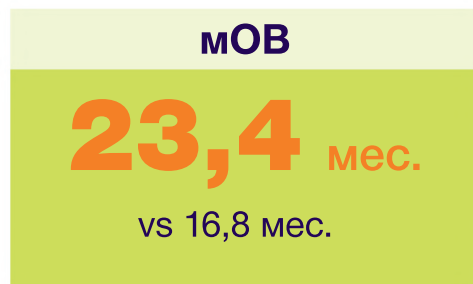
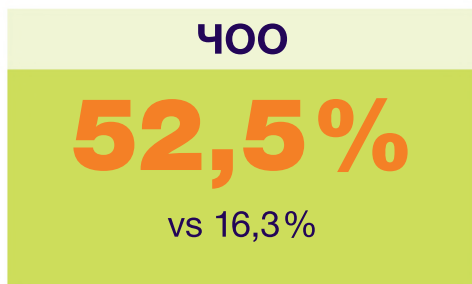


Препарату ЭНХЕРТУ FDA присвоила статус терапии прорыва у пациентов с HER2-положительным мРМЖ и HER2-слабоположительным мРМЖ³⁻⁴

- В группе ЭНХЕРТУ (трастузумаб дерукстекан) было показано **значимое увеличение эффективности второй линии терапии** по сравнению с группой трастузумаба эмтанзина (Т-DM1) у пациенток с **HER2-положительным мРМЖ**, ранее получивших не менее 1 режима анти-HER2 терапии¹:



- ЭНХЕРТУ продемонстрировал **более высокую эффективность** по сравнению с химиотерапией в группе по выбору врача у пациентов с **HER2-слабоположительным мРМЖ²**:



* Для пациентов с HER2-слабоположительным мРМЖ, ранее получивших как минимум 1 линию ХТ по поводу мРМЖ и 1 линию гормональной терапии (для ГР+ РМЖ). Для пациентов с HER2-положительным мРМЖ, ранее получивших не менее 1 режима анти-HER2 терапии. HER2-low — HER2-слабоположительный, ИГХ 1+, 2+/ISH-.

** ВБП по оценке BICR.

мРМЖ — метастатический рак молочной железы; HER2 — рецептор эпидермального фактора роста человека 2-го типа; ГР+ — гормон-рецептор-положительный; ХТ — химиотерапия; ИГХ — иммуногистохимия; ISH — гибридизация *in situ*; МВБП — медиана выживаемости без прогрессирования; ЧОО — частота объективного ответа; МОВ — медиана выживаемости без прогрессирования.

1. Hurvitz S et al. The Lancet. 2023. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02420-5; 2. Modi S et al. N Engl J Med. 2022 Jul 7;387(1):9–20. doi: 10.1056/NEJMoa2203690. Epub 2022 Jun 5. PMID: 35665782; 3. Электронный ресурс <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approveddrugs/fda-grants-regular-approval-fam-trastuzumab-deruxtecant-nxki-breast-cancer>, дата доступа: 25.05.2023; 4. Электронный ресурс <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approveddrugs/fda-grants-regular-approval-fam-trastuzumab-deruxtecant-nxki-breast-cancer>, дата доступа: 25.05.2023.



Общая характеристика лекарственного препарата ЭНХЕРТУ (международное непатентованное название: трастузумаб дерукстекан)



Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевтических работников). Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной общей характеристикой лекарственного препарата ЭНХЕРТУ.

Дата одобрения: 12.10.2023. Дата истечения: 12.10.2025. Номер одобрения: ENH_RU-18650.

3 - 7 ИЮЛЯ 2024 ГОДА IX ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ «БЕЛЫЕ НОЧИ 2024»

Убежден, что Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи» будет способствовать обмену опытом и технологиями среди специалистов из России и зарубежных стран, станет стимулом для будущего прорыва в лечении злокачественных новообразований*.



*Михаил Альбертович Мурашко,
Министр здравоохранения
Российской Федерации*

**Обращение к участникам
IX Петербургского международного
онкологического форума «Белые ночи 2023»*

FORUM-ONCO.RU | EVENT@FORUM-ONCO.RU
ТЕЛ.: +7 (812) 439-95-82



*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

2
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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

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

Артемяева А.С., к.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), 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

Новик А.В., д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), 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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алиев Д.А., акад. НАНА, д.м.н., проф., НЦО, (Баку, Азербайджан), 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

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

Важенин А.В., акад. РАН, д.м.н., проф., ЮУГМУ, (Челябинск, Россия), 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

Канаев С.В., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), 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

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

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

Лемехов В.Г., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), 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

Полатова Д.Ш., д.м.н., проф., РСНПМЦОИР, (Ташкент, Узбекистан), 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

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

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

Урманчиева А.Ф., д.м.н., проф., СЗГМУ им. И.И. Мечникова, (Санкт-Петербург, Россия), 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

Хусейнов З.Х., д.м.н., проф., РОНЦ, (Душанбе, Республика Таджикистан), 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

Багненко С.Ф., акад. РАН, д.м.н., проф., ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, (Санкт-Петербург, Россия), 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

Барчук А.А., к.м.н., ЕУСПб, (Санкт-Петербург, Россия), 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

Бусько Е.А., д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), 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

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

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

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

Artemyeva A.S., PhD Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), 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

Novik A.V., DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), 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

EDITORIAL COUNCIL

Aliiev D.A., Acad. of ANAS, DSc Med., Prof., NCO, (Baku, Azerbaijan), 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

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

Vazhenin A.V., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., SUSMU, (Chelyabinsk, Russia), 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

Kanaev S.V., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), 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

Kudaibergenova I.O., DSc Med., Prof., I.K. Akhunbaev KSMa, (Bishkek, Kyrgyzstan), orcid.org/0000-0003-3007-8127

Lazarev A.F., DSc Med., Prof., ASMU, (Barnaul, Russia), 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

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

Polyakov S.L., DSc Med., Prof., N.N. Alexandrov NCC of Belarus, (Lesnoy, Republic of Belarus), 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

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

Uрманчиева А.Ф., DSc Med., Prof., NWSMU, (St. Petersburg, Russia), 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

Huseinzoda Z.H., DSc Med., NCRC, (Dushanbe, Tajikistan), 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

Bagnenko S.F., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., Pavlov PSPbSMU, (St. Petersburg, Russia), 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

Barчук А.А., PhD Med., EUSP, (St. Petersburg, Russia), 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

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

Vladimirova L.Yu., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology, (Rostov-on-Don), 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

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

Гранов Д.А., акад. РАН, д.м.н., проф., РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова, (Санкт-Петербург, Россия), 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

Иванов А.М., чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., Гос. НИИ ОЧБ, (Санкт-Петербург, Россия), 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

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

Каприн А.Д., акад. РАН, акад. РАО, проф., д.м.н., НМИЦ радиологии, (Москва, Россия), 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

Кит О.И., акад. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии, (Ростов-на-Дону, Россия), 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

Крживицкий П.И., д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), 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

Кулева С.А., д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), 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

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

Малеk А.В., д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-5334-7292

Моисеенко В.М., чл.-кор. РАН, проф., д.м.н., СПб КНПЦСВМП(о) имени Н.П. Напалкова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-9431-5617

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

Орлова Р.В., д.м.н., проф., СПбГУ, (Санкт-Петербург, Россия), 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

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

Прохоров Г.Г., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2267-9961

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

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

Решетов И.В., акад. РАН, д.м.н. проф., Институт кластерной онкологии им. проф. Л.Л. Левшина, (Москва, Россия), 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

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

Солодкий В.А., акад. РАН, проф., РНЦРП, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0002-1641-6452

Стилиди И.С., акад. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0002-0493

Топузов Э.Э., д.м.н., проф., ГУЗ ГКОД, (Санкт-Петербург, Россия), 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

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

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

Чойзонов Е.Л., акад. РАН, д.м.н., проф., Томский НИМЦ, (Томск, Россия), 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

Шихлярова А.И., д.б.н., проф., НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону, Россия), 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

Goroshinskaya I.A., DSc Bio., Prof., NMRC of Oncology, (Rostov-on-Don, Russia), 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

Dzhenkova E.A. DSc Bio., Prof., NMRC of Oncology, (Rostov-on-Don, Russia), 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

Ivanov S.A., Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., A.Tsyb MRRC, (Obninsk, Russia), 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

Kaprin A.D., Acad. of RAS, Acad. of RAE, DSc Med., Prof., NMRC of Radiology, (Moscow, Russia), 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

Kit O.I., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology, (Rostov-on-Don, Russia), 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

Krzhivitskiy P.I., DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), 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

Kuleva S.A., DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), 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

Litviakov N.V., DSc Bio., Prof. of the RAS, TNMRC, (Tomsk, Russia), 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

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

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

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

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

Poltoratsky A.N. PhD Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), 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

Radzhabova Z.A., DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), 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

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

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

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

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

Stilidi I.S., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., N.N. Blokhin NMRC of Oncology, (Moscow, Russia), 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

Ulrikh E.A., DSc Med., Prof., Almazov NMRC, (St. Petersburg, Russia), 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

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

Choyzonzonov E.L., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., TNMRC, (Tomsk, Russia), 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

Shikhlyarova A.I., DSc Bio., Prof., NMRC of Oncology, (Rostov-on-Don, Russia), 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
Сайт журнала: <http://voprosyonkologii.ru>

Издатель—АННМО «Вопросы онкологии»
Тел./факс (812) 596-89-47,
e-mail: annmo@rion.spb.ru, 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: 628. Тираж 110 экз.
Подписано в печать: 29.04.2024 г.
Дата выхода в свет: 03.04.2024 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
Website: <http://voprosyonkologii.ru>

Publisher — «Questions of Oncology»
Tel./Fax (812) 596-89-47,
e-mail: annmo@rion.spb.ru 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: 628. The circulation is 110 copies
Signed to print: 29.04.2024
Published by: 03.04.2024

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

© ANSMO «Questions of Oncology»

ИСТОРИЯ ОНКОЛОГИИ

Беляев А.М., Кудайбергенова А.Г., Понасенко О.И., Семиглазова Т.Ю.

Ко дню Победы и 80-летию снятия блокады Ленинграда. Разбирая архив лаборатории патологической анатомии Института онкологии

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Проценко С.А., Загоруйко В.А., Семенова А.И., Абдуллаева Ш.Р., Мурейко Е.А., Хидишян К.Е., Телетаева Г.М., Новик А.В., Латипова Д.Х., Каспаров Б.С., Носов А.К., Семиглазова Т.Ю.

Изучение факторов неблагоприятного прогноза у больных герминогенными опухолями яичка: 10-летний опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Бандык Я.А., Князева М.С., Гаранин А.Ю., Кацуба К.Е., Забегина Л.М., Шаронова Т.В., Шалаев А.В., Гринькова Е.Я., Плевако Д.С., Нюганен А.О., Полковникова И.А., Артемьева А.С., Апелько С.В., Щербак С.Г., Малек А.В.

Возможности дифференциальной диагностики фолликулярных неоплазий щитовидной железы путем анализа малых некодирующих РНК

ОБЗОРЫ

Кипкеева Ф.М., Мансорунув Д.Ж., Музаффарова Т.А., Апанович Н.В., Никулин М.П., Алимов А.А.

Иммунные контрольные точки PD-1/PD-L1 и TIM-3/Gal-9 и перспективы их совместного ингибирования

Арсеньев А.И., Гагуа К.Э., Новиков С.Н., Барчук А.А., Нефедов А.О., Арсеньев Е.А., Тарков С.А., Мельник Ю.С., Новиков Р.В., Зозуля А.Ю., Антипов Ф.Е., Ильин Н.Д., Аристидов Н.Ю.

Возможности использования брахитерапии при лечении немелкоклеточного рака легкого

Захаренко А.А., Гайнуллина Л.И., Свечкова А.А., Тен О.А., Хамид А.Х.

Синдром низкой передней резекции после операций по поводу рака прямой кишки низкой локализации: обзор литературы

Николаев К.С., Прохоров Г.Г., Криворотко П.В., Семиглазов В.Ф., Табагуа Т.Т., Комяхов А.В., Жильцова Е.К., Зернов К.Ю., Ульрих Д.Г., Левченко В.Е., Бусько Е.А., Беляев А.М.

Аблационные технологии в лечении рака молочной железы: обзор литературы

Болотина Л.В.

Стратегия лекарственной терапии метастатического рака молочной железы в условиях расширения палитры противоопухолевых средств

Колтакова А.Д., Лила А.М.

Воспалительная ревматическая патология как осложнение гормонотерапии рака молочной железы

HISTORY OF ONCOLOGY

172 Belyaev AM, Kudaibergenova AG, Ponasenko OI, Semiglazova TYu

On Victory Day and the 80th Anniversary of the Lifting of the Siege of Leningrad. Review of the Archives of the Pathological Anatomy Laboratory of the Oncology Institute

EDITORIAL

180 Protsenko SA, Zagoruiko VA, Semenova AI, Abdullaeva SR, Novik AV, Mureiko EA, Khidishyan KE, Teletaeva GM, Novik AV, Latipova DKh, Kasparov BS, Nosov AK, Semiglazova TYu

Evaluation of Prognostic Factors in Men with Germ Cell Tumors: 10 Years of Experience of the Russian Reference Centre

189 Bandyk JA, Knyazeva MS, Garanin AY, Katsuba KE, Zabegina LM, Sharonova TV, Shalaev AV, Grinkova EY, Plevako DS, Nyuganen AO, Polkovnikova IA, Artemyeva AS, Apalko SV, Sherbak SG, Malek AV

Possibilities for Differential Diagnosis of Thyroid Follicular Neoplasia by Evaluation of Small Noncoding RNA

REVIEWS

202 Kipkeeva FM, Mansorunov DZh, Muzaffarova TA, Apanovich NV, Nikulin MP, Alimov AA

Immune Checkpoints PD-1/PD-L1 and TIM-3/Gal-9 and Prospects for their Simultaneous Inhibition

212 Arseniev AI, Gagua KE, Novikov SN, Barchuk AA, Nefedov AO, Arseniev EA, Tarkov SA, Melnik YS, Novikov RV, Zozulya AYu, Antipov PE, Ilyin ND, Aristidov NY

Brachytherapy in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer

224 Zakharenko AA, Gaynullina LI, Svechkova AA, Ten OA, Khamid AH

Low Anterior Resection Syndrome after Surgeries for Distal Rectal Cancer: Literature Review

233 Nikolaev KS, Prokhorov GG, Krivorotko PV, Semiglazov VF, Tabagua TT, Komyakhov AV, Zhiltsova EK, Zernov KYu, Ulrikh DG, Levchenko VE, Busko EA, Belyaev AM

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

248 Bolotina LV

Drug Therapy Strategy for Metastatic Breast Cancer in the Context of Expanding Anti-Tumor Drug Pallet

259 Koltakova AD, Lila AM

Inflammatory Rheumatic Disorders as a Complication of Endocrine Therapy for Breast Cancer

Панферова А.В., Коновалов Д.М., Друй А.Е.
Молекулярно-генетическая гетерогенность
рабдомиосарком у детей

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Экспериментальные исследования

*Анисимов В.Н., Мизгирев И.В., Панченко А.В.,
Вон Ю.Д., Осипов А.А., Федорос Е.И.*
Влияние полифенольной композиции ВР-С2 на
скорость реверсии опухолей печени у трансгенного
потомства облученных рыб *Danio rerio*

*Александров В.А., Змитриченко Ю.Г.,
Стуков А.Н., Харитонов Н.Н., Беляева О.А.,
Суслов Д.Н., Нюганен А.О., Точильников Г.В.,
Латипова Д.Х., Семиглазова Т.Ю.*
Сравнительная активность хлонизола и ломустина
у мышей с трансплантированной внутриглазнично
карциномой Эрлиха

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клинические исследования

*Новиков С.Н., Ильин Н.Д., Мельник Ю.С.,
Пономарева О.И., Новиков Р.В., Мережко Ю.О.,
Самарцева Е.Е., Готовчикова М.Ю., Арсеньев А.И.,
Антипов Ф.Е., Карандашов В.К.,
Гозалишвили С.М., Кузнецов Н.О., Канаев С.В.*
Опыт использования стереотаксической лучевой
терапии в качестве метода радикального лечения
больных раком предстательной железы с низким и
промежуточным риском рецидива

*Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Дзидзария А.Г.,
Цыбульский А.Д., Поляков М.А.*
Влияние ректальных гелевых спейсеров
на основе полиакриламида на распределение дозы
и ректальную токсичность при высокоомощностной
брахитерапии рака предстательной железы

*Бадаев К.Д., Новиков С.Н., Крживицкий П.И.,
Левченко Н.Е., Ергнян С.М., Мамонтов О.Ю.,
Хандогин Н.В., Юрин Р.И., Лопушанская О.О.,
Шабинская В.И., Муртазин А.И., Валитова А.А.,
Левченко Е.В.*
Результаты использования методики
интраоперационной детекции сигнальных
лимфатических узлов при хирургическом лечении
немелкоклеточного рака легкого IA-IIA стадии

*Левченко Е.В., Шабинская В.И., Левченко Н.Е.,
Михнин А.Е., Мамонтов О.Ю., Ергнян С.М.,
Хандогин Н.В., Слугин Е.Н., Юрин Р.И.,
Лопушанская О.О., Бадаев К.Д.*
Сравнение результатов лечения немелкоклеточного
рака лёгкого после бронхопластических резекций
и пневмонэктомий

*Лактионов К.К., Реутова Е.В., Демидова И.А.,
Моисеенко Ф.В., Горохов А.Е., Баринов А.А.,
Степанова Е.О.*
Возможности жидкостной биопсии в определении
механизмов резистентности к осимертинибу

267 *Panferova AV, Konovalov DM, Druy AE*
Genetic Heterogeneity in Pediatric
Rhabdomyosarcomas

ORIGINAL ARTICLES
Experimental research

278 *Anisimov VN, Mizgirev IV, Panchenko AV, Von YD,
Osipov AA, Fedoros EI*
Effect of Polyphenol Composition BP-C2 on the Rate
of Liver Tumor Reversion of Transgenic Progeny of
Irradiated Fish *Danio Rerio*

286 *Alexandrov VA, Zmitrichenko YG, Stukov AN,
Kharitonova NN, Belyaeva OA, Suslov DN,
Nyuganen AO, Tochilnikov GV, Latipova DKh,
Semiglazova TYu*
Comparative Activity of Chlonisol and Lomustine
in Mice with Intraorbital Transplant of Ehrlich
Carcinoma

ORIGINAL ARTICLES
Clinical research

292 *Novikov SN, Ilin ND, Melnik YS, Ponomareva OI,
Novikov RV, Merezhko YO, Samartseva EE,
Gotovchikova MYu, Arsenev AI, Antipov FE,
Karandashov VK, Gozalishvili SM, Kuznetsov NO,
Kanaev SV*
Experience of Using Stereotactic Ablative
Radiotherapy for Radical Treatment of Low and
Intermediate Risk Prostate Cancer

299 *Solodkiy VA, Pavlov AY, Dzidzaria AG, Tsibulskii AD,
Polyakov M.A.*
Effect of Polyacrylamide-Based Rectal Gel Spacers
on Dose Distribution and Rectal Toxicity during
High-Dose-Rate Brachytherapy for Prostate Cancer

308 *Badaev KD, Novikov SN, Krzhivitskiy PI,
Levchenko NE, Ergnyan SM, Mamontov OYu,
Khandogin NV, Yurin RI, Lopushanskaya OO,
Shabinskaya VI, Murtazin AI, Valitova AA,
Levchenko EV*
Results of Using Intraoperative Sentinel Lymph Node
Identification in the Surgical Management of Stage
IA–IIA Non-Small Cell Lung Cancer

316 *Levchenko EV, Shabinskaya VI, Levchenko NE,
Mikhnin AE, Mamontov OYu, Ergnyan SM,
Khandogin NV, Slugin EN, Yurin RI,
Lopushanskaya OO, Badaev KD*
Outcomes after Bronchoplastic Sleeve Resection
in Comparison with Pneumonectomy for Non-small
Cell Lung Cancer

324 *Laktionov KK, Reutova EV, Demidova IA,
Moiseenko FV, Gorokhov AE, Barinov AA,
Stepanova EO*
Possibilities of Liquid Biopsy in Determining
the Mechanisms of Resistance to Osimertinib

<p><i>Криворотко П.В., Амиров Н.С., Артемьева А.С., Бусько Е.А., Табагуа Т.Т., Емельянов А.С., Ерещенко С.С., Песоцкий Р.С., Мортада В.В., Зернов К.Ю., Жильцова Е.К., Гиголаева Л.П., Николаев К.С., Комяхов А.В., Бондарчук Я.И., Еналдиева Д.А., Беккелдиева Н.Б., Ульрих Д.Г., Новиков С.Н., Крживицкий П.И., Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Донских Р.В., Семглазов В.Ф., Беляев А.М.</i></p> <p>Оценка результатов лечения в зависимости от различных видов локального воздействия у пациентов с диагнозом рак молочной железы с полным патоморфологическим ответом после неoadъювантной системной терапии</p>	330	<p><i>Krivorotko PV, Amirov NS, Artemyeva AS, Busko EA, Tabagua TT, Emelyanov AS, Yereschenko SS, Pesotsky RS, Mortada VV, Zernov KY, Zhiltsova EK, Gigolaeva LP, Nikolaev KS, Komyakhov AV, Bondarchuk YI, Enaldieva DA, Bekkeldieva NB, Ulrikh DG, Novikov SN, Krzhivitskiy PI, Bryantseva ZV, Akulova IA, Donskikh RV, Semiglazov VF, Belyaev AM</i></p> <p>Treatment Outcomes Evaluation in Breast Cancer Patients with a Pathological Complete Response after Neoadjuvant Systemic Therapy Depending on Different Types of Local Treatment</p>
<p><i>Петровский А.В., Амосова В.А., Румянцев А.А., Фролова М.А., Коваленко Е.И., Артамонова Е.В.</i></p> <p>Влияние сроков выполнения хирургического вмешательства на отдаленные результаты лечения пациенток с местно-распространенным раком молочной железы</p>	340	<p><i>Petrovsky AV, Amosova VA, Rumyantsev AA, Frolova MA, Kovalenko EI, Artamonova EV</i></p> <p>Influence of the Timing of Surgery on the Long-term Outcomes in Patients with Locally Advanced Breast Cancer</p>
<p><i>Греков И.С.</i></p> <p>Характеристика опухолевого ангиогенеза в различных гистологических типах карцином желудка</p>	351	<p><i>Grekov IS</i></p> <p>Characterization of Tumor Angiogenesis in Gastric Carcinomas at Different Stages of Their Progression</p>
<p><i>Загайнов В.Е., Киселев Н.М., Колесник Я.И., Кучин Д.М.</i></p> <p>Сосудистые осложнения панкреатодуоденальной резекции, их профилактика и лечение</p>	360	<p><i>Zagaynov VE, Kiselev NM, Kolesnik YI, Kuchin DM</i></p> <p>Vascular Complications of Pancreaticoduodenal Resection: Prevention and Treatment</p>
ЭКСПЕРТНОЕ МНЕНИЕ		EXPERT OPINION
<p><i>Лавринович О.Е., Карицкий А.П., Котив Х.Б.</i></p> <p>Актуальность и правовые основы сохранения фертильности онкологических больных: опыт учреждения и обзор литературы</p>	368	<p><i>Lavrinovich OE, Karitsky AP, Kotiv KB</i></p> <p>Relevance and Legal Basis for Fertility Preservation of Cancer Patients: Institutional Experience and Literature Review</p>
ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ		PRACTICES OF ONCOLOGICAL INSTITUTIONS
<p><i>Партс С.А., Решетов И.В., Кузьмина Е.С., Галкин В.Н.</i></p> <p>Повышение эффективности работы врачебного онкологического консилиума в центрах амбулаторной онкологической помощи в Москве</p>	377	<p><i>Parts SA, Reshetov IV, Kuzmina ES, Galkin VN</i></p> <p>Improving the efficiency of the Multidisciplinary Oncology Consultation in Moscow Outpatient Oncology Care Centers</p>
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		CLINICAL CASE
<p><i>Мусаелян А.А., Устюжанинов А.С., Уртеннова М.А., Оганян К.А., Одинцова С.В., Дворецкая М.А., Загребин Ф.А., Майдин М.А., Дегтярев А.М., Зарембо И.А., Орлов С.В.</i></p> <p>Десятилетний ответ на кризотиниб при ALK-положительных воспалительных миофибробластических опухолях: клинические случаи</p>	384	<p><i>Musaelyan AA, Ustyuzhaninov AS, Urtenova MA, Oganyan KA, Odintsova SV, Dvoretzkaya MA, Zagrebin FA, Maydin MA, Degtyarev AM, Zarembo IA, Orlov SV</i></p> <p>Ten-Year Response to Crizotinib in ALK-positive Inflammatory Myofibroblastic Tumors: Case Reports</p>
<p><i>Тошина Ю.К., Болотникова И.В., Горкин А.Е., Смирнова А.Ю., Диникина Ю.В.</i></p> <p>Нейротрофический кератит, сопутствующий опухоли ЦНС у ребенка: клинический случай</p>	390	<p><i>Toshina YK, Bolotnikova IV, Gorkin AE, Smirnova AY, Dinikina YV</i></p> <p>Neurotrophic Keratitis Concomitant to CNS Tumor in a Child: A Clinical Case</p>



© А.М. Беляев^{1,2}, А.Г. Кудайбергенова¹, О.И. Понасенко¹, Т.Ю. Семиглазова^{1,2}

Ко дню Победы и 80-летию снятия блокады Ленинграда. Разбирая архив лаборатории патологической анатомии Института онкологии

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

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

© *Aleksey M. Belyaev^{1,2}, Asel G. Kudaibergenova¹, Olga I. Ponasenko¹, Tatyana Yu. Semiglazova^{1,2}*

On Victory Day and the 80th Anniversary of the Lifting of the Siege of Leningrad. Review of the Archives of the Pathological Anatomy Laboratory of the Oncology Institute

¹N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

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

Восемьдесят лет назад была снята 872-дневная блокада Ленинграда. Сегодня невозможно найти среди жителей современного Санкт-Петербурга, тех кто не знает об ужасах войны и героизме жителей блокадного Ленинграда, которые победили, пережив и голод, и бомбежки, и смерть близких. Вместе с тем, архив лаборатории патологической анатомии Института ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, который ведется со дня его основания в 1926 г., хранит уникальные свидетельства ежедневного подвига врачей и персонала лаборатории в годы Великой Отечественной войны и блокады, чему и посвящена эта публикация.

Ключевые слова: 80 лет снятия блокады Ленинграда; НИИ онкологии; лаборатория патологической анатомии; архив лаборатории; биопсийный материал; операционный материал

Для цитирования: Беляев А.М., Кудайбергенова А.Г., Понасенко О.И., Семиглазова Т.Ю. Ко дню Победы и 80-летию снятия блокады Ленинграда. Разбирая архив лаборатории патологической анатомии Института онкологии. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(2): 172-179.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-172-179

✉ Контакты: Кудайбергенова Асель Галимовна, asel1972@mail.ru

Восемьдесят лет назад была снята 872-дневная блокада Ленинграда. Сегодня невозможно найти среди жителей современного Санкт-Петербурга тех, кто не знает об ужасах войны и героизме жителей блокадного Ленинграда, которые победили, пережив и голод, и бомбежки, и смерть близких [1]. Вместе с тем архив лаборатории патологической анатомии Института ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России хранит уникальные свидетельства ежедневного подвига врачей и персонала лаборатории в годы Великой Отече-

Eighty years ago, the 872-day Siege of Leningrad was lifted. Today it is impossible to find someone in modern St Petersburg who does not know about the horrors of war and the heroism of the people who lived through the siege of Leningrad and won after surviving starvation, bombing and the death of loved ones. The archive of the Laboratory of Pathological Anatomy now serves as a memorial to the past. Since its foundation in 1926, the N.N. Petrov Research Centre of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation has preserved a unique record of the daily efforts of doctors and laboratory staff during the war and the siege. This publication presents that historical record.

Keywords: 80th anniversary lifting of the Siege of Leningrad; oncology research institute; pathological anatomy laboratory; laboratory archive; biopsy material; surgical material

For Citation: Aleksey M. Belyaev, Asel G. Kudaibergenova, Olga I. Ponasenko, Tatyana Yu. Semiglazova. On Victory Day and the 80th anniversary of the lifting of the Siege of Leningrad. Review of the archives of the Pathological Anatomy Laboratory of the Oncology Institute. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(2): 172-179. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-172-179

ственной войны и блокады, чему и посвящена эта публикация.

В марте этого года мы начали разбирать и оцифровывать уникальный архив лаборатории патологической анатомии Института, гистологические материалы которого хранятся с момента основания Института, т. е. с 1926 г. К апрелю этого года мы подошли к оцифровке периода 1941–1945 гг. и были восхищены той деятельностью, в которую Институт, как любое медицинское учреждение, был вне всяких сомнений вовлечен, но и деятельностью сугубо онколо-

гической направленности. Представляем анализ работы лаборатории патологической анатомии Института онкологии периода войны и блокады 1941–1945 гг. С апреля 1929 по 1963 гг. лабораторией руководил профессор, а с 1946 г. — действительный чл.-корр. АМН СССР Михаил Федорович Глазунов [1-4].

С анализом работы лаборатории патологической анатомии периода войны и блокады за 1941–1945 гг. можно ознакомиться на рис. 1, поступивший гистологический материал 1940 г. (количество случаев составило 3067), представлен для сравнения.

1941 год. Во время Великой Отечественной войны Ленинград пережил блокаду, которая продолжалась с 8 сентября 1941 г. по 27 января 1944 г. Ленинградцы после эвакуации на Большую землю, как правило, страдали глубокой дистрофией и могли погибнуть от разрыва желудка, т. к. его стенка «становилась толщиной с пергаментную бумагу и при первой серьезной нагрузке расплзалась». Эти наблюдения легли в основу рекомендаций по дозированному питанию детей и взрослых, переживших блокаду и выехавших из Ленинграда [5]. До 22 ноября 1941 г., когда по Дороге жизни Ладожского

озера прошла первая колонна из 60 автомашин с детьми и матерями, город был в полной блокаде, отрезанный от всей страны. Обратно на этих машинах в осажденный город было доставлено более 30 тонн продуктов [6].

За 900 дней блокады в городе погибли от голода, артобстрелов и бомбардировок от 800 тыс. до 1,5 млн человек. С сентября 1941 г. по 22 января 1944 г. на город было сброшено 100 тыс. авиабомб, выпущено более 145 тыс. снарядов [6]. Институт онкологии, располагавшийся вдали от центральных районов города на территории больницы им. И.И. Мечникова, по регистрации службы оповещения воздушной тревоги, избежал прямого попадания бомб. В блокаду все основные здания были освобождены и переоборудованы под госпитальные палаты и операционные. Основная часть сотрудников была мобилизована. Непризванные в армию врачи, медицинские сестры и санитарки были переведены на казарменное положение и трудились с полной отдачей по восстановлению здоровья раненых бойцов. Две операционные и две перевязочные работали круглосуточно. Вместе со всем коллективом работал и директор института онкологии Николай Николаевич Петров [5].



Рис. 1. Распределение поступившего материала по годам, 1940 г. представлен для сравнения
Fig. 1. Distribution of incoming material by year, with 1940 shown for comparison

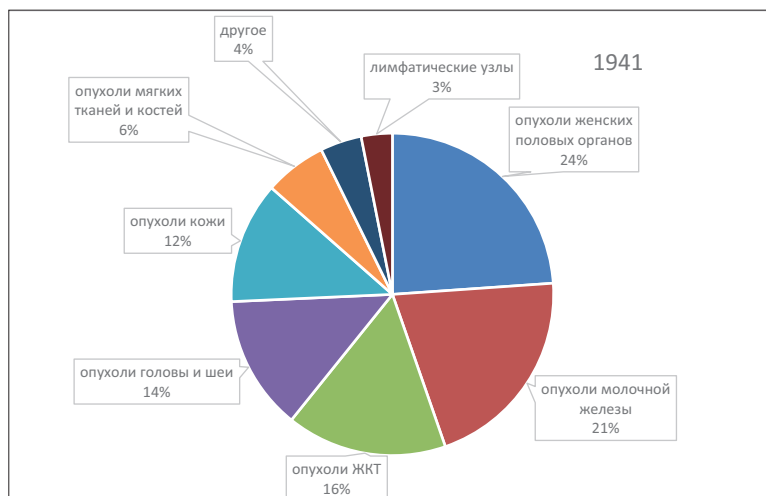


Рис. 2. Распределение по нозологическим группам, 1941 г.
Fig. 2. Distribution by nosologic groups, 1941

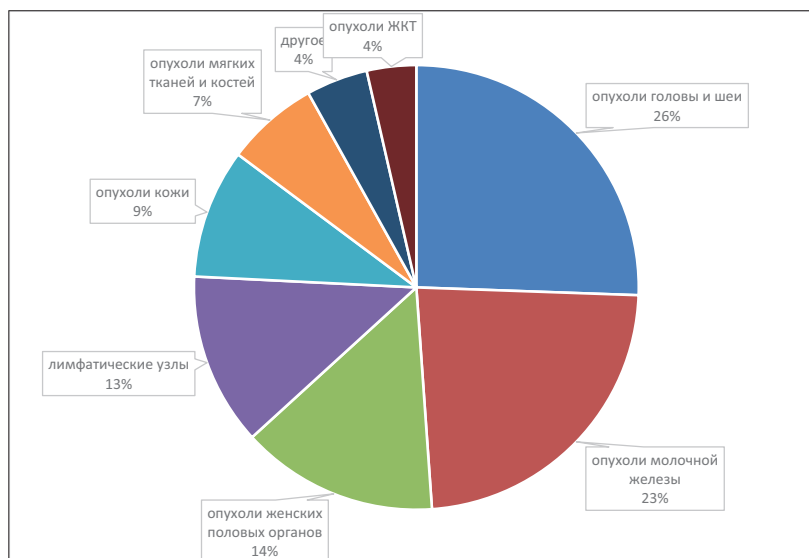


Рис. 3. Распределение по нозологическим группам, 1942 г.
Fig. 3. Distribution by nosologic group, 1942

«Ранние холода 1941 года резко осложнили условия работы — вышли из строя водопровод и канализация, за отсутствием топлива прекратила работу электростанция больницы. Сотрудникам института пришлось заняться печными работами, складывали из кирпича временки, ходили бригадами ломать деревянные здания, чтобы топить и согревать раненых, которых укрывали шубами, температуру выше 8–10 °С в огромных палатах трудно было поднять при помощи кустарных печей». На этих работах отличились А.И. Серебров, А.И. Раков, В.П. Тобилович, В.Е. Цымбал и многие другие сотрудники института [5]. Сотрудники лаборатории патологической анатомии института под руководством главного патологоанатома армии Михаила Федоровича Глазунова, выполняя свой долг служения Родине, также не приостановили своей онкологической и научной деятельности.

За 1941 г. сотрудниками лаборатории патологической анатомии Института было исследовано 384 случая, из них биопсийного материала — 120 случаев, 249 — операционного материала и 15 — срочных, или спешных, как тогда говорили (рис. 2). Согласно представленной диаграмме, анализу подлежали опухоли женских половых органов (24 %), опухоли молочной железы (21 %), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (16 %), опухоли головы и шеи (14 %), опухоли кожи (12 %), опухоли мягких тканей и костей (6 %) и др. (4 %).

1942 год. Начиная с весны 1942 г., в крупные учреждения города и предприятия была начата доставка семян капусты, моркови, свеклы. «В институте онкологии на территории Мечниковской больницы сотрудники выращивали турнепс, капусту, высаживали глазки картофеля из очисток» [5]. Когда с наступлением суровой зимы здоро-

вье Николая Николаевича Петрова пошатнулось, командование Ленинградского фронта приняло решение эвакуировать директора Института онкологии на Большую землю. Из воспоминаний Александра Ивановича Сереброва о прощании с Николаем Николаевичем: «Я верю, что все будет хорошо, в конце концов, не сомневаюсь в нашей победе. Жалею, что не могу остаться с вами, но верю, что вернусь снова». Приказ № 1 по Ленинградскому Государственному онкологическому институту о передаче функций директора института профессору А.И. Сереброву был издан 8 января 1942 г. [5].

В лаборатории патологической анатомии Института за 1942 г. было исследовано 223 случая, биопсий — 59, операционного материала — 163 (рис. 3).

Структура гистологических исследований в целом сохранилась, опухоли женской репродуктивной системы составили 37 %, из них опухоли молочной железы — 23 % и опухоли женских половых органов — 14 %. Было выполнено одно срочное гистологическое исследование по поводу рака молочной железы (рис. 4).

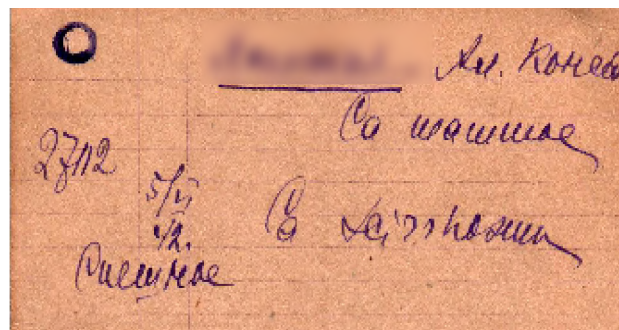


Рис. 4. Архивная карточка за 1942 г.
№ 27112. Ca mammae. Спешное. Ca scirrosus. 5 июня 1942 г.
Fig. 4. Archive card, 1942.
№ 27112. Ca mammae. Frozen. Ca scirrosus. 5 June 1942.

1943 год. Несмотря на эти экстремальные ситуации и необходимость сосредоточить свое внимание на лечении раненых воинов, в институте проводились научно-практические конференции, на которых обсуждались как итоги работ по онкологии, так и результаты деятельности по лечению раненых. Первая такая конференция состоялась 30 января 1943 г. на конференции было заслушано 13 докладов, и из них 9 — на онкологические темы. В работе конференции активное участие приняли также врачи эвакогоспиталя. Н.Н. Петров прислал телеграмму из Алма-Аты: «Пламенный привет устроителям конференции, да здравствует наш институт — залог небывалого расцвета советской онкологии. Петров» [5].

За 1943 г. в лаборатории патологической анатомии Института было исследовано 449 случаев, биопсий — 133, операционного материала — 300, выполнено 9 срочных гистологических исследований и 7 патологоанатомических вскрытий по поводу различных онкологических заболеваний, в т. ч. таких достаточно редких нозологий и в настоящее время как хорионэпителиома, тератобластома яичка (рис. 5, 6).

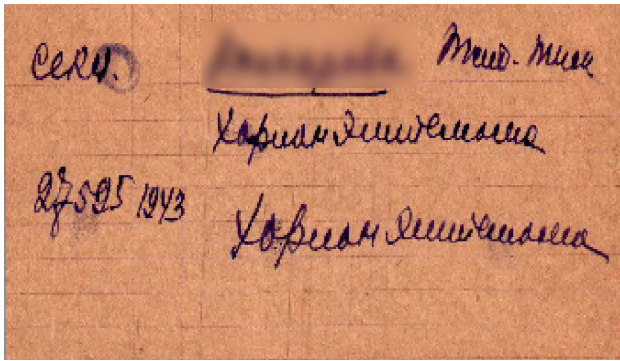


Рис. 5. Архивная карточка за 1943 г. № 27595 Хорионэпителиома. Секц.1943
Fig. 5. Archive card, 1943.
№ 27595 Chorionepithelioma. Section.1943

1944 год. После полного освобождения Ленинграда из клещей блокады с 27 января 1944 г. началась новая жизнь института, большая часть бывших сотрудников вернулась на свое прежнее место. В этом году институт был переведен в ведение народного Комиссариата Здравоохранения СССР и включен в состав Академии медицинских наук СССР, в связи с чем Ленгорсовет принял решение о передаче помещений Сельскохозяйственного института, расположенного на Каменном острове, Институту онкологии. Это накладывало на Институт не только дополнительные обязательства по организации онкологической помощи населению в рамках всей страны, но, что не менее существенно для Института, требовало активизации научно-исследовательских работ [5].

В то время в лаборатории патологической анатомии Института, учитывая требования времени, был отмечен почти двукратный рост числа исследований в 1944 г., по сравнению с предыдущим 1943 г., безусловно связанный со снятием блокады города, а рост числа биопсий и срочных интраоперационных исследований — с увеличением числа обращающихся за специализированной онкологической помощью пациентов. Было исследовано 897 случаев, биопсий — 493, операционного материала — 372, выполнено 25 срочных гистологических исследований и 11 патологоанатомических вскрытий по поводу различных онкологических заболеваний (рис. 7).

Сразу после снятия блокады в 1944 г. в Институте не только оперировали, лечили, но и уже пытались начать исследования, как бы сейчас сказали, патоморфологического регресса после проведенного лечения, уникальным свидетельством чего являются архивные карточки, датированные 1944 г. (рис. 8).

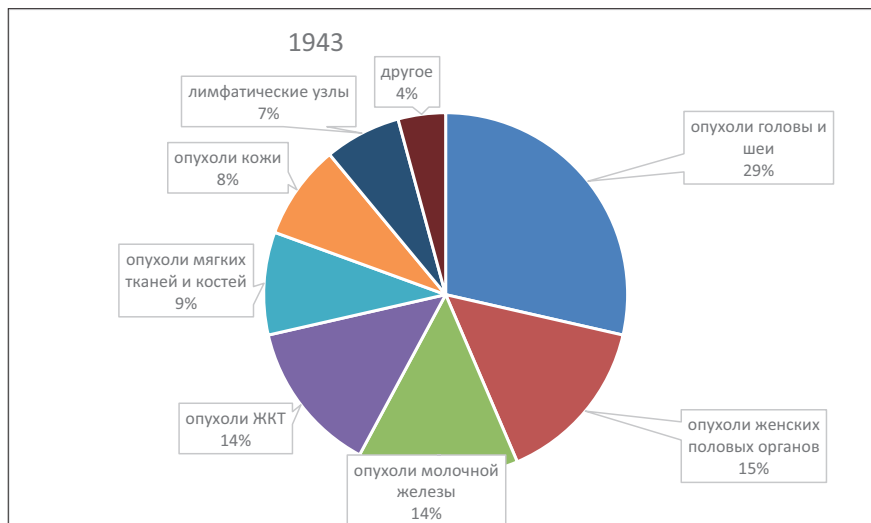


Рис. 6. Распределение по нозологическим группам, 1943 г.
Fig. 6. Distribution by nosologic groups, 1943

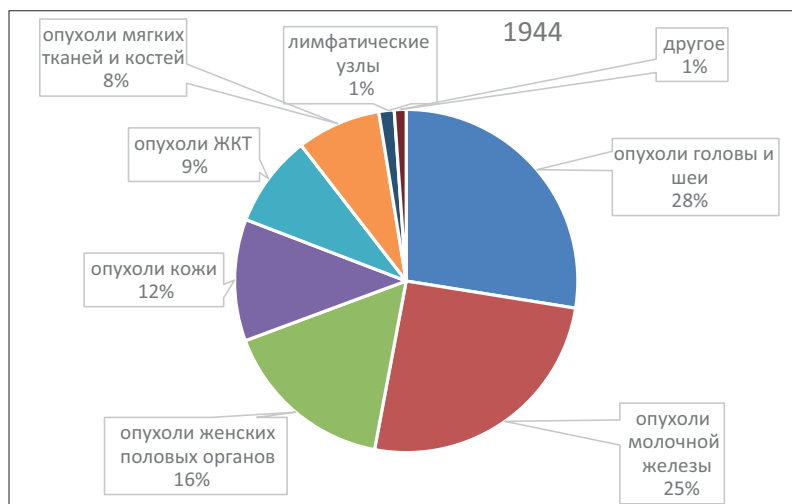


Рис. 7. Распределение по нозологическим группам, 1944 г.
Fig. 7. Distribution by nosologic group, 1944

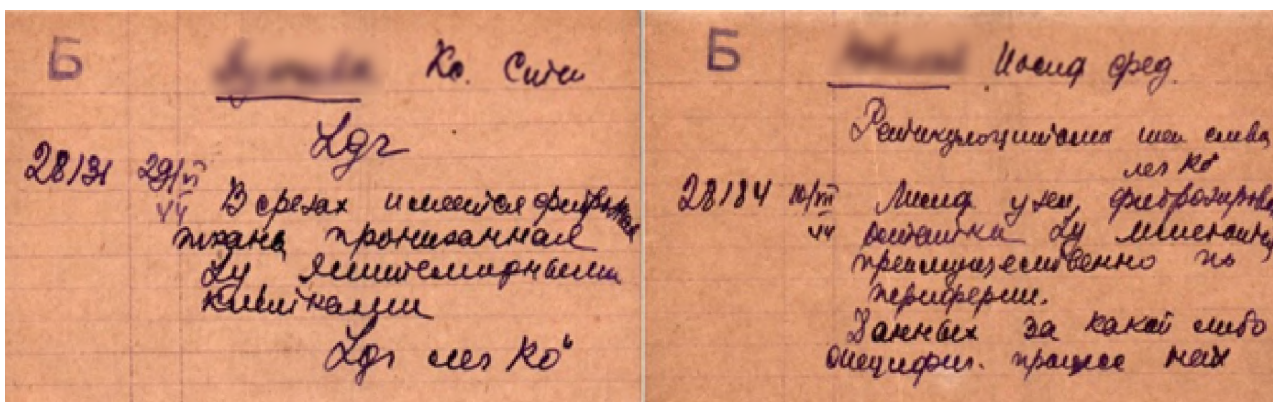


Рис. 8. Архивные карточки за 1944 г.

№ 28131. В срезах имеется фиброзная ткань, пронизанная Ly (лимфоцитами), эпителиоидными клетками. LGR, леч. РО. 29 июня 1944 г.
№ 28181. Ретикулоцитомы шеи слева, леченная РО. Лимфатический узел фиброзирован, остатки Ly имеются преимущественно по периферии. Данных за какой-либо специфический процесс нет. 10 марта 1944 г.

Fig. 8. Archive cards, 1944

№ 28131. Sections contain fibrous tissue infiltrated with Ly (lymphocytes), epithelioid cells. LGR, treated by radiotherapy. June 29, 1944
№ 28181. Reticulocytoma of the neck on the left, treated by radiotherapy. The lymph node is fibrosized, remnants of Ly are present mainly around the periphery. There is no evidence for any specific process. 10 March 1944

1945 год. В 1945 г. по инициативе Александра Ивановича Сереброва начато строительство лабораторного корпуса Института онкологии. Из воспоминаний А.И. Сереброва: «Нам пришлось своими силами построить пирс около института, благо стоял институт на берегу Большой Невки, и пригнать еще одну баржу с бутом. Кирпичи мы добывали, разбирая каменные дома, разрушенные после воздушных бомбардировок города во время войны. Проект лабораторного корпуса в стиле «ампир» сделал архитектор Я.М. Коварский» [5]. Оставалось только построить здание, что и было осуществлено ударным трудом намного позднее, в 1954 г.

В этом году в лаборатории патологической анатомии Института было выполнено исследование 1134 случаев: биопсий — 533, операционного материала — 536, выполнено 44 срочных гистологических исследований и 10 патологоанатомических вскрытий по поводу различных

онкологических заболеваний. Отмечается рост числа исследований в 1945 г., по сравнению с предыдущим 1944 г., причем в 1945 г. основной рост исследований обеспечен за счет биопсийного материала, т. е. за счет дооперационной диагностики, впервые за исследуемый период появляются внешние консультации из других учреждений города, также впервые появляются исследования рецидивных и метастатических заболеваний пациентов Института, продолжают исследования гистологических изменений опухолей на фоне и после проводимой рентгенотерапии (рис. 9).

Так, исследовано 17 рецидивных опухолей, 11 случаев рецидива рака молочной железы, 3 случая опухолей головы и шеи, 2 случая плоскоклеточного рака кожи, проведено 20 консультаций внешнего материала, в т. ч. таких редких заболеваний как эхинококковая киста печени и актиномикоз брюшной полости (рис. 10).

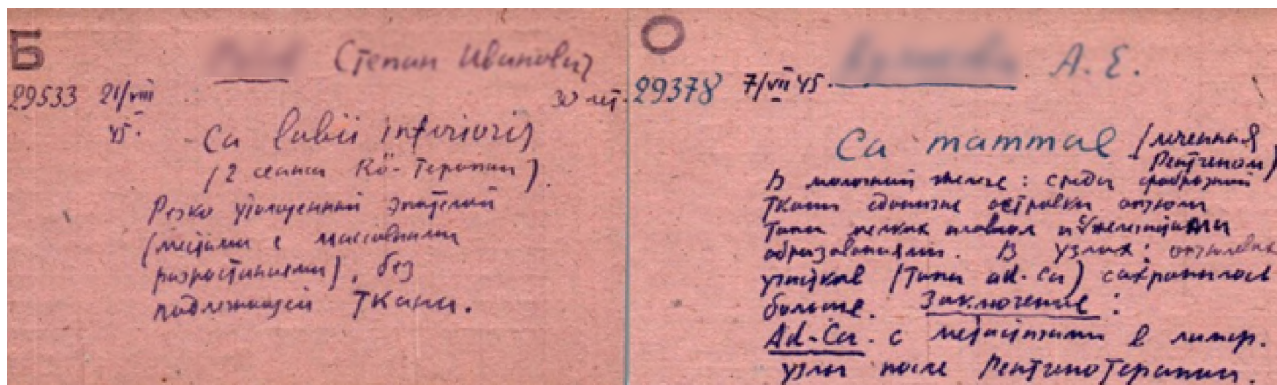


Рис. 9. Архивные карточки за 1945 г.

№ 29533. Ca labii inferiori (2 сеанса RO терапии). Резко утолщённый эпителий (местами с массивными разрастаниями) без подлежащих тканей. 21 августа 1945 г.
 № 29378. CA mammae (леченная рентгеном)

В молочной железе: следы фиброзной ткани, единичные островки стромы типа мелких... с железистыми образованиями. В узлах опухолевых образований (типа ad-ca) сохранилось больше. Заключение. ad-ca с метастазами в лимф. узлы после рентгенотерапии. 1 июля 1945 года.

Fig. 9. Archive cards, 1945

№ 29533. Ca labii inferiori (2 sessions of radiotherapy). Markedly thickened epithelium (in some places with massive overgrowths) without underlying tissue. 21 August 1945.
 № 29378. CA mammae (treated by X-ray).

In the mammary gland: traces of fibrous tissue, single islets of stroma like small... with glandular masses. More tumor masses (ad-ca type) were preserved in the nodes. Conclusion: ad-ca with metastases to lymph nodes after X-ray therapy. 1 July 1945

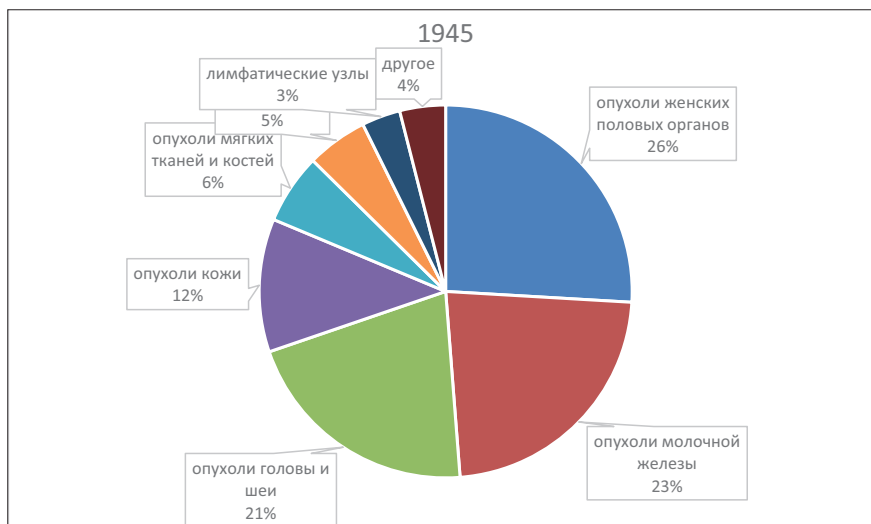


Рис. 10. Распределение по нозологическим группам, 1945 г.
 Fig. 10. Distribution by nosologic groups, 1945

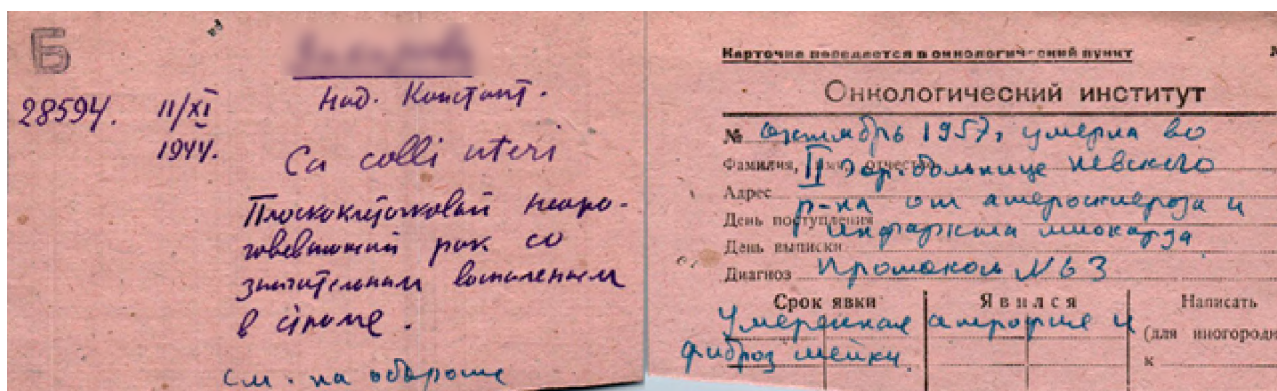


Рис. 11. Архивные карточки за 1944 г.

№ 28594. Ca colli uteri. Плоскоклеточковый неороговевающий рак со значительным воспалением в строме. 11 ноября 1944 г. См. на обороте. Октябрь 1957 г., больная умерла во II гор. больнице Невского р-на от атеросклероза и инфаркта миокарда. Протокол № 63. Умеренная атрофия и фиброз шейки

Fig. 11. Archive cards, 1944

№ 28594. Ca colli uteri. Squamous non-keratinizing cell carcinoma with considerable inflammation in the stroma. 11 November 1944. See overleaf. October 1957, the patient died in the II city hospital of Nevsky district from atherosclerosis and myocardial infarction. Protocol No. 63. Moderate atrophy and fibrosis of cervix

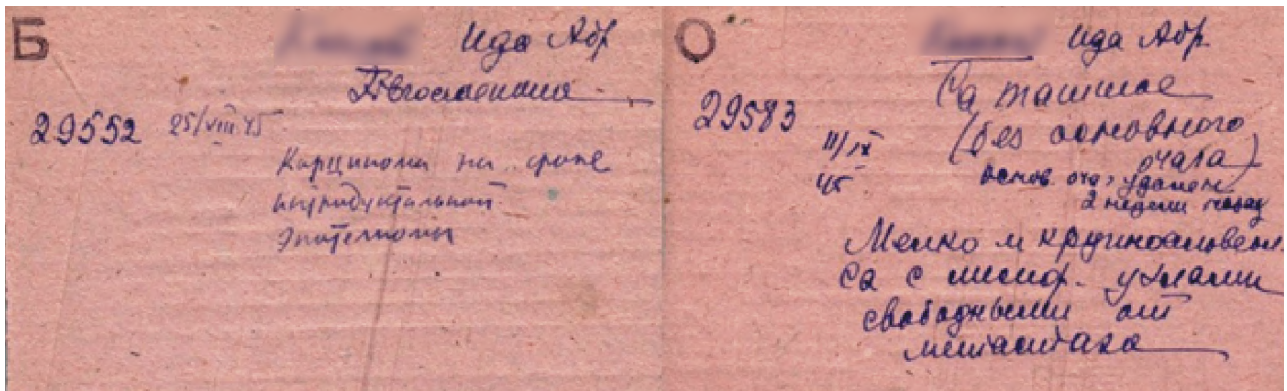


Рис. 12. Архивные карточки за 1945 г.

№ 29552. Фиброаденома. Карцинома на фоне интрадуктальной эпителиомы. 25 августа 1945 г.
 № 29583. Са mammae (без основного очага) основной очаг удален 2 недели тому назад. Мелко- и крупноальвеолярная Са с лимф. узлами, свободными от метастаза. 11 сентября 1945 г.

Fig. 12. Archive cards for 1945

№ 29552. Fibroadenoma. Carcinoma on a background of intraductal epithelioma. August 25, 1945.
 № 29583. Са mammae (without main focus) main focus removed 2 weeks ago. Small- and large-alveolar Ca with lymph nodes free of metastasis. 11 September 1945

Представляют исторический и образовательный интерес и такие наблюдения, когда в лаборатории не только проводили гистологические исследования, но и отслеживали и вносили в архивные (!) карточки сведения об, как бы сейчас сказали, общей выживаемости. В данном конкретном случае речь идет о наблюдении за пациенткой в течение 13 лет после операции по поводу рака шейки матки (рис. 11).

Приводим еще одно наблюдение (рис. 12), в котором удивительно и познавательно все, начиная с морфологической верификации наличия злокачественной опухоли на фоне интрадуктальной пролиферации в материале эксцизионной биопсии до повторной и, по всей видимости, радикальной операции.

Эти свидетельства высочайшего уровня онкологической помощи в НИИ онкологии во время Великой Отечественной войны в Ленинграде — городе, который еще не вполне оправился от последствий блокады, в стране, не закончившей войну, требуют от нас, спустя 80 лет после снятия блокады, бережно хранить наше наследие и чтить память наших героев!

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, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее из-

учение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors contributed equally to the article.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кудайбергенова А.Г., Иванцов А.О., Вон Ю.Д., et al. Развитие патоморфологии в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Посвящается М.Ф. Глазунову. *Вопросы онкологии*. 2023; 69(6): 1104-1114. -DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-6-1104-1114>. [Kudaibergenova A.G., Ivantsov O.A., Von J.D., et al. Development of pathomorphology at the N.N. Petrov NMRC of Oncology. Dedicated to M.F. Glazunov. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023; 69(6): 1104-1114. -DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-6-1104-1114>. (In Rus)].
2. Пять лет деятельности онкологического института Ленинградского отдела здравоохранения 1926-1931: установка по важнейшим отделам онкологии. Под ред. Н.Н. Петрова, А.О. Верещинского, Н.Н. Никольского, и др. Ленинград: Ленинградское медицинское издательство. 1932: 96. [Five years of activity of the Cancer Institute of the Leningrad Health Department 1926-1931: Setting for the most important departments of oncology. Ed. by N.N. Petrov, A.O. Vereshchinsky, N.N. Nikolsky, et al. Leningrad: Leningrad Medical Publishing House. 1932: 96 (In Rus)].
3. Десять лет деятельности Ленинградского онкологического института: 1926-1936: итоги клинико-лечебной, научно-исследовательской и организационной работы: [сборник статей]. Под ред. заслуж. деятеля науки проф. Н. Н. Петрова и доц. С.А. Холдина. Ленинград: Медгиз, Ленинградское отделение. 1938: 465. [Ten years of activity of the Leningrad Institute of Oncology: 1926-1936: Results of clinical, research and organizational work: [collection of articles]. Prof. N.N. Petrov, honored worker of science, and Assoc. Prof. S.A. Kholdin. Leningrad: Medgiz, Leningrad Branch. 1938: 465. (In Rus)].

4. НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова: 85 лет на службе здравоохранения: [сборник]. Под ред. О. Островской. Санкт-Петербург: Ладога. 2012: 348. ISBN: 978-5-986-35-052-3. [N.N. Petrov Research Institute of Oncology: 85 years in the service of health care: [collection]. Ed. By Ostrovskoy O. St. Petersburg: Ladoga. 2012: 348. ISBN: 978-5-986-35-052-3. (In Rus)].
 5. Плисс Г.Б. Институт онкологии в годы войны и блокады Ленинграда. Вопросы онкологии. 2014; 60(2): 99-104. URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/121/121>. [Pliss G.B. Institute of Oncology during the war and the siege of Leningrad. Voprosy Onkologii = Problems in Oncology. 2014; 60(2): 99-104. URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/121/121>. (In Rus)].
 6. Адамович А.М., Гранин Д.А. Блокадная книга. Ленинград: ИГ Лениздат. 2013: 544. ISBN: 978-5-4453-0127-1. [Adamovich A.M., Granin D.A. Blockade book. Leningrad: Lenizdat. 2013: 544. ISBN: 978-5-4453-0127-1. (In Rus)].
- Поступила в редакцию / Received / 01.04.2024
Прошла рецензирование / Reviewed / 19.04.2024
Принята к печати / Accepted for publication 19.04.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Алексей Михайлович Беляев / Alexey M. Belyaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>.
Асель Галимовна Кудайбергенова / Asel G. Kudaibergenova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7797-088X>.
Ольга Игоревна Понасенко / Olga I. Ponasenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-1517-8228>.
Татьяна Юрьевна Семиглазова / Tatiana Yu. Semiglazova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>.





© С.А. Проценко¹, В.А. Загоруико¹,
А.И. Семенова¹, Ш.Р. Абдуллаева¹, Е.А. Мурейко¹,
К.Е. Хидишян¹, Г.М. Телетаева¹, А.В. Новик^{1,2}, Д.Х. Латипова^{1,2},
Б.С. Каспаров^{1,2}, А.К. Носов¹, Т.Ю. Семиглазова^{1,3}

Изучение факторов неблагоприятного прогноза у больных герминогенными опухолями яичка: 10-летний опыт российского референс-центра

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

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

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Svetlana A. Protsenko¹, Valentina A. Zagoruiko¹, Anna I. Semenova¹, Sheyda R. Abdullaeva¹, Ekaterina A. Mureiko¹, Karina E. Khidishyan¹, Gulfiya M. Teletaeva¹, Alexey V. Novik^{1,2}, Dilorom Kh. Latipova^{1,2}, Boris S. Kasparov^{1,2}, Alexander K. Nosov¹, Tatiana Yu. Semiglazova^{1,3}

Evaluation of Prognostic Factors in Men with Germ Cell Tumors: 10 Years of Experience of the Russian Reference Centre

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

²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Герминогенные опухоли (ГО) яичка — группа злокачественных новообразований, происходящих из зародышевых половых клеток. Несмотря на редкость данной патологии, ГО являются наиболее распространенным видом опухолей среди молодого мужского населения. Цель. Изучение и поиск факторов неблагоприятного прогноза у больных ГО яичка.

Материалы и методы. Было включено 273 пациента с диагнозом ГО яичка, получавших лечение или неоднократную консультативную помощь в период с 2011 по 2021 гг. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Анализ выживаемости осуществлялся с помощью метода Каплана – Майера, регрессионный анализ с использованием метода Сох.

Результаты. Определены факторы, неблагоприятно влияющие на общую выживаемость (ОВ) при несеминомных ГО: наличие метастазов в легких (ОР 3,927, 95 % ДИ 1,051–11,111; $p = 0,010$), наличие нелегочных висцеральных метастазов (ОР 4,636, 95 % ДИ 1,710–12,570; $p = 0,003$), повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) $\geq 2,5 \times$ верхней границы нормы (ВГН) (ОР 4,107, 95 % ДИ 1,614–10,451; $p = 0,003$), лечение в неспециализированном учреждении (ОР 2,73, 95 % ДИ 1,924–4,994; $p = 0,003$), отклонение от стандартов оказания медицинской помощи (ОР

Introduction. Testicular germ cell tumors (TGCTs) are a group of malignant neoplasms that originate from germ cells. Despite the rarity of this pathology, TGCTs are the most common type of tumor in the young male population.

Aim. To evaluate unfavorable prognostic factors in men with TGCT.

Materials and Methods. The study included 273 patients with TGCT who were treated or repeated consultations at the N.N. Petrov NMRC of Oncology between 2011 and 2021. Survival was analysed using the Kaplan-Meier method and regression analysis using the Cox method.

Results. Factors significantly associated with inferior overall survival (OS) in non-seminomatous germ cell tumors (NS-GCT) included presence of pulmonary metastases (HR 3.927, 95 % CI 1.051–11.111; $p = 0.010$), presence of non-pulmonary visceral metastases (HR 4.636, 95 % CI 1.710–12.570; $p = 0.003$), elevated lactate dehydrogenase (LDH) level ≥ 2.5 upper limit of normal (ULN) (HR 4.107, 95 % CI 1.614–10.451; $p = 0.003$), treatment in general hospitals (HR 2.37, 95 % CI 1.924–4.994; $p = 0.003$), and deviation from the standards of medical care (HR 3.731, 95 % CI 1.456–9.564;

3,731, 95 % ДИ 1,456–9,564; $p = 0,006$). Статистически значимыми факторами, влияющими на ОВ при семинозных ГО, явились наличие метастазов в легких (ОР 2,15, 95 % ДИ 1,024–6,877; $p = 0,035$) и повышение уровня ЛДГ $\geq 2,5 \times$ ВГН (ОР 2,419, 95 % ДИ 2,015–8,775; $p = 0,027$). При многофакторном анализе, проведенного для всех больных ГО, фактором, влияющим на ОВ больных, оказалось отсутствие метастазов в легких (ОР 0,301, 95 % ДИ 0,100–0,910; $p = 0,033$).

Заключение. Определены факторы, неблагоприятно влияющие на прогноз заболевания у больных несеминомными и семинозными ГО. Получены сопоставимые данные по 3-х и 5-летней ОВ у больных, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, в сравнении с международными данными.

Ключевые слова: семинозные герминогенные опухоли; несеминомные герминогенные опухоли; факторы прогноза

Для цитирования: Проценко С.А., Загоруйко В.А., Семенова А.И., Абдуллаева Ш.Р., Мурейко Е.А., Хидишян К.Е., Телетаева Г.М., Новик А.В., Латипова Д.Х., Каспаров Б.С., Носов А.К., Семглазова Т.Ю. Изучение факторов неблагоприятного прогноза у больных герминогенными опухолями яичка: 10-летний опыт российского референс-центра. *Вопросы онкологии.* 2024; 70(2): 180-188.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-180-188

✉ Контакты: Загоруйко Валентина Андреевна, zagoruikoval@gmail.com

Герминогенные опухоли яичка являются редкой онкологической патологией и составляют менее 1 % от злокачественных новообразований у взрослых [1]. Несмотря на рост заболеваемости, ГО яичка являются высококурабельной группой заболеваний, при этом показатели смертности остаются низкими на протяжении более трех десятилетий. Заболеваемость ГО яичка в Российской Федерации в 2021 г. составила 2,12 на 100 тыс. мужского населения, зарегистрировано 1433 новых случаев. Пик заболеваемости, составляющий 4,24 на 100 тыс. населения, приходится на возрастной интервал от 35 до 40 лет [2].

Для определения группы прогноза у больных ГО с IS, II и III стадией заболевания используется классификация IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group). Данная классификация была опубликована в 1997 г. Всех больных с несеминомным гистологическим подтипом разделяют на следующие группы прогноза: благоприятный, промежуточный и неблагоприятный. Для больных семинозными ГО выделены благоприятная и промежуточная группы прогноза [3]. В настоящее время тактика лечения больных ГО определяется на основании данной классификации [4].

Оригинальное исследование IGCCCG было проведено в период с 1975 по 1990 гг., в то время, когда далеко не все пациенты получали в качестве терапии цисплатин и этопозид, являющихся основными при лечении ГО. Следует отметить, что до активного применения данной классификации в клинической практике не

$p = 0,006$) were analyzed. The statistically significant factors associated with inferior OS for metastatic seminoma were the presence of pulmonary metastases (HR 2.15, 95 % CI 1.024–6.877; $p = 0.035$) and elevated LDH levels $\geq 2.5 \times$ ULN (HR 2.419, 95 % CI 2.015–8.775; $p = 0.027$). In multivariate analysis performed for all patients, the absence of pulmonary metastases was associated with improved OS (HR 0.301, 95 % CI 0.100–0.910; $p = 0.033$).

Conclusion. Factors unfavourably affecting the prognosis with non-seminomatous and seminomatous germ cell tumors were identified. Comparable 3-year and 5-year OS data were obtained for patients treated at the N.N. Petrov NMRC of Oncology in comparison with international data.

Keywords: seminoma; nonseminoma; testicular germ cell tumors; prognostic factors

For Citation: Svetlana A. Protsenko, Valentina A. Zagoruiko, Anna I. Semenova, Sheyda R. Abdullaeva, Ekaterina A. Mureiko, Karina E. Khidishyan, Gulfiya M. Teletaeva, Alexey V. Novik, Dilorom Kh. Latipova, Boris S. Kasparov, Alexander K. Nosov, Tatiana Y. Semiglazova. Evaluation of Prognostic Factors in Men with Germ Cell Tumors: 10 Years of Experience of the Russian Reference Centre. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024; 70(2): 180-188. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-180-188

существовало единого подхода к лечению ГО. В дальнейшем появились данные о том, что пациенты, получившие лечение в специализированном онкологическом учреждении, имели более высокие показатели выживаемости по сравнению с теми, кто получал лечение в небольших онкологических центрах (менее 5 госпитализаций в год) [5–7].

В 2021 г. консорциум IGCCCG провел исследование по изучению прогностических факторов у больных ГО, пролеченных с 1990 по 2013 гг. Проведенное исследование включало в себя несколько задач. Во-первых, подтвердить исходные критерии, установленные классификацией 1997 г. Во-вторых, обновить показатели ОВ и ВВП на современной когорте пациентов. В-третьих, выявить дополнительные факторы, которые могли бы дополнить и уточнить исходные прогностические группы.

По сравнению с публикацией IGCCCG 1997 г., для несеминомных ГО показатель 5-летней ВВП в группе благоприятного прогноза не изменился: 89 % (87–91 %) против 90 % (95 % ДИ от 89 до 91), при этом отмечено увеличение 5-летней ОВ с 92 % (90–94 %) до 96 % (95–96 %). Для промежуточного прогноза показатель ВВП остался аналогичным: 75 % (71–79 %) против 78 % (76–80 %), а ОВ увеличилась с 80 % (76–84 %) до 89 % (88–91 %). У пациентов с неблагоприятным прогнозом отмечено увеличение ВВП с 41 % (95 % ДИ 35–47) до 54 % (95 % ДИ 52–56), ОВ с 48 % (95 % ДИ 42–54) до 67 % (95 % ДИ 65–69). Для семинозных ГО при благоприятном прогнозе 5-летняя

ВБП увеличилась с 82 % до 89 % (95 % ДИ 87–90), а 5-летняя ОВ — с 86 % до 95 % (95 % ДИ 94–96). Для промежуточного прогноза отмечено увеличение ВБП с 67 % до 79 % (95 % ДИ 70–85) и ОВ — с 72 % до 88 % (95 % ДИ 80–93) [8, 9].

Для несеминомных ГО была разработана более детальная прогностическая модель и проведена ее независимая оценка. Выявлено несколько факторов, которые могут быть использованы в качестве прогностических. Одним из ключевых результатов работы явилось определение клинически значимого уровня ЛДГ, в 2,5 раза превышающего ВГН и являющегося неблагоприятным фактором прогноза. Кроме того, данное исследование выявило, что увеличение возраста пациента на каждую последующую декаду и наличие метастазов в легких также ассоциированы с более неблагоприятным прогнозом [9]. Для семинозных ГО яичка в качестве единственного фактора неблагоприятного прогноза выделено только повышение уровня ЛДГ $\geq 2,5 \times$ ВГН [8].

Базируясь на результатах данной работы, нами было проведено исследование по поиску потенциально неблагоприятных факторов у больных ГО яичка, получавших лечение или неоднократно консультативную помощь в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с 2011 по 2021 гг. Исследование выполнено в научном отделе инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России на базах отделения противоопухолевой лекарственной терапии и онкоурологии.

Материалы и методы

Данные были получены ретроспективно в результате обработки медицинской информационной системы. В исследование включались больные старше 18 лет, перенесшие орхифуниктэктомию. Диагноз был установлен на основании гистологического исследования послеоперационного материала.

Проанализированы данные 273 пациентов (184 в группе несеминомных и 89 в группе семинозных ГО яичка соответственно). Выполнена оценка ОВ и ВБП для каждой группы прогноза.

На основании оригинальной классификации IGCCCG, были определены основные факторы: наличие/отсутствие метастатического поражения легких, наличие/отсутствие висцеральных метастазов, уровень сывороточных факторов. Также нами были выделены дополнительные факторы, такие как соответствие/несоответ-

ствие тактики лечения стандартам оказания медицинской помощи у больных ГО яичка и проведение всех этапов лечения в специализированном/неспециализированном медицинском учреждении. Под специализированным учреждением подразумевалась организация, в которой лечением больных ГО яичка занимаются врачи с большим опытом работы в данной области (не менее 5 пациентов с неблагоприятным прогнозом по IGCCCG в год) [4–7]. Оценивались следующие отклонения в тактике лечения: нарушение дозировок лекарственных препаратов, необоснованные отсрочки в проведении системной лекарственной терапии, несоблюдение количества циклов химиотерапии.

Произведен однофакторный анализ с вычислением отношения рисков (ОР) и 95 % доверительных интервалов (ДИ). Оценка ОВ и ВБП проводилась по методу Каплана – Мейера. Далее для всех больных, вне зависимости от гистологического варианта ГО, был проведен многофакторный анализ. Анализ данных выполнен с помощью статистической программы SPSS, версия 21.

Результаты исследования

В работу включены сведения о 273 больных в возрасте от 18 до 65 лет (медиана — 32 года) с диагнозом ГО яичка на разных стадиях заболевания, получивших системную лекарственную терапию и, при необходимости, хирургическое лечение.

В соответствии с классификацией IGCCCG распределение 184 пациентов в группе несеминомных ГО было следующим: 107 (58 %), 43 (22 %) и 34 пациента (20 %) в группах благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза соответственно. Основные характеристики представлены в табл. 1.

Всем больным в качестве первого этапа лечения было выполнено хирургическое вмешательство в объеме орхифуниктэктомии [10].

Большее половины пациентов (98 (53,2 %)) на момент начала заболевания имели распространенную стадию заболевания (наличие метастазов в легких и/или других висцеральных метастазов). В качестве 1-й линии химиотерапии 158 (85 %) пациентов получили химиотерапию по схеме ВЕР, 26 пациентам проведен режим РЕИ [11–13]. При прогрессировании опухолевого процесса 37 (20,1 %) пациентов получили 2-ю линию терапии по схеме ТИР/VeIP [14, 15]. В дальнейшем 9 (4,8 %) пациентам была проведена 3-я линия химиотерапии по схеме GemOx [16].

После завершения химиотерапии 86 (46,7 %) пациентам была выполнена забрюшинная лим-

фаденэктомия (ЗЛАЭ), 42 (22,8 %) пациентам были проведены различного типа циторедуктивные операции (метастазэктомия из легких, средостенная, надключичная, подмышечная лимфаденэктомии) [17, 18].

Базируясь на классификации IGCCCG, распределение 89 больных семиномами ГО яичка было следующим: группа благоприятного про-

гноза — 67 (80 %), группа промежуточного прогноза — 22 (20 %) пациентов.

В качестве первой линии химиотерапии все пациенты получили химиотерапию по схеме ВЕР. Вторая линия химиотерапии по схеме Т1Р была проведена 7 (7,8 %) пациентам. ЗЛАЭ в качестве метода хирургического лечения выполнена 21 (23,6 %) пациенту.

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Patients characteristics

Характеристики	Количество пациентов N (%)	
Несеминозные ГО (N = 184)		
Прогностическая группа		
Благоприятный прогноз	107 (58 %)	
Промежуточный прогноз	43 (22 %)	
Неблагоприятный прогноз	34 (20 %)	
Метастазы в легких	Да	87 (47,3 %)
	Нет	97 (52,7 %)
Висцеральные нелегочные метастазы	Да	22 (12 %)
	Нет	162 (88 %)
Уровень АФП	< 1000 нг/мл	150 (81,5 %)
	1000–10000 нг/мл	28 (15,2 %)
	> 10000 нг/мл	6 (3,3 %)
Уровень ХГЧ	< 5000 мМЕ/мл	168 (91,3 %)
	5000–50000 мМЕ/мл	10 (5,5 %)
	> 50000 мМЕ/мл	6 (3,2 %)
Уровень ЛДГ	< 1,5 × ВГН	151 (82 %)
	5–10 × ВГН	20 (10,8 %)
	> 10 × ВГН	13 (7,2 %)
Уровень ЛДГ ≥ 2,5 ВГН	Да	28 (15 %)
	Нет	156 (85 %)
Отклонение от стандартов оказания медицинской помощи	Да	34 (18,4 %)
	Нет	150 (81,6 %)
Лечение в специализированном учреждении	Да	134 (72,8 %)
	Нет	50 (27,2 %)
Семинозные ГО (N = 89)		
Прогностическая группа		
Благоприятный прогноз	67 (80 %)	
Промежуточный прогноз	22 (20 %)	
Метастазы в легких	Да	20 (22,5 %)
	Нет	69 (77,5 %)
Висцеральные нелегочные метастазы	Да	5 (5,6 %)
	Нет	84 (94,4 %)
Уровень ЛДГ ≥ 2,5 ВГН	Да	14 (15,7 %)
	Нет	75 (84,3 %)
Отклонение от стандартов оказания медицинской помощи	Да	11 (12,4 %)
	Нет	78 (87,6 %)
Лечение в специализированном учреждении	Да	66 (74,1 %)
	Нет	23 (25,9 %)

Несеминозные ГО. Медиана наблюдения за всеми пациентами составила 33,5 мес. (диапазон 0,1–264 мес.).

Статистически значимым фактором, влияющим как на ОВ, так и на ВБП, явился статус метастатического поражения легких. Выявлено снижение 3-летней ОВ на 15 % при наличии у пациента метастазов в легких до начала химиотерапии (ОР 3,927, 95 % ДИ 1,051–11,111; $p = 0,010$), снижение 3-летней ВБП отмечено на 31 % (ОР 2,156, 95 % ДИ 1,231–3,778; $p = 0,007$). Результаты однофакторного анализа представлены в табл. 2.

Определены более низкие показатели ОВ и ВБП у пациентов с наличием нелегочных висцеральных метастазов. 3-летняя ОВ составила 93 % и 73 % (ОР 4,636, 95 % ДИ 1,710–12,570; $p = 0,003$), 3-летняя ВБП — 69 % и 37 % (ОР 2,668, 95 % ДИ 1,390–5,120; $p = 0,003$) соответственно. Не отмечено статистически значимого влияния повышения уровня стандартных опухолевых маркеров на ОВ и ВБП. Явное влияние на ОВ оказало повышение уровня ЛДГ $\geq 2,5 \times$ ВГН: 3-летняя ОВ в группах больных с нормальным и повышенным уровнем ЛДГ составила 93 % и 78 % соответственно (ОР 4,107, 95 % ДИ 1,614–10,451; $p = 0,003$).

По результатам нашего исследования, выявлено влияние на ОВ такого фактора, как лечение в специализированном учреждении. 3-летняя ОВ больных, пролеченных в неспециализированных онкологических учреждениях, составила 85 %. Аналогичный показатель больных, получавших все этапы лечения в специализированном центре, составил 93 % (ОР 2,73, 95 % ДИ 1,924–4,994; $p = 0,003$). В результате однофакторного анализа отмечено снижение 3-летней ОВ на 14 % (ОР

3,731, 95 % ДИ 1,456–9,564; $p = 0,006$) и ВБП на 22 % (ОР 1,852, 95 % ДИ 1,059–3,238; $p = 0,031$) при наличии отклонений от стандартов оказания медицинской помощи больным ГО.

5-летняя ОВ составила 94 %, 85 % и 70 % в группах благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза соответственно. 5-летняя ВБП больных в группе благоприятного прогноза составила 74 %. В группах промежуточного и неблагоприятного прогноза 5-летний рубеж без признаков прогрессирования преодолели 51 % и 41 % больных (рис. 1).

Показатели 3-летней ОВ составили 96 %, 85 % и 77 % в группах благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза соответственно. 3-летняя ВБП составила 79 %, 51 % и 41 %. Однолетняя ВБП составила 85 % для группы благоприятного прогноза, 63 % — для промежуточного и 67% — для группы неблагоприятного прогноза. Показатели однолетней ОВ составили 100 %, 95 % и 97 % соответственно.

Семинозные ГО. Значимым фактором, влияющим на ОВ для семинозных ГО, явилось наличие метастатического поражения легких. 3-летняя ОВ составила 96 % и 79 % для пациентов без поражения легких и для пациентов с метастазами соответственно (ОР 2,15, 95 % ДИ 1,024–6,877; $p = 0,035$). Данный фактор не оказал статистически значимого влияния на ВБП (ОР 1,280, 95 % ДИ 0,297–5,519; $p = 0,741$). Также отмечено влияние на прогноз заболевания повышенного уровня ЛДГ $\geq 2,5 \times$ ВГН. 3-летняя ОВ в группе с повышенным маркером составила 80 % против 98 % в группе с более низким значением ЛДГ (ОР 2,419, 95 % ДИ 2,015–8,775; $p = 0,027$). Результаты однофакторного анализа представлены в табл. 3.

Таблица 2. Результаты однофакторного анализа по 3-летней ОВ и ВБП для несеминозных ГО
Table 2. Results of univariate analysis for 3-year OS and PFS for NSGCTs

Оцениваемый фактор	ОР	95 % ДИ	P-значение	
Метастазы в легких	ОВ	3,927	1,051–11,111	0,010
	ВБП	2,156	1,231–3,778	0,007
Нелегочные висцеральные метастазы	ОВ	4,636	1,710–12,570	0,003
	ВБП	2,668	1,390–5,120	0,003
ЛДГ $\geq 2,5 \times$ ВГН	ОВ	4,107	1,614–10,451	0,003
	ВБП	1,623	0,789–3,336	0,195
Лечение в специализированном учреждении	ОВ	2,73	1,924–4,994	0,003
	ВБП	1,386	0,777–2,472	0,269
Отклонение от стандартов оказания медицинской помощи	ОВ	3,731	1,456–9,564	0,006
	ВБП	1,852	1,059–3,238	0,031

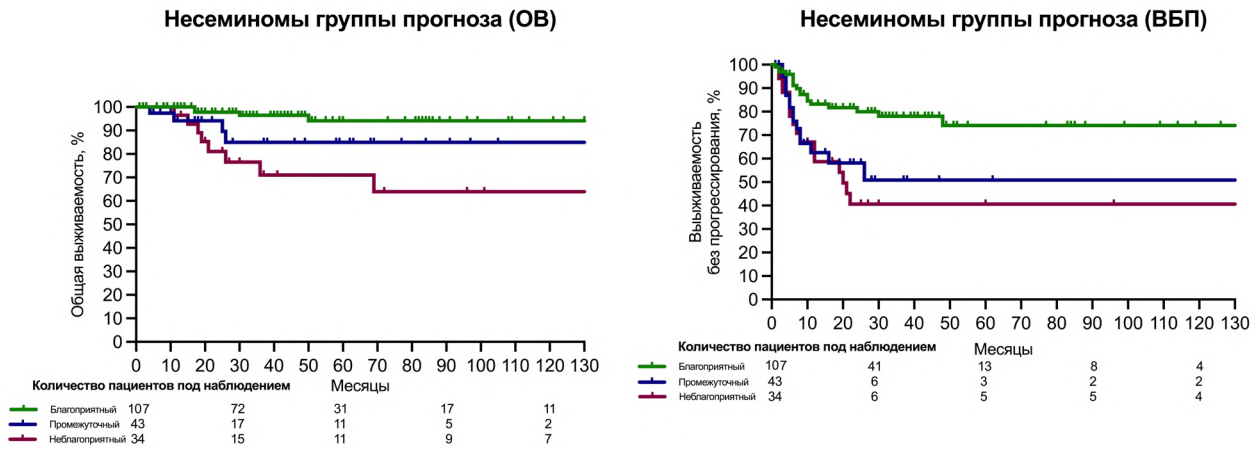


Рис. 1. Кривые выживаемости Каплана – Майера для ОВ и ВБП при несеминозных ГО в соответствии с классификацией по IGCCCG

Fig. 1. Kaplan – Meier survival curves for OS and PFS in NGCTs according to IGCCCG classification

Таблица 3. Результаты однофакторного анализа по 3-летней ОВ и ВБП для семинозных ГО
Table 3. Results of univariate analysis for 3-year OS and PFS for seminoma

Оцениваемый фактор		ОР	95 % ДИ	Р-значение
Метастазы в легких	ОВ	2,15	1,024–6,877	0,035
	ВБП	1,280	0,297–5,519	0,741
ЛДГ $\geq 2,5 \times$ ВГН	ОВ	2,419	2,015–8,775	0,027
	ВБП	1,772	0,479–6,554	0,391

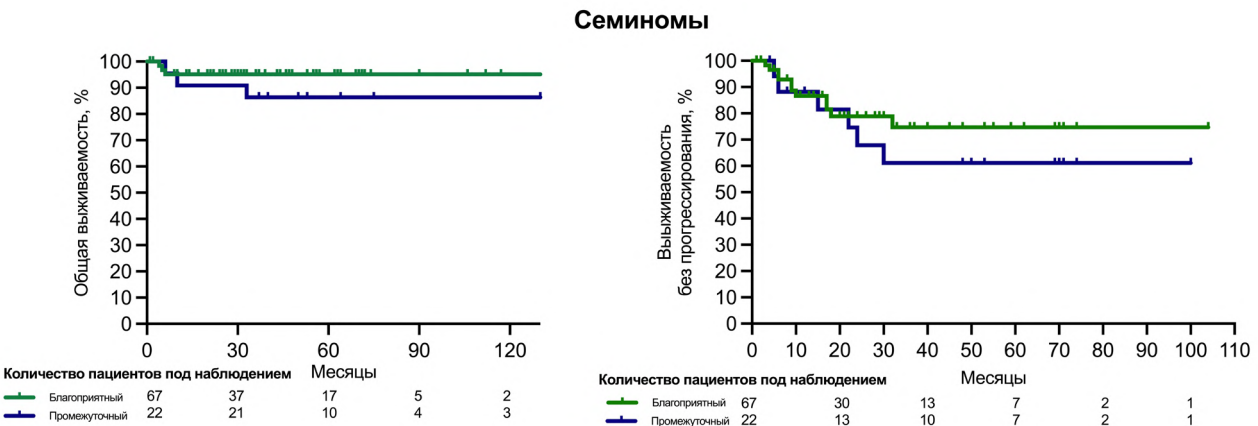


Рис. 2. Кривые выживаемости Каплана – Майера для ОВ и ВБП при семинозных ГО в соответствии с классификацией по IGCCCG
Fig. 2. Kaplan – Meier survival curves for OS and PFS in seminoma according to IGCCCG classification

Другие оцениваемые параметры, такие как наличие висцеральных метастазов, повышение уровня опухолевых маркеров, лечение в специализированном учреждении или отклонение от стандартов оказания медицинской помощи, не оказали статистически значимого влияния на ОВ и ВБП.

5-летняя ОВ для семинозных ГО составила 95 % и 86 % для групп благоприятного и промежуточного прогноза соответственно. 3-х и 5-летняя ВБП составили 76 % и 62 % соответственно. (рис. 2). Показатели 3-летней ОВ составили 95 % и 86 % для групп благоприятно-

го и промежуточного прогноза. Однолетняя ВБП составила 87 % и 85 % соответственно, ОВ для группы благоприятного прогноза равна 95 % и 90 % для группы промежуточного прогноза.

В результате многофакторного анализа ОВ для всех больных ГО яичка наиболее значимым фактором оказалось отсутствие метастазов в легких (ОР 0,301, 95 % ДИ 0,100–0,910; $p = 0,033$). На ВБП влияние оказывало отсутствие висцеральных метастазов (ОР 0,522, 95 % ДИ 0,265–0,963; $p = 0,019$) и отклонений от стандартов лечения (ОР 0,565, 95 % ДИ 0,309–0,910; $p = 0,038$) (рис. 3).

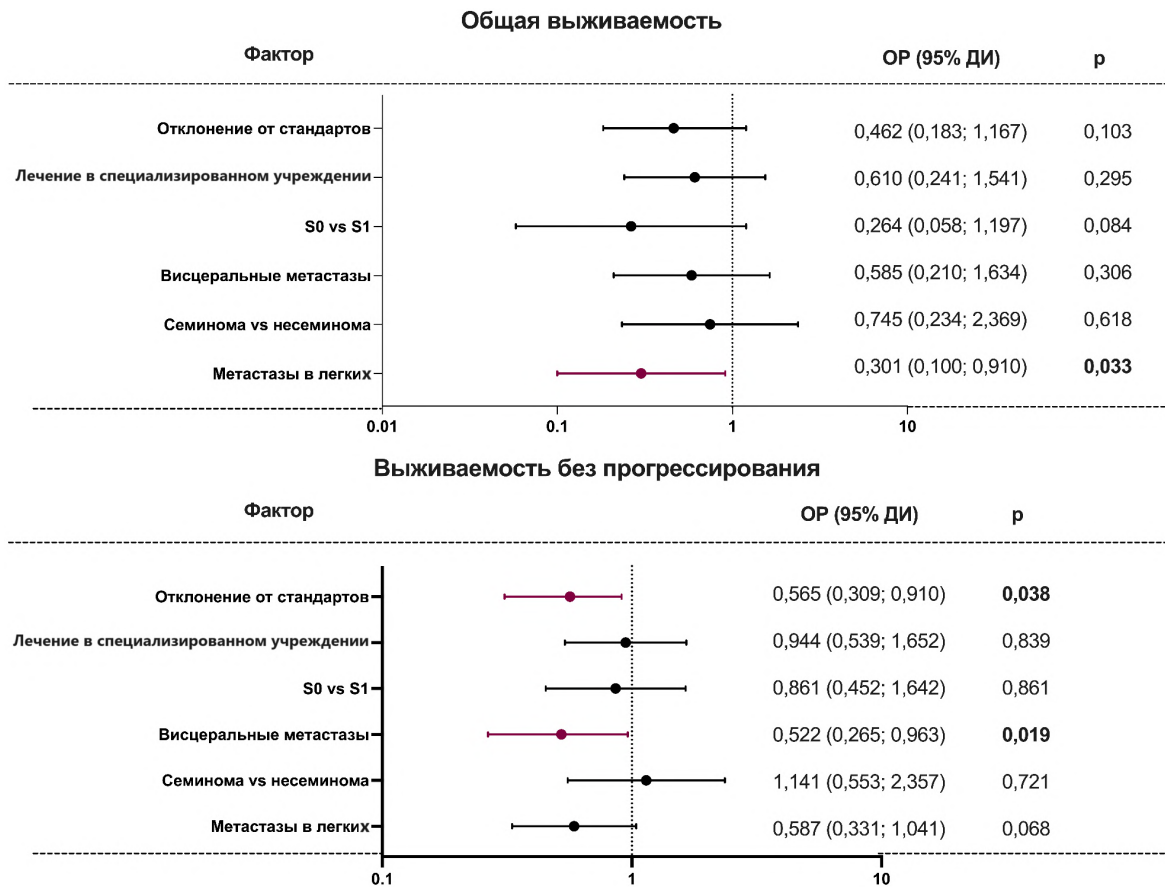


Рис. 3. Результаты многофакторного анализа
Fig. 3. Results of multivariate analysis

Обсуждение

ГО яичка являются редко встречаемыми злокачественными опухолями у молодых мужчин [19, 20]. Широкое внедрение платиносодержащей химиотерапии с середины 70-х гг. XX века сменило парадигму лечения данной группы больных [21, 22]. Высокие показатели ОВ при ГО считается одним из самых успешных достижений в онкологии.

Однако у 10–15 % пациентов лечение остается неэффективным [7]. Причиной этого могут стать различные факторы, в первую очередь, первичная резистентность к препаратам платины, принципиальное нарушение стандартов оказания лекарственной терапии или несвоевременное обращение пациента за медицинской помощью [7, 23, 24].

Данное исследование было проведено с целью поиска факторов, неблагоприятно влияющих на прогноз заболевания. На основании классификации IGCCCG были оценены стандартные факторы прогноза. Следует отметить, что распределение пациентов по группам прогноза классификации IGCCCG производится без учета наличия или отсутствия метастазов в легких [3]. По результатам проведенного нами исследования данный фактор оказал влияние

на ОВ пациентов как с семиномами (3-летняя ОВ 96 % против 79 %, $p = 0,035$), так и с несеминомами ГО яичка (3-летняя ОВ 96 % против 81 %, $p = 0,010$). Наши данные были подтверждены обновленными результатами консенсуса IGCCCG 2021 г. [8, 9]. Было выявлено, что уровень ЛДГ $2,5 \times$ ВГН является наиболее клинически значимым пороговым значением, имеющим высокую специфичность. Данный фактор продемонстрировал свою значимость при оценке 3-летней ОВ больных как семиномами (98 % против 80 %, $p = 0,027$), так и несеминомами ГО яичка (93 % против 78 %, $p = 0,003$). Высокий потенциал вышеуказанных факторов, возможно, позволит включить их в новую прогностическую шкалу, направленную на оптимизацию лечения больных ГО.

По результатам нашего исследования, была отмечена прямая зависимость между ухудшением показателей ОВ и ВБП и нарушением стандартов проведения системной лекарственной терапии. Трехлетняя выживаемость пациентов с несеминомами ГО яичка снижается в данном случае на 14 % (93 % против 79 %), что значимо влияет на прогноз заболевания. Результаты полученных данных подтверждаются исследованием, проведенным S.V. Saju и соавт. в 2019 г. с участием 421 пациента с диагнозом ГО.

В результате анализа было выявлено, что нарушение стандартов терапии больных ГО приводит к снижению показателей 3-летней ОВ на 38 % (42 % против 80 %, $p = 0,001$) [25].

Вышеприведенные данные подтверждают, что лечение такой редкой патологии, как ГО яичка, рекомендуется проводить в специализированном учреждении, в котором врачи имеют большой опыт в проведении системной лекарственной терапии и выполнении хирургических этапов лечения (не менее 5 пациентов с неблагоприятным прогнозом по IGCCCG в год) [4–7]. По результатам проведенного нами исследования, 3-летняя ОВ была снижена у пациентов с несеминомными ГО яичка, которые проходили лечение в неспециализированном учреждении (85 % против 93 %).

Мы получили сопоставимые с международными данными результаты 3-х и 5-летней ОВ больных семиномами и несеминомными ГО яичка, получавших лечение в центре компетенции по диагностике и лечению данных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России [3, 8, 9].

Заключение

Результаты проведенного нами исследования подтверждают необходимость строгого соблюдения стандартов оказания медицинской помощи по лечению ГО. Определены факторы, влиявшие на прогноз заболевания. Терапию данной патологии рекомендуется проводить в специализированном учреждении.

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. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA Declaration of Helsinki as amended in 2013. All patients signed informed consent to participate in the study.

Финансирование

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Financing

The work was performed on the authors' initiative without external funding.

Участие авторов

Проценко С.А., Загоруйко В.А. — идея публикации; Загоруйко В.А., Хидишян К.Е., Телетаева Г.М., Латипова Д.Х. — отбор исследований; Загоруйко В.А., Абдуллаева Ш.Р., Муреико Е.А. — внесение информации в базу данных и проведение анализа;

Проценко С.А., Семенова А.И., Телетаева Г.М., Латипова Д.Х., Новик А.В. — ведение пациентов;

Загоруйко В.А., Семенова А.И. — написание текста статьи; Проценко С.А., Семенова А.И., Носов А.К., Новик А.В., Семиглазова Т.Ю. — редактирование 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

Protsenko S.A., Zagoruiko V.A. — proposed the idea for publication;

Zagoruiko V.A., Khidishyan K.E., Teletaeva G.M., Latipova D.Kh. — selected the studies;

Zagoruiko V.A., Abdullaeva Sh.R., Mureiko E.A. — entered the information into the database and conducted the analysis; Protsenko S.A., Semenova A.I., Teletaeva G.M., Latipova D.Kh., Novik A.V. — performed patient management;

Zagoruiko V.A., Semenova A.I. — wrote the text of the article; Protsenko S.A., Semenova A.I., Nosov A.K., Novik A.V., Semiglazova T.Yu. — edited the article.

All authors have approved the final version of the article to be published, 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. Chia V.M., Quraishi S.M., Devesa S.S., et al. International trends in the incidence of testicular cancer, 1973–2002. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* NIH Public Access. 2010; 19(5): 1151.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0031>.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году. 2022; 252. URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smertnost.pdf. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2021. 2022; 252. URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smertnost.pdf. (In Rus)].
3. International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol.* 1997; 15(2): 594-603.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.2.594>.
4. Герминогенные опухоли у мужчин. Рубрикатор клинических рекомендаций. 2020; 1-68. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/584_1. [Germ cell tumors in men. Rubricator of clinical recommendations 2020; 1-68. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/584_1. (In Rus)].
5. Collette L., Sylvester R.J., Stenning S.P., et al. Impact of the treating institution on survival of patients with “poor-prognosis” metastatic nonseminoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91(10): 839-846.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/91.10.839>.
6. Feuer E.J., Sheinfeld J., Bosl G.J. Does size matter? Association between number of patients treated and patient outcome in metastatic testicular cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91(10): 816-818.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/91.10.816>.
7. Tandstad T., Kollmannsberger C.K., Roth B.J., et al. Practice makes perfect: the rest of the story in testicular cancer as a

- model curable neoplasm. *J Clin Oncol.* 2017; 35(31): 3525-3528.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.4723>.
8. Collette L., Sauvé N. Survival and new prognosticators in metastatic seminoma : results from the IGCCCG-Update Consortium original reports abstract. 2021(39): 14.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03292>.
 9. Gillissen S., Sauvé N., Collette L., et al. Predicting outcomes in men with metastatic nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT): Results from the IGCCCG update consortium. *J Clin Oncol.* 2021; 39(14): 1563-1574.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03296>.
 10. Jones R.H., Vasey P.A. Part I: Testicular cancer - Management of early disease. *Lancet Oncol.* 2003; 4(12): 730-737.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(03\)01278-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(03)01278-6).
 11. Culine S., Kerbrat P., Kramar A., et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic non-seminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). *Ann Oncol.* 2007; 18: 917-924.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm062>.
 12. Williams S.D., Birch R., Einhorn L.H., et al. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med.* 1987; 316 (23): 1435-1440.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM198706043162302>.
 13. de Wit R., Stoter G., Kaye S.B., et al. Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis testicular nonseminoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 1997; 15(5): 1837-1843.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.5.1837>.
 14. Kondagunta G.V., Bacik J., Donadio A., et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 2005; 23(27): 6549-6555.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.19.638>.
 15. Loehrer P.J. Sr., Gonin R., Nichols C.R., et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol.* 1998; 16(7): 2500-2504. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.7.2500>.
 16. De Giorgi U., Rosti G., Aieta M., al. Phase II study of oxaliplatin and gemcitabine salvage chemotherapy in patients with cisplatin-refractory nonseminomatous germ cell tumor. *Eur Urol.* 2006; 50(5): 1032-1039.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.05.011>.
 17. Kollmannsberger C., Daneshmand S., So A., et al. Management of disseminated nonseminomatous germ cell tumors with risk-based chemotherapy followed by response-guided postchemotherapy surgery. *J Clin Oncol.* 2010; 28(4): 537-542.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.0755>.
 18. Мамижев Э.М., Беркут М.В., Румянцева Д.И., et al. 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., Romyantseva 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): 1-92.- DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2022-18-4-81-92> (In Rus)].
 19. Cancer Stat Facts: Testicular Cancer. National Cancer Institute (USA). Cancer Statistics. National Cancer Institute (NCI). 2023. URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/testis.html> (01.03.2022).
 20. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA. Cancer J Clin American Cancer Society.* 2020; 70(1): 7-30.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21590>.
 21. Hanna N.H., Einhorn L.H. Testicular cancer--discoveries and updates. *N Engl J Med.* 2014; 371(21): 2005-2016.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1407550>.
 22. Einhorn L.H., Donohue J. Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med.* 1977; 87(3): 293-298.-DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-87-3-293>.
 23. Носов А.К., Мамижев Э.М., Рева С.А., et al. Влияние задержки диагностики на догоспитальном этапе на результаты лечения больных с герминогенными опухолями яичка в Санкт-Петербурге. *Онкоурология.* 2013; 9(2): 63-68.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2013-9-2-63-68>. [Nosov A.K., Mamizhev E.M., Reva S.A., et al. Impact of delayed prehospital diagnosis on the results of treatment in patients with germinogenic testicular tumors in Saint Petersburg. *Cancer Urology.* 2013; 9(2): 63-68.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2013-9-2-63-68>. (In Russ)].
 24. International Prognostic Factors Study Group; Lorch A., Beyer J., et al. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010; 28(33): 4906-4911.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.8128>.
 25. Saju S.V., Radhakrishnan V., Ganesan T.S., et al. Factors that impact the outcomes in testicular germ cell tumors in low-middle-income countries. *Med Oncol.* Springer US. 2019; 36(3): 1-11.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12032-019-1252-6>.

Поступила в редакцию / Received / 26.01.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 20.02.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 22.02.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Светлана Анатольевна Проценко / Svetlana A. Protsenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5026-0009>.
 Валентина Андреевна Загоруйко / Valentina A. Zagoruiko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7508-8383>.
 Анна Игоревна Семенова / Anna I. Semenova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4538-8646>.
 Шейда Р. кызы Абдуллаева / Sheyda R. Abdullaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6601-2528>.
 Екатерина Андреевна Мурейко / Ekaterina A. Mureiko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1626-082X>.
 Карина Ервандовна Хидишян / Karina E. Khidishyan / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1281-3351>.
 Гульфия Мидхатовна Телетаева / Gulfiya M. Teletaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9365-8554>.
 Алексей Викторович Новик / Aleksei V. Novik / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2430-4709>.
 Дилором Хамидовна Латипова / Dilorom Kh. Latipova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8906-0370>.
 Борис Сергеевич Каспаров / Boris S. Kasparov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0341-3823>.
 Александр Константинович Носов / Alexander K. Nosov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>.
 Татьяна Юрьевна Семиглазова / Tatiana Yu. Semiglazova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>.





© Я.А. Бандык¹, М.С. Князева², А.Ю. Гаранин², К.Е. Кацуба²,
 Л.М. Забегина², Т.В. Шаронова², А.В. Шалаев², Е.Я. Гринькова², Д.С. Плевако², А.О. Нюганен²,
 И.А. Полковникова³, А.С. Артемьева², С.В. Апалько³, С.Г. Щербак^{2,3}, А.В. Малек²

Возможности дифференциальной диагностики фолликулярных неоплазий щитовидной железы путем анализа малых некодирующих РНК

¹Общество с ограниченной ответственностью «Альгимед-Техно», г. Минск, Республика Беларусь

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 40 Курортного района», г. Сестрорецк, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Yanina A. Bandyk¹, Margarita S. Kniazeva², Alexander Y. Garanin², Konstantin E. Katsuba²,
 Lidia M. Zabegina², Tatiana V. Sharonova², Andrey V. Shalaev², Ekaterina Ya. Grinkova²,
 Daniil S. Plevako², Anna O. Nyuganen², Irina A. Polkovnikova³, Anna S. Artemyeva²,
 Svetlana V. Apalko³, Sergey G. Sherbak³, Anastasia V. Malek²

Possibilities for Differential Diagnosis of Thyroid Follicular Neoplasia by Evaluation of Small Noncoding RNA

¹Algimed-Techno LLC, Minsk, the Republic of Belarus

²N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

³City Hospital No. 40, Sestroretsk, the Russian Federation

Введение. Дооперационная дифференциальная диагностика узловых образований щитовидной железы, имеющих фолликулярную структуру, является не тривиальной задачей в силу отсутствия объективных признаков злокачественности. Это стимулирует исследования с целью поиска молекулярных маркеров фолликулярного рака и разработку диагностических тест-систем. Малые регуляторные РНК — группа молекул, выполняющих разные биологические функции, но имеющих сходную биохимическую структуру. Количественный анализ разных представителей этой группы может быть проведен одновременно с помощью идентичных технологий. Это определяет возможность комплексной оценки биологии клеток в составе анализируемого биоптата и разработки новых диагностических критериев. Целью исследования был сравнительный анализ профиля экспрессии малых РНК в клетках фолликулярной карциномы и фолликулярной аденомы щитовидной железы.

Материалы и методы. В исследование были включены образцы ткани фолликулярной карциномы (ФК, n = 12) и доброкачественной фолликулярной аденомы (ФА, n = 12) щитовидной железы, полученные после проведения тиреоидэктомии и гистологического исследования. Анализ профиля экспрессии коротких РНК был проведен методом глубокого секвенирования.

Результаты. Экспрессия (концентрация) транспортных РНК (tRNA), малых ядерных РНК (snRNA) и большой группы неклассифицированных молекул (miscRNA) повышена в клетках фолликулярной карциномы щитовидной железы, по сравнению с клетками фолликулярной аденомы, но диагностический потенциал отдельных молекул относительно невысокий. Тотальные концентрации молекул микроРНК (miRNA) оказались сопоставимы в группах ФК и ФА, анализ «реципрокных пар» маркерных молекул по-

Introduction. The preoperative differential diagnosis of follicular thyroid nodules is not a trivial issue due to the absence of objective signs of malignancy. This is stimulating efforts to find molecular markers of follicular cancer and to develop diagnostic test systems. Small regulatory RNAs are a large group of molecules that perform different biological functions, but have a similar biochemical structure. Quantitative analysis of different members of this group can be performed simultaneously using identical technology. This determines the possibility of a comprehensive assessment of the cellular biology of the samples analysed and the development of new diagnostic criteria. The purpose of the study was a comparative analysis of small RNAs expression profile in the samples of follicular thyroid cancer and follicular adenoma of the thyroid gland.

Materials and Methods. The study included tissue samples of follicular carcinoma (FC, n = 12) and benign follicular adenoma (FA, n = 12) of the thyroid gland obtained after thyroidectomy and histological examination. Analysis of the expression profile of short RNAs was carried out using next generation sequencing.

Results. The expression (concentration) of transfer RNAs (tRNAs), small nuclear RNAs (snRNAs), and a large group of unclassified molecules (miscRNA) is increased in FC compared to FA, but the diagnostic potential of individual molecules is relatively low. The total concentrations of microRNA molecules (miRNA) turned out to be comparable in the FC and FA groups; analysis of «reciprocal pairs» of miRNA markers allowed to differentiate FC and FA with a high degree of probability (AUC: 0.94-0.98). The total number of piwiRNA

зволяет дифференцировать ФК и ФА с высокой степенью вероятности (AUC: 0,94–0,98). Тотальное количество молекул пиРНК (piwiRNA) оказались несколько выше в образцах ФК, анализ «реципрокных пар» маркерных молекул позволяет уверенно дифференцировать ФК и ФА (AUC: 1,00).

Выводы. Анализ концентрации маркерных молекул микроРНК (miRNA) и пиРНК (piwiRNA) в материале тонкоигольной аспирационной биопсии представляется перспективным методом дополнительной диагностики узловых образований щитовидной железы, имеющих фолликулярную структуру.

Ключевые слова: фолликулярный рак щитовидной железы; дооперационная диагностика; глубокое секвенирование; микроРНК; пиРНК

Для цитирования: Бандык Я.А., Князева М.С., Гаранин А.Ю., Кацуба К.Е., Забегина Л.М., Шаронова Т.В., Шалаев А.В., Гринькова Е.Я., Плевако Д.С., Нюганен А.О., Полковникова И.А., Артемьева А.С., Апалько С.В., Щербак С.Г., Малек А.В. Возможности дифференциальной диагностики фолликулярных неоплазий щитовидной железы путем анализа малых некодирующих РНК. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(2): 189-201.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-189-201

molecules was slightly higher in FC samples compared to FA; analysis of «reciprocal pairs» of piwiRNA marker allows us to reliably differentiate FC and FA (AUC: 1.00).

Conclusion. Analysis of the concentration of marker miRNA and piwiRNA in fine-needle aspiration biopsy material appears to be a promising method for additional diagnosis of thyroid nodules with a follicular structure.

Keywords: follicular thyroid cancer; preoperative diagnosis; next generation sequencing; microRNA; piwiRNA

For Citation: Yanina A. Bandyk, Margarita S. Kniazeva, Alexander Y. Garanin, Konstantin E. Katsuba, Lidia M. Zabegina, Tatiana V. Sharonova, Andrey V. Shalaev, Ekaterina Y. Grinkova, Daniil S. Plevako, Anna O. Nyuganen, Irina A. Polkovnikova, Anna S. Artemyeva, Svetlana V. Apalko, Sergey G. Sherbak, Anastasia V. Malek. Possibilities for differential diagnosis of thyroid follicular neoplasia by evaluation of small noncoding RNA. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(2): 189-201. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-189-201

Введение

Проблема. Неопластическая трансформация клеток щитовидной железы (ЩЖ) в большинстве случаев сопровождается формированием узловых образований, имеющих специфическую морфологию. Структурные особенности трансформированных клеток и архитектуры ткани узла лежат в основе классификации неоплазий. В большинстве случаев, визуальный анализ этих особенностей в ходе цитологического исследования материала тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) позволяет определить тип образования, оценить риск злокачественного характера ткани [1] и выбрать тактику лечения.

В «серой зоне» остается предоперационная диагностика узловых образований, сохраняющих фолликулярную структуру ткани без формирования особых цитологических признаков, но имеющих потенциал инвазивного роста. Эта проблема нашла отражение в алгоритме унификации цитологических диагнозов (The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology, TBSRTC) [2–4]. Категории Bethesda III (atypia of undetermined significance — атипия неопределенного значения) и Bethesda IV (follicular neoplasm — фолликулярное новообразование) предполагают наличие фолликулярных структур и соответствуют промежуточному риску злокачественности (22 % и 30 % соответственно). Рекомендованная врачебная тактика в этих группах предполагает на выбор: наблюдение, повторную ТАБ, молекулярное тестирование и/или диагностическую гемитиреоидэктомию. Интересно, что характер молекулярного тестирования не уточняется. Также отсутствуют объективные критерии злокачественности фолликулярных узлов

при их ультразвуковом исследовании [5, 6], даже с учетом возможностей «искусственного интеллекта» [7]. Таким образом, в современной клинической практике нет четких критериев выбора между консервативной и оперативной лечебной тактикой для пациентов с фолликулярными образованиями (Bethesda III/IV), т. е. этот выбор основывается на интуиции врача или настрое пациента и часто является вынужденной причиной неоправданных операций.

Современное состояние проблемы (State of the art). Практическая необходимость разработки методов молекулярной диагностики злокачественных фолликулярных узлов ЩЖ была констатирована давно [8]. Отчасти эта задача решалась в рамках тест систем (Afirma GSC, ThyGenX/ThyraMir и ThyroSeq) для анализа узлов любой (не только фолликулярной) структуры. Но высокая стоимость этих технологий и низкая диагностическая значимость в контексте узкой задачи дифференциальной диагностики фолликулярных образований препятствовали их широкому применению. Поиск молекулярных маркеров именно фолликулярного рака ЩЖ активно велся многими научными коллективами. В табл. 1 представлены исследования, в которых было проведено непосредственное сравнение молекулярно-генетических признаков ткани доброкачественных аденом (ФА) и фолликулярных карцином (ФК).

Несмотря на значительный объем сделанной работы, надежные молекулярные маркеры фолликулярного рака ЩЖ пока неизвестны. Большинство цитируемых исследований имели фундаментальный характер, авторы констатировали наличие разницы между молекулярно-генетическим «паттерном» ФА и ФК, но не занима-

Таблица 1. Сравнительные исследования доброкачественных и злокачественных узловых образований щитовидной железы
Table 1. Comparative analysis of benign and malignant thyroid nodules

Год публикации	Учреждение, страна	Число образцов (ФА : ФК)	Класс исследуемых маркеров	Аналитическая платформа	Ссылка
2005	University of Cambridge, Великобритания	31 : 24	мРНК	U133A Gene Chips, Affimetrix	[9]
2010	University of Copenhagen, Дания	22 : 18	мРНК	U133plus2GeneChips, Affymetrix	[10]
2011	University of Nice Sophia Antipolis, Франция	7 : 6	микроРНК	Self-made array on platform GPL4717	[11]
2013	University of Pittsburgh Medical Center, США	83 : 36	ДНК	NGS: Ion PGM Sequencing	[12]
2016	University of Leipzig, Германия	20 : 24	микроРНК	RT-PCR	[13]
2017	Université libre de Bruxelles, Бельгия	20 : 12	мРНК/ микроРНК	Human exonic evidence-based oligonucleotide microarrays	[14]
2017	Nencki Institute of Experimental Biology, Польша	25 : 27	мРНК	U133 Plus 2.0 Gene Chips, Affimetrix	[15]
2018	The Catholic University of Korea, Корея	40 : 40	ДНК	Sanger sequencing	[16]
2018	Université libre de Bruxelles, Бельгия	20 : 8	мРНК/ микроРНК	U133 Plus 2.0 Gene Chips, Affimetrix	[17]
2019	Peking Union Medical College, КНР	48 : 53	ДНК	NGS: Nextseq500, Illumina	[18]
2020	НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург РФ	33 : 51	микроРНК	RT-PCR	[19]
2020	Manarat International University, Бангладеш	25 : 27	мРНК/ микроРНК	In silico: Protein-Protein Interaction (PPI) Subnetworks	[20]
2021	Karolinska Institute, Швеция	42 : 65	мРНК (DGCR8)	RT-PCR	[21]
2023	ФГБУ «Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН» Новосибирск, РФ	8 : 8	микроРНК	NGS: HiSeq1500, Illumina	[22]

лись идентификацией потенциальных маркеров и оценкой их диагностической значимости. В ряде случаев исследователи фокусировались на решении прикладных задач. Например, Frank Weber и соавт. показали, что комплексный анализ степени угнетения экспрессии генов CCND2, PSCK2 и активации экспрессии гена PLAV позволяет дифференцировать ФА и ФК с чувствительностью 100 % и специфичностью 94,7 % [9]. Позднее Rehannah Vorup и соавт. продемонстрировали высокие показатели диагностической значимости (чувствительность 95,5 % и специфичность 94,4 %) метода, основанного на оценке феномена одновременного угнетения экспрессии двух ядерных рецепторов внутриклеточных транскрипционных факторов: NR4A1 и NR4A3 [10]. Tomas Stokowy и соавт. показали возможность дифференцировать ФА и ФК с чувствительностью 89 % и специфичностью 87 % путем анализа соотношения экспрессионной активности двух молекул микроРНК: miR-484/miR-148-3p [13]. Анализ четырех молекул мРНК (CPQ, PLVAR, TFF3 и ACVRL1) позволил тем же авторам решить эту задачу с чувствительностью 76 % и специфичностью 80 % [15]. В целом, анализ результатов, полученных разными исследовательскими группами с помощью разных аналитических подходов, указывает на

отсутствие «универсального» молекулярного маркера злокачественности ткани фолликулярного узла и необходимость разработки технологии комплексного анализа комбинации показателей. Причем, диагностическая эффективность метода молекулярно-генетического анализа может быть существенно повышена путем комплексного анализа маркеров разной природы (например, митохондриальная ДНК, мРНК и микроРНК) [23], и/или путем применения автоматизированных алгоритмов интерпретации экспрессионных данных [19, 24]. Таким образом, разработка и внедрение в клиническую практику метода дифференциальной диагностики ФА и ФК является не столько научной, сколько технологической задачей.

Дизайн исследования. Для решения этой задачи мы сфокусировали работу на поиске потенциальных маркеров ФК среди коротких, преимущественно регуляторных, молекул РНК. Сходная структура и размер этих молекул предполагает возможность использования идентичных технологий их количественного анализа, т. е. последующего создания мульти-факторных диагностических тест-систем. В рамках исследования предполагалось сравнить «профиль» коротких РНК в образцах ФК (n.12) и ФА (n.12). Исследование было проведено с помощью инновационной технологии «глубокого секвенирования»,

основанной на формировании «нано-клубков» (DNB, DNA nanoballs) из длинной нити ДНК, состоящей из множества коротких копий анализируемых фрагментов (MGI Tech Co., Ltd., Китай). Для анализа полученных данных была использована платформа mirMaster (Universitat des Saarland, Германия), которая позволяет провести анализ экспрессии разных классов коротких РНК, включая транспортные РНК (tRNA), малые ядерные РНК (snRNA), циркулярные РНК (circRNA), микроРНК (miRNA) и РНК, ассоциированные с белками семейства Piwi (pRNA). Для наиболее интересных классов молекул (miRNA, piwiRNA) был реализован ранее описанный алгоритм расчета соотношений концентрации маркеров с «реципрокным» характером ФК-ассоциированных изменений концентрации (экспрессии), идентифицированы наиболее перспективные «реципрокные пары» маркерных молекул.

Материалы и методы

Пациенты и материал. План исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, выписка 27/27 № 1 от 28.01.2021 г. Все пациенты, которым планировалось проведение плановой тиреоидэктомии, подписали информированное согласие на участие в исследовании. Перед включением в исследование биологические образцы и клинические данные были деперсонализированы. Операционный материал (доля ЩЖ) немедленно помещался в забуференный раствор 10 % формалина в соотношении 1:10. После 24 часовой фиксации фрагмент ткани железы, содержащий узловое образование, вырезался в кассеты для дальнейшей гистологической проводки и последующей световой микроскопии. На основе гистологического исследования окрашенных гематоксилином эозином препаратов в исследование были включены образцы ткани ФА (n = 12) и ФК (n = 12).

Выделение РНК. Из образцов ткани были приготовлены срезы толщиной 3–4 мкм, депарафинизация срезов проводилась путем инкубации в 1 мл минерального масла при 65 °С — 15 мин., затем масло и парафин удалялись с помощью двух отмывок 96 % этанолом. Протеолиз был проведен в 100 мкл раствора протеиназы К, 2 мг/мл (активность: 30 ед. акт./мг, Альгимед-Техно, Беларусь) при 60 °С — 1 час. Оставшуюся после протеолиза ткань осаждали путем центрифугирования (10 000 × g, 4 °С — 10 мин.), супернатант (~ 100 мкл) переносили в чистую пробирку, добавляли 200 мкл буфера (0,8М ацетат натрия; рН 4,0; 0,5 % октановой кислоты) и 100 мкл р-ра гуанидин изотиоцианата (3 М), перемешивали, и инкубировали 5 мин.

при комнатной температуре. Образец переносили на спин-колонку, заполненную сорбентом (BioSilica, Россия), промывали дважды буфером для промывки № 1 (500 мкл; 0,5 М гуанидин изотиоцианат; 10 мМ трис-ацетат; рН 6,5; 50 % этанол; 1 % 2-меркаптоэтанол) и дважды буфером для промывки № 2 (500 мкл; 75 % этанол; 0,1М хлорид натрия, 10 мМ трис-гидрохлорид; рН 7,5). РНК с поверхности сорбента элюировали с помощью 50 мкл буфера для элюции (10 мМ NaHCO₃, 10 мМ ЭДТА). Концентрацию и качество выделенной РНК оценивали с помощью спектрофотометра NanoDrop 2000C (Thermo Scientific, США).

Подготовка библиотек и секвенирование. Подготовка материала для «глубокого» секвенирования была проведена с использованием набора реагентов (MGIEasy Small RNA Library Prep Kit) в соответствии с протоколом производителя. В ходе этого процесса молекулы РНК каждого образца были «дополнены» короткими последовательностями — адапторами. Эта модификация добавляла уникальную «метку» (barcode) каждому образцу и обеспечивала возможность последующей амплификации. Разделение ампликонов разного размера было проведено путем электрофореза в ПААГ, фрагменты нужного размера (100–120 нуклеотидов) были выделены из геля. Продукты амплификации (двунитевые ДНК) были «циркуляризованы» и использованы в качестве матрицы в реакции амплификации по типу «катящегося кольца» (RCA, rolling circle amplification) для формирования т. н. «нано-клубков» (DNB, DNA nanoball). Каждый такой «нано-клубок» был образован длинной нитью ДНК, состоящей из множества повторов последовательности анализируемой молекулы РНК. После формирования «нано-клубков» отдельные образцы (ФА, n. 12и ФК, n.12) были объединены, и смесь загружена в ячейку (MGISEQ-2000RS Sequencing Flow Cell). Анализ был проведен на приборе DNBSEQ-G400 (MGI Tech, Китай) путем одноконцевого прочтения методом синтеза.

Анализ данных. Основные показатели качества секвенирования, включая общее количество прочтений, количество оригинальных прочтений, относительное содержание оснований GC, проводили с помощью программы FastQC [25] и с помощью алгоритма, интегрированного в платформу miRMaster2 [26]. Дальнейший анализ данных был проведен с помощью платформы miRMaster и позволил идентифицировать «прочитанные» последовательности коротких РНК путем их сопоставления с соответствующими базами данных: miRBase 22.1 [27, 28], Ensembl [29], RNACentral 2021 [30], GtRNAdb 18.1 [31], NONCODE 5 [32], circBase [33]. После идентификации известных молекул был проведен

анализ особенностей их экспрессии в группах образцов: ФА (n.12) и ФК (n.12). Кластерный анализ был применен для выделения групп образцов, имеющих сходный профиль экспрессии молекул определенных классов. «Визуализация» дифференциальной экспрессии молекул каждого класса была проведена путем построения Volcano-диаграмм, в которых ось-X соответствует измерению силы статистического сигнала, а ось-Y соответствует измерению статистической значимости сигнала. Для отдельных молекул дифференциальная экспрессия в группах (ФА vs ФК) была оценена с помощью теста Манна – Уитни. Оценка диагностического потенциала отдельных маркерных молекул и соотношений их концентраций в составе «реципрокных пар» была проведена с помощью ROC-анализа.

Результаты

Не классифицируемые короткие молекулы РНК (miscellaneous RNA, miscRNA). В каждой

клетке организма содержится большое количество молекул РНК: их размер колеблется от 20 до нескольких тысяч оснований, а количество молекул – представителей одного класса колеблется от десятков до десятков миллионов [34, 35]. Принято считать, что лишь несколько процентов этого разнообразия составляют РНК, кодирующие последовательность аминокислот в белковых молекулах, так называемые информационные (или матричные) РНК. Функции большинства остальных клеточных РНК остаются не известными. Благодаря появлению технологий «глубокого» секвенирования и применению автоматизированных алгоритмов анализа больших массивов данных секвенирования, за последние два десятилетия были описаны и отчасти исследованы отдельные классы некодирующих РНК. В нашем исследовании была использована технология, которая позволила выделить и «прочитать» все короткие (до 40–50 оснований) молекулы РНК, и метод идентификации «прочитанных» молекул путем поиска аналогов в базах молекул с известными (tRNA,

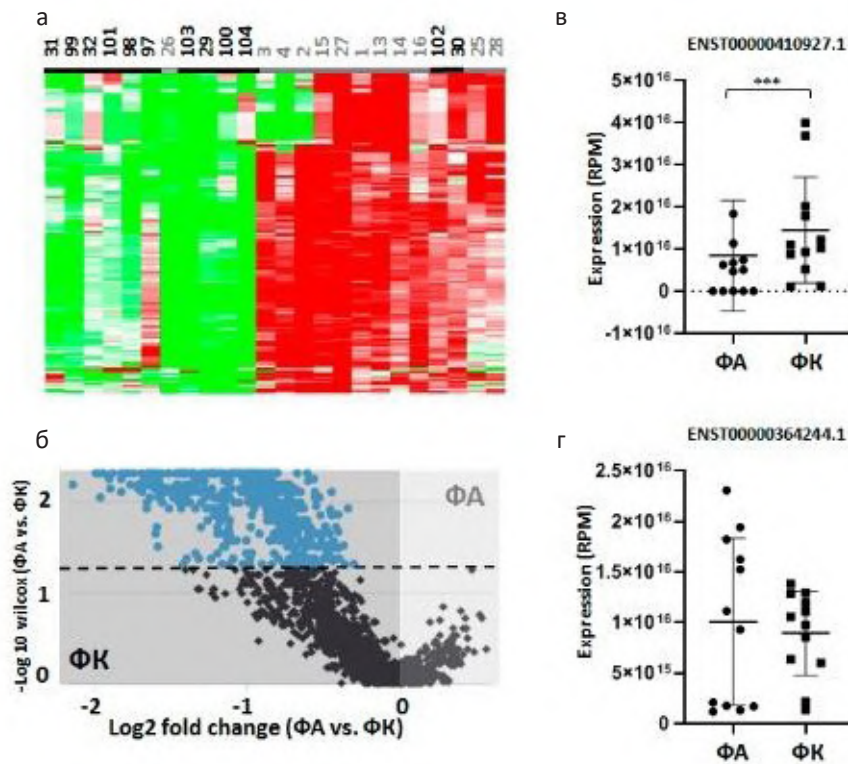


Рис. 1. Сравнительный анализ экспрессии неклассифицируемых коротких РНК в клетках фолликулярной аденомы (n.12) и фолликулярной карциномы (n.12); а — кластерный анализ (unsupervised clustering) нормализованных показателей (reads assigned per million mapped reads, RPM), цифрами черного цвета обозначены образцы ФК, цифрами серого цвета — образцы ФА; б — Volcano-диаграмма, где каждая точка отражает характер экспрессии одной молекулы в двух группах образцов: по оси X — Log₂ кратности количества молекул в образцах ФА относительно ФК, по оси Y — Log₁₀ T-критерия Вилкоксона, характеризующий статистическую значимость различия экспрессии данной молекулы в двух группах (ФА vs ФК); в и г — экспрессия отдельных транскриптов (ENST00000410927.1 и ENST00000364244.1) в образцах двух групп, выраженная через число прочтений на миллион идентифицированных транскриптов (RPM, reads assigned per million mapped reads). Оценка статистической значимости проведена с помощью теста Манна – Уитни: p < 0,0005 (***)

Fig. 1. Comparative analysis of unidentified small RNA expression in cells of FA (n.12) and FC (n.12).

а — cluster analysis (unsupervised clustering) of normalized values (reads assigned per million mapped reads, RPM), values of black color correspond to FC samples, values of grey color correspond to FA samples; б — Volcano-plot displays points where each point shows extent of expression of a single molecule in two groups of samples: X-axis is Log₂-fold number of molecules in FA samples compared to FC, Y-axis is Log₁₀ Wilcoxon T-test, evaluates statistical significance and difference of each single molecule in two groups (FA vs FC); в and г — expression of specific transcripts (ENST00000410927.1 and ENST00000364244.1) in samples of two groups displayed in RPM, reads assigned per million mapped reads. Evaluation of statistical significance was calculated via Mann – Whitney test: p < 0,0005 (***)

snRNA, miRNA, piwiRNA) и еще не изученными (miscellaneous RNA) биологическими функциями. Кластерный анализ таких «неклассифицируемых» еще молекул разделил анализируемые образцы на две группы (рис. 1, а), практически соответствующие гистологическим диагнозам (ФА и ФК). Volcano-диаграмм (рис. 1, б) выявил большой кластер коротких РНК с неизвестными функциями, концентрация (или экспрессия) которых существенно и статистически значимо повышена в клетках ФК, по сравнению с клетками ФА. В качестве примера на рис. 1, в и рис. 1, г представлены результаты анализа двух молекул в образцах двух сравниваемых групп. Так, полученные результаты указывают на активацию экспрессии множества коротких некодирующих РНК в клетках злокачественных фолликулярных узлов, но функции этих молекул нам пока не известны, и биологический смысл этого феномена не понятен. Большее количество таких молекул в клетках ФК и статистическая значимость этой разницы указывают на возможный диагностический потенциал этого феномена, т. е. возможность количественной оценки множества молекул без «персонализации».

Малые ядерные РНК (small nuclear RNA, snRNA). Малые ядерные РНК — это класс молекул,

которые участвуют в процессе формирования зрелой молекулы информационной (или матричной) РНК (мРНК) в ядре [36]. Ключевыми этапами этого процесса является «вырезание» фрагментов (интронов) из длинной молекулы мРНК и «сшивание» в определенном порядке оставшихся частей (экзонов), так называемый «сплайсинг» (splicing). Малые ядерные РНК опосредуют взаимодействие мРНК и ядерных белков в составе так называемых «сплайсеосом» (spliceosome) — мульти-молекулярных комплексов, опосредующих сплайсинг. В рамках исследования было идентифицировано более тысячи таких молекул. Как и в случае группы miscRNA, профиль экспрессии snRNA «разделял» образцы на два кластера, соответствующих гистологическим диагнозам за исключением двух образцов, ФА № 26 и ФК № 30, профиль экспрессии snRNA не соответствовал гистологическому диагнозу (рис. 2, а). Интересно, что для этих же образцов наблюдалось противоречие между гистологическим диагнозом и экспрессионным профилем miscRNA (рис. 1, а). Volcano-диаграмма (рис. 2, б) также указывает на многочисленную группу snRNA, экспрессия которых статистически значимо повышена в ФК по сравнению с ФА, что может отражать большую транскрипционную активность злокачественных

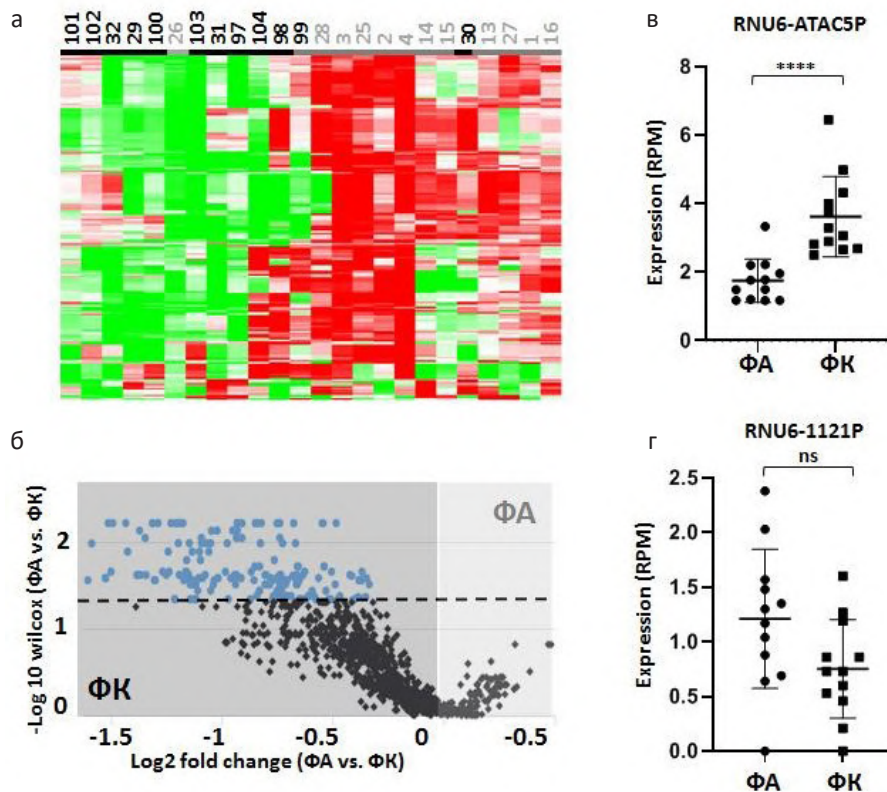


Рис. 2. Сравнительный анализ экспрессии малых ядерных РНК (snRNA) в клетках фолликулярной аденомы (n.12) и фолликулярной карциномы (n.12); а и б — идентично рис. 1, в, г. Экспрессия RNU6-ATAC5P и RNU6-1121P в образцах двух групп, выраженная через число прочтений на миллион идентифицированных транскриптов (RPM, reads assigned per million mapped reads). Оценка статистической значимости проведена с помощью теста Манна – Уитни: $p < 0,00005$ (****)

Fig. 2. Comparative analysis of small nuclear RNA (snRNA) expression in cells of FA (n.12) and FC (n.12); a and б are identical to Fig. 1, в, г. RU6-ATAC5p and RNA6-1121P in samples of two groups are displayed as RPM, reads assigned per million mapped reads. Evaluation of statistical significance is calculated via Mann – Whitney test: $p < 0,00005$ (****)

клеток в целом. При анализе отдельных молекул обращает на себя внимание незначительная разница нормализованных показателей экспрессии (значение RPM по оси Y) между сравниваемыми группами (рис. 2, в, г). Столь незначительная разница компрометирует snRNA в качестве маркеров дифференциальной диагностики ФА и ФК.

Транспортные РНК (transfer RNA, tRNA). Транспортные РНК — это класс молекул, размером от 73 до 93 нуклеотидов, которые имеют характерную вторичную структуру и выполняют функцию переноса аминокислот из цитоплазмы к рибосомам в процессе белкового синтеза. Геном человека кодирует более 500 молекул tRNA, такое разнообразие кажется избыточным для переноса аминокислот всего 20 типов. Экспрессия этих молекул имеет особенности, характерные для отдельных типов клеток или тканей [37, 38]. В дополнение к комбинации «целых» tRNA, клетки содержат короткие фрагменты этих молекул, биологическая роль которых пока плохо понятна. С учетом методологических особенностей нашей работы, анализ был сфокусирован именно

на фрагментах tRNA. Как было показано в ряде исследований, именно фрагменты транспортных РНК (tRNA fragments, tRFs) могут быть ассоциированы с процессом злокачественной трансформации [39, 40]. Кластерный анализ данных, полученных в исследовании, показал, что профиль экспрессии tRNA «отличает» образцы ФК и ФА (рис. 3, а), «исключение» составили ФА № 3, ФК № 99 и ФК № 102. Volcano-диаграмма (рис. 3, б) показала, что, как в случаях с snRNA и miscRNA, концентрация большого количества молекул tRNA статистически значимо повышена в клетках ФК (рис. 3, а). В качестве примера на рис. 4, в представлены результаты сравнительного анализа концентрации tRNA-Val-CAC-6-1 в образцах ФА и ФК. В тоже время статистически значимой активации экспрессии каких-либо молекул tRNA в образцах ФА обнаружено не было (рис. 3, б, г). Наблюдаемая картина, как и в случае miscRNA, позволяет предполагать, что количественный анализ tRNA или tRFs, без идентификации отдельных молекул, может иметь самостоятельное диагностическое значение.

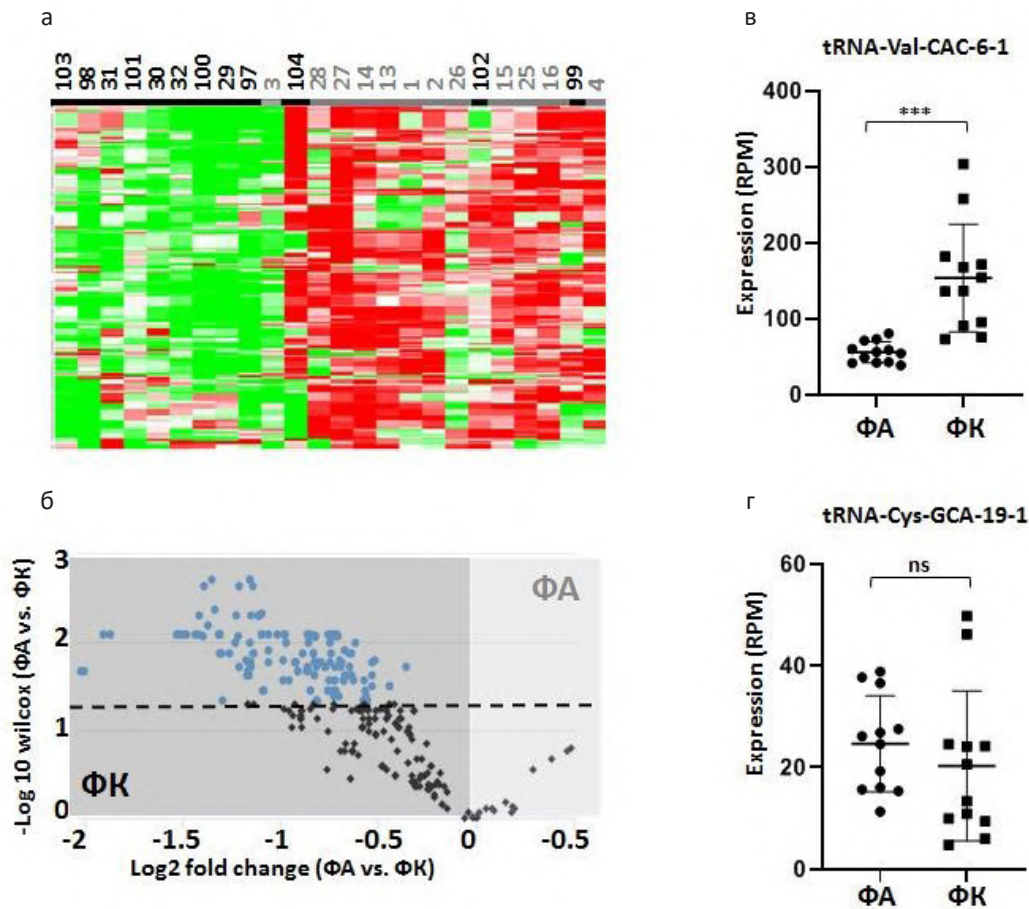


Рис. 3. Сравнительный анализ экспрессии транспортных РНК (tRNA) в клетках фолликулярной аденомы (n.12) и фолликулярной карциномы (n.12) а и б — идентично рис. 1, в, г. Экспрессия tRNA-Val-CAC-6-1 и tRNA-Cys-GCA-19-1 в образцах двух групп, выраженная через число прочтений на миллион идентифицированных транскриптов (RPM, reads assigned per million mapped reads). Оценка статистической значимости проведена с помощью теста Манна – Уитни: p < 0,0005 (***)

Fig. 3. Comparative analysis of transfer RNA (tRNA) expression in cells of FA (n.12) and FC (n.12) a and б are identical to Fig. 1, в, г. tRNA-Val-CAC-6-1 and tRNA-Cys-GCA-19-1 expression in samples of two groups are displayed as RPM, reads assigned per million mapped reads. Evaluation of statistical significance was calculated via Mann – Whitney test: p < 0,005 (**), p < 0,0005 (***)

МикроРНК (miRNA). МикроРНК имеют размер 19–22 нуклеотида, регулируют стабильность молекул матричных РНК (мРНК) в клеточной цитоплазме и, таким образом, формируют механизм так называемого пост-транскрипционного контроля генной экспрессии. Участие этих молекул в канцерогенезе известна, а в наших ранних исследованиях была показана возможность использования этих молекул в качестве маркеров дифференциальной диагностики ФА и ФК [19]. В рамках этой работы предполагалось провести масштабное сравнение профиля экспрессии микроРНК в образцах ФА и ФК, что позволило бы выбрать наиболее перспективные диагностические маркеры. Но разница между составом микроРНК в образцах ФА и ФК оказалась относительно «скромной». Алгоритм неконтролируемой кластеризации (unsupervised clustering) не позволил «разделить» ФА и ФК, как это получалось при анализе miscRNA, snRNA или tRNA. Контролируемая кластеризация показала «пеструю» картину, которая отражает отсутствие очевидной разницы между ФА и ФК при ана-

лизе широкого профиля микроРНК (рис. 4, а). Volcano-плот не выявил существенной разницы в количестве молекул с повышенной или сниженной концентрацией в образцах ФА и ФК (рис. 4, б). Концентрация лишь двух молекул (miR-550a, miR-139) была статистически значимо повышена в клетках ФА. При более детальном анализе для ряда молекул была обнаружена разница экспрессионной активности, причем наблюдаемые различия были разнонаправлены и статистически значимы, например, в случаях miR-550a и miR-1248 (рис. 4, в, г). Эти данные указывают на отсутствие количественной разницы микроРНК клеток ФА и ФК, но качественные отличия (концентрация отдельных молекул) могут иметь диагностический потенциал. Валидация маркерных микроРНК требует дополнительных исследований.

PIWI-ассоциированные РНК, piРНК (PiwiRNA). Семейство пиРНК включает молекулы РНК средней длины 23–36 нуклеотидов, эти молекулы образуют стабильные комплексы с белками семейства PIWI — piRISC (piRNA-induced silencing complex). Предполагается, что

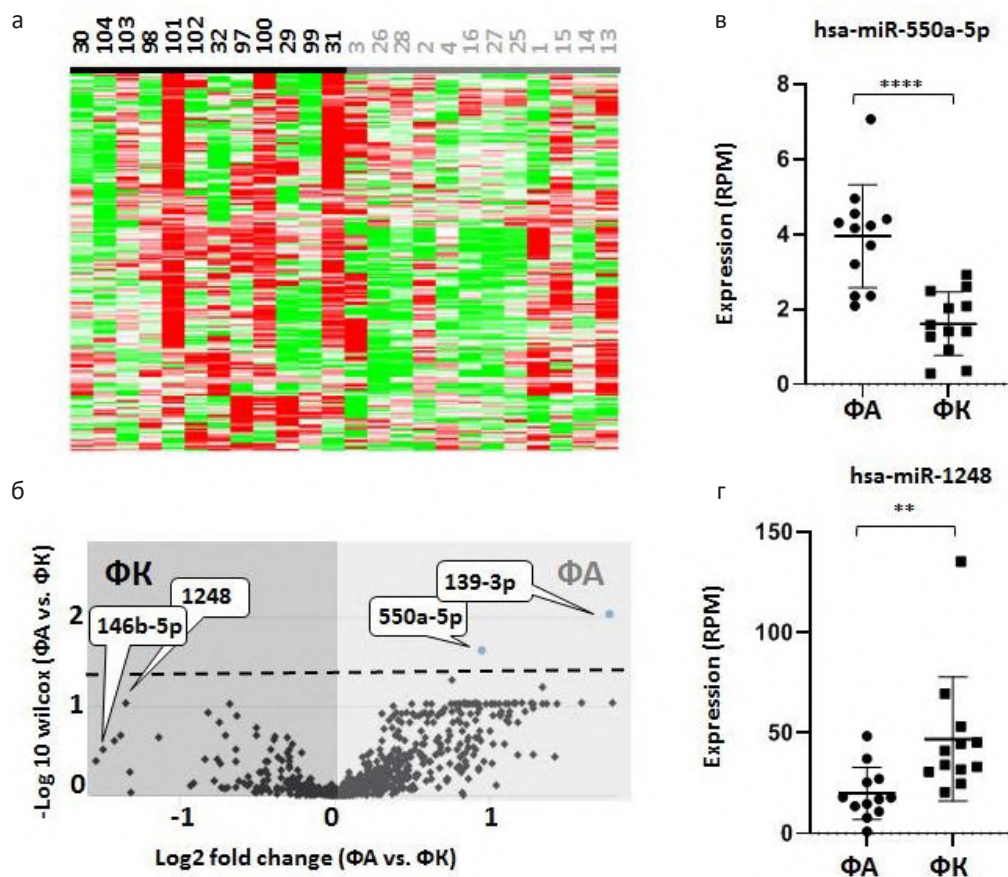


Рис. 4. Сравнительный анализ экспрессии микроРНК (microRNA) в клетках фолликулярной аденомы (n.12) и фолликулярной карциномы (n.12) а и б — идентично рис. 1, в, г. Экспрессия miR-550a-5p и miR-1248 в образцах двух групп, выраженная через число прочтений на миллион идентифицированных транскриптов (RPM, reads assigned per million mapped reads). Оценка статистической значимости проведена с помощью теста Манна – Уитни: $p < 0,005$ (**), $p < 0,00005$ (****).
Fig. 4. Comparative analysis of microRNA (miRNA) expression in cells of FA (n.12) and FC (n.12) A. and B. are identical to Fig. 1, B, G. MiR-550a-5p and miR-1248 expression in samples of two groups are displayed as number of RPM, reads assigned per million mapped reads. Evaluation of statistical significance was calculated via Mann – Whitney test: $p < 0,005$ (**), $p < 0,00005$ (****)

основной биологической функцией пиРНК является контроль экспрессии транспозонов, регуляция генной экспрессии и участие в клеточной реакции на вирусную инфекцию [41]. Исследования последних лет показали участие piwiRNA в регуляции пролиферативной активности, инвазивного роста и резистентности к цитостатикам злокачественных клеток разной природы [42, 43]. Это указывает на возможный диагностический потенциал этих молекул. В нашем исследовании алгоритм неконтролируемой кластеризации разделил образцы на основе профиля экспрессии piwiRNA на две группы (рис. 5, а), соответствующим гистологическим диагнозам за исключением трех образцов (ФА № 3, ФА № 26 и ФК № 29). Это указывает на «глобальные» и воспроизводимые отличия между составом пиРНК в клетках ФА и ФК. Volcano-плот (рис. 5, б) демонстрирует большое число молекул с высокой концентрацией в клетках ФК и единичные молекулы с высокой концентрацией в клетках ФА. Можно полагать, что класс молекул пиРНК включает потенциальные маркеры дифференциальной диагностики ФА и ФК. При-

меры представлены на рис. 5, в, г. Более того, такие маркеры могут формировать «эффективные» реципрокные пары, что будет существенно повышать их диагностическое значение.

Диагностический потенциал микроРНК (microRNA) и пиРНК (PiwiRNA). Из всех классов малых РНК, которые были включены в анализ, высокий диагностический потенциал отдельных молекул был выявлен только в двух классах: микроРНК и пиРНК. Более детальное исследование включило ROC анализ отдельных молекул, выбор молекул с максимальными и минимальными значениями площади под кривой (area under curve, AUC), которые отражают активацию или угнетение экспрессии в клетках ФК, формирование «реципрокных» пар и расчет значений AUC для соотношений концентраций молекул в составе таких пар. При этом концентрация была выражена в нормализованных единицах — число прочтений на миллион (reads per million, RPM), а ROC анализ был проведен на группе из 24 образцов (ФА, n = 12) и ФК, n = 12). В табл. 2 в качестве примера представлены результаты для четырех молекул,

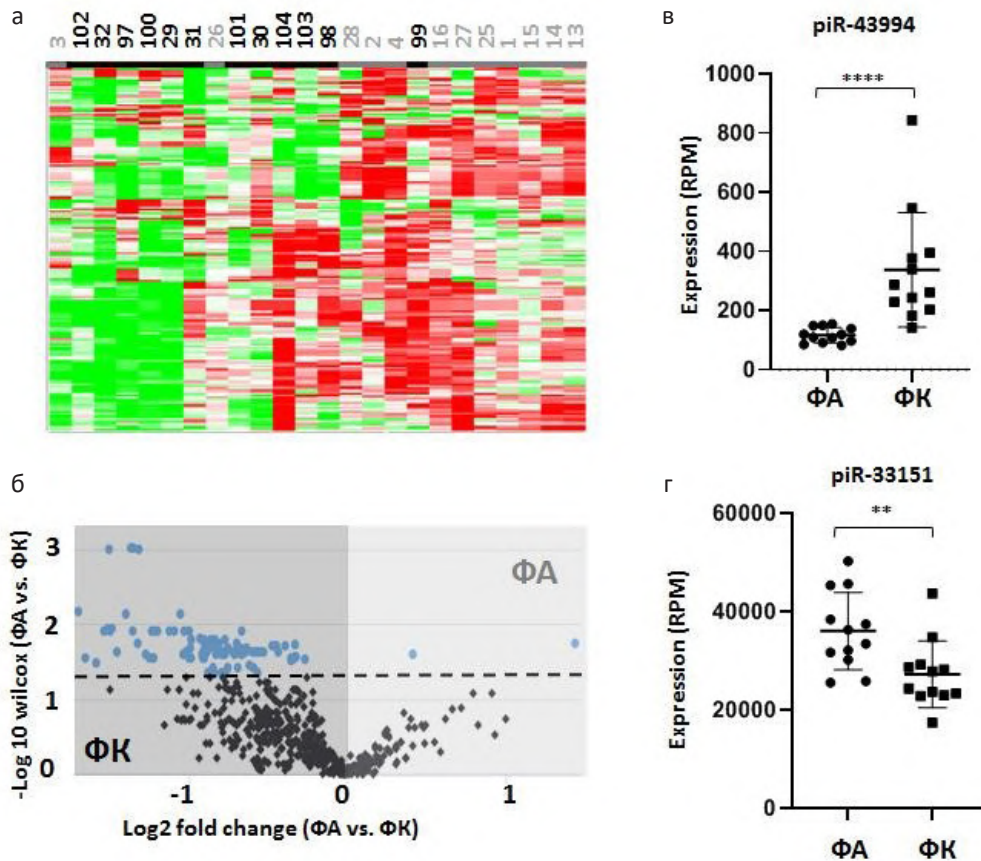


Рис. 5. Сравнительный анализ экспрессии пиРНК (piwiRNA) в клетках фолликулярной аденомы (n.12) и фолликулярной карциномы (n.12). а и б — идентично рис. 1, в, г. Экспрессия piR-43994 и piR-33151 в образцах двух групп, выраженная через число прочтений на миллион идентифицированных транскриптов (RPM, reads assigned per million mapped reads). Оценка статистической значимости проведена с помощью теста Манна – Уитни: p < 0,005 (**), p < 0,00005 (****)

Fig. 5. Comparative analysis of piRNA (piwiRNA) expression in cells of FA (n.12) and FC (n.12). а and б are identical to Fig. 1, в, г. Expression of piR-43994 and piR-33151 in samples of two groups are displayed as number of RPM, reads assigned per million mapped reads. Evaluation of statistical significance was calculated via Mann – Whitney test: p < 0,005 (**), p < 0,000005(****)

экспрессия которых активирована в клетках ФК (↑: miR-139-5p, Let7c-5p, miR-151a-5c, miR-143-3p) и для четырех молекул, экспрессия которых угнетена в клетках ФК (↓: miR-92a-3p-2; miR-221-3p; miR-200c-3p; miR-34a-5p). Справа от названия молекулы указано значение AUC, которое характеризует диагностический потенциал соответствующего маркера. Так, максимальное значение этого параметра было получено для miR-139-5p (0,90), минимальное — для miR-200c-3p (0,68). В нижней строке табл. 2 приведены значения параметра AUC, рассчитанное для соотношения концентраций этих молекул. Как видно из представленных данных, этот «прием»

позволяет существенно повысить диагностический потенциал анализа.

Рис. 6 наглядно демонстрирует, что расчетное значение соотношения концентраций двух маркерных молекул с реципрокным характером экспрессионных изменений, ассоциированных с развитием ФР, имеет больший диагностический потенциал, чем каждый маркер отдельно.

Результаты аналогичного анализа диагностического потенциала нескольких молекул пиРНК представлены в табл. 3. В соответствии с данными, представленными на рис. 5, Б, количество молекул пиРНК с усиленной в ФК экспрессией больше, чем количество молекул с пониженной

Таблица 2. Диагностический потенциал отдельных молекул микроРНК и «реципрокных» пар микроРНК (Area Under Curve, AUC)
Table 2. Diagnostic potential of specific microRNA molecules and «reciprocal» pairs of microRNA (Area Under Curve, AUC)

	маркер	AUC	маркер	AUC	маркер	AUC	маркер	AUC
↑	139-5p	0,90	Let7c-5p	0,79	151a-5p	0,68	143-3p	0,87
↓	92a-3p-2	0,76	221-3p	0,76	200c-3p	0,58	34a-5p	0,75
R	139/92	0,98	7c/221	0,96	151/200c	0,96	143/34a	0,94

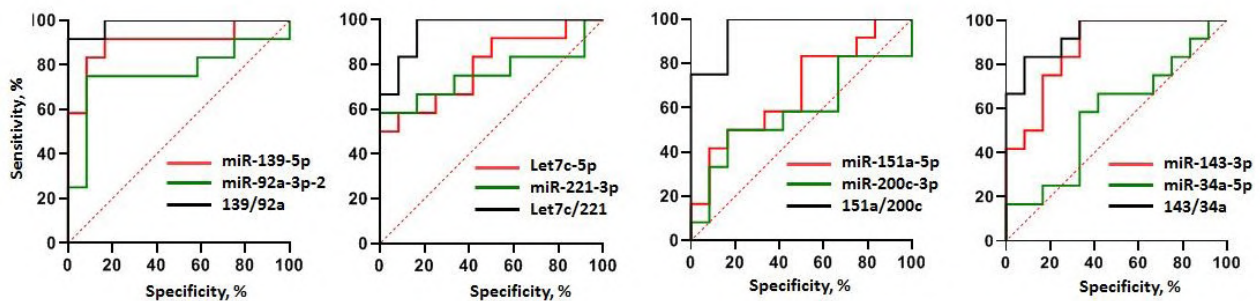


Рис. 6. Диагностический потенциал отдельных молекул микроРНК и «реципрокных» пар микроРНК (Receiver Operation Curve)
Fig. 6. Diagnostic potential of specific microRNA molecules and «reciprocal» pairs of microRNA (Receiver Operation Curve)

Таблица 3. Диагностический потенциал отдельных молекул пиРНК и «реципрокных» пар пиРНК (Area Under Curve, AUC)
Table 3. Diagnostic potential of specific piRNA molecules and «reciprocal» pairs of piRNA (Area Under Curve, AUC)

	маркер	AUC	маркер	AUC	маркер	AUC	маркер	AUC
↑	piR-43994	0,98	piR-60577	0,97	piR-43996	0,98	piR-61648	0,93
↓	piR-33151	0,84	piR-31143	0,59	piR-31142	0,67	piR-31115	0,59
R	33151/43994	1,00	31143/60577	1,00	31142/43996	1,00	31115/61648	1,00

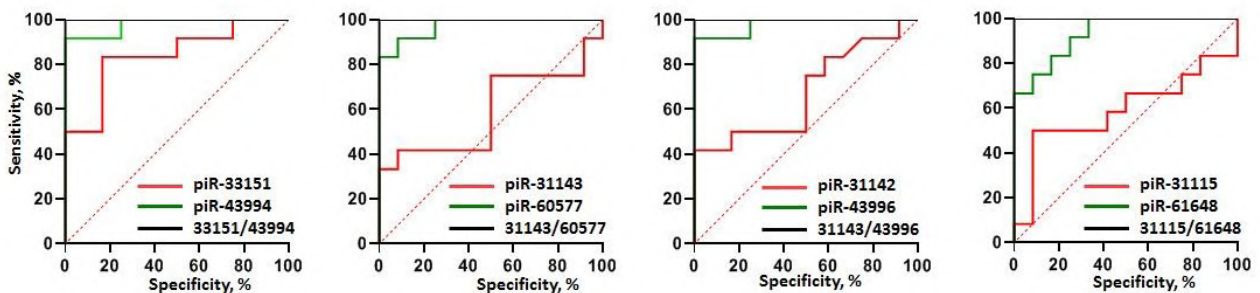


Рис. 7. Диагностический потенциал отдельных молекул пиРНК и «реципрокных» пар пиРНК (Receiver Operation Curve)
Fig. 7. Diagnostic potential of specific piRNA molecules and «reciprocal» pairs of piRNA (Receiver Operation Curve)

относительно ФА экспрессией. Этот феномен находит отражение в показателях диагностической значимости: значения AUC молекул с высокой концентрацией в ФК (piR-43994, piR-60577, piR-43996, piR-61648) оказались в интервале 0,93–0,98; значения AUC молекул с низкой концентрацией в ФК (piR-33151, piR-31143, piR-31142, piR-31115) были существенно ниже: 0,59–0,84. Дальнейший анализ проведен по аналогии с методом расчета соотношений концентраций молекул микроРНК с реципрокным характером экспрессионных изменений. В случае пиРНК этот метод позволил достичь «абсолютных» показателей диагностической значимости: во всех четырех случаях AUC была равна 1,0.

Данные из табл. 3 графически представлены на рис. 7. В целом, полученные данные указывали на высокий диагностический потенциал молекул класса пиРНК (PiwiRNA), что оказалось неожиданным результатом. Механизмы участия этих молекул в процессе злокачественной трансформации изучены пока слабо, но это не препятствует использованию их высокого диагностического потенциала в практических целях.

Обсуждение

В представленной работе был проведен сравнительный анализ экспрессии коротких регуляторных РНК в клетках фолликулярной карциномы и доброкачественной аденомы щитовидной железы. Целью исследования была оценка диагностического потенциала основных классов коротких регуляторных РНК, включая транспортные РНК (tRNA), малые ядерные РНК (snRNA), микроРНК (miRNA) и РНК, ассоциированные с белками семейства Piwi (piwiRNA). Дизайн исследования решал задачу поиска потенциальных маркеров фолликулярного рака сходной структуры, что определяло бы возможность их сочетанного анализа в рамках одной диагностической тест-системы.

В исследовании был описан интересный феномен существенного повышения концентрации молекул трех групп: miscRNA, tRNA и snRNA. Эти результаты указывают на возможность разработки диагностической технологии на основе количественного анализа молекул всех или одного из перечисленных классов без идентификации отдельных маркеров. Высокий диагностический потенциал представителей двух классов малых регуляторных РНК (miRNA и piwiRNA) был показан с помощью методов статистического анализа больших массивов данных (кластерный анализ, диаграмма рассеяния) и путем ROC-анализа отдельных молекул и расчетных показателей соотношений их концентраций. Особый интерес представляют результаты

оценки показателей диагностической значимости ряда молекул piwiRNA. Представители этого класса (piR-13643) ранее изучались китайскими исследователями в качестве маркеров папиллярной карциномы щитовидной железы (44,45), но в контексте задачи дифференциальной диагностики фолликулярных узлов piwiRNA еще не рассматривались.

Заключение

Отдельные классы малых некодирующих РНК могут служить маркерами дифференциальной диагностики. Наибольший диагностический потенциал имеют микроРНК (miRNA) и пиРНК (pRNA).

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. План исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, выписка 27/27 № 1 от 28.01.2021 г. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA Helsinki Declaration as amended in 2013. Research plan was approved by the local ethical committee N.N. Petrov NMRC of Oncology of MoH of Russia, protocol 27/27 № 1 dated 28.01.2021. All patient gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Работа была проведена на средства государственного задания Минздрава России по теме «Разработка и клиническая апробация методов диагностики и прогнозирования эффекта терапии онкологических заболеваний на основе анализа микроРНК в биопсийном материале».

Financing

Financial support for this study was provided by MoH of Russia, the topic of the study is «Development and clinical test of methods for diagnosis and prognosis of therapeutic effect of cancer by miRNA analysis in biopsy».

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации, одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

The authors declare their authorship to comply with the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, 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. Воробьев С.Л. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы: (цитология для патологов, патология для цитологов). Санкт-Петербург: Коста. 2014. [Vorobyov S.L. Morphological diagnostics of thyroid diseases: (cytology for pathologists, pathology for cytologists). Saint Petersburg. Kosta. 2014. (In Rus)].
2. Bongiovanni M., Spitale A., Faquin W.C., et al. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol.* 2012; 56(4): 333-9.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000339959>.
3. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid.* 2017; 27(11): 1341-1346.-DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0500>.
4. Ali S.Z., Baloch Z.W., Cochand-Priollet B., et al. The 2023 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid.* 2023; 33(9): 1039-1044.-DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2023.0141>.
5. Li W., Song Q., Lan Y., et al. The value of sonography in distinguishing follicular thyroid carcinoma from adenoma. *Cancer Manag Res.* 2021; 13: 3991-4002.-DOI: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S307166>.
6. Kuo T.C., Wu M.H., Chen K.Y., et al. Ultrasonographic features for differentiating follicular thyroid carcinoma and follicular adenoma. *Asian J Surg.* 2020; 43(1): 339-346.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2019.04.016>.
7. Lin A.C., Liu Z., Lee J., et al. Generating a multimodal artificial intelligence model to differentiate benign and malignant follicular neoplasms of the thyroid: A proof-of-concept study. *Surgery.* 2024; 175(1): 121-127.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2023.06.053>.
8. Daniels G.H. Follicular thyroid carcinoma: a perspective. *Thyroid.* 2018; 28(10): 1229-1242.-DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0306>.
9. Weber F., Shen L., Aldred M.A., et al. Genetic classification of benign and malignant thyroid follicular neoplasia based on a three-gene combination. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(5): 2512-21.-DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2028>.
10. Borup R., Rossing M., Henaó R., et al. Molecular signatures of thyroid follicular neoplasia. *Endocr Relat Cancer.* 2010; 17(3): 691-708.-DOI: <https://doi.org/10.1677/ERC-09-0288>.
11. Lassalle S., Hofman V., Ilie M., et al. Can the microRNA signature distinguish between thyroid tumors of uncertain malignant potential and other well-differentiated tumors of the thyroid gland? *Endocr Relat Cancer.* 2011; 18(5): 579-94.-DOI: <https://doi.org/10.1530/ERC-10-0283>.
12. Nikiforova M.N., Wald A.I., Roy S., et al. Targeted next-generation sequencing panel (ThyroSeq) for detection of mutations in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(11): E1852-60.-DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2292>.
13. Stokowy T., Wojtas B., Jarzab B., et al. Two-miRNA classifiers differentiate mutation-negative follicular thyroid carcinomas and follicular thyroid adenomas in fine needle aspirations with high specificity. *Endocrine.* 2016; 54(2): 440-447.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1021-7>.
14. Dom G., Frank S., Floor S., et al. Thyroid follicular adenomas and carcinomas: molecular profiling provides evidence for a continuous evolution. *Oncotarget.* 2017; 9(12): 10343-10359.-DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23130>.
15. Wojtas B., Pfeifer A., Oczko-Wojciechowska M., Krajewska J, et al. Gene expression (mRNA) markers for differentiating between malignant and benign follicular thyroid tumours. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(6): 1184.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18061184>.
16. Jung C.K., Kim Y., Jeon S., et al. Clinical utility of EZH1 mutations in the diagnosis of follicular-patterned thyroid tumors. *Hum Pathol.* 2018; 81: 9-17.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.04.018>.
17. Rossing M., Borup R., Henaó R., et al. Down-regulation of microRNAs controlling tumorigenic factors in follicular thyroid carcinoma. *J Mol Endocrinol.* 2012; 48(1): 11-23.-DOI: <https://doi.org/10.1530/JME-11-0039>.
18. Duan H., Liu X., Ren X., et al. Mutation profiles of follicular thyroid tumors by targeted sequencing. *Diagn Pathol.* 2019; 14(1): 39.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13000-019-0817-1>.
19. Knyazeva M., Korobkina E., Karizky A., et al. Reciprocal dysregulation of MiR-146b and MiR-451 contributes in malignant phenotype of follicular thyroid tumor. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(17): 5950.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21175950>.
20. Hossain M.A., Asa T.A., Rahman M.M., et al. Network-based genetic profiling reveals cellular pathway differences between follicular thyroid carcinoma and follicular thyroid adenoma. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(4): 1373.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17041373>.
21. Paulsson J.O., Rafati N., DiLorenzo S., et al. Whole-genome sequencing of follicular thyroid carcinomas reveal recurrent mutations in microRNA processing subunit DGCR8. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106(11): 3265-3282.-DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab471>.
22. Титов С.Е., Лукьянов С.А., Сергийко С.В., et al. Проблемы диагностики фолликулярного рака щитовидной железы. *Опухоли головы и шеи.* 2023; 13(3): 10-23.-DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-10-23>. [Titov S.E., Lukyanov S.A., Sergiyko S.V., et al. Problems of follicular thyroid carcinoma diagnostics. *Head and Neck Tumors (HNT).* 2023; 13(3): 10-23.-DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-10-23>. (In Rus)]. Titov S.E., Ivanov M.K., Demenkov P.S., et al. Combined quantitation of HMGA2 mRNA, microRNAs, and mitochondrial-DNA content enables the identification and typing of thyroid tumors in fine-needle aspiration smears. *BMC Cancer.* 2019; 19(1): 1010.
23. Kniazeva M., Zabegina L., Shalaev A., et al. NOVAprep-miR-Cervix: new method for evaluation of cervical dysplasia severity based on analysis of six miRNAs. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(11): 9114.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24119114>.
24. Wingett S.W., Andrews S. FastQ Screen: A tool for multi-genome mapping and quality control. *F1000Res.* 2018; 7: 1338.-DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.15931.2>.
25. Fehlmann T., Kern F., Laham O., et al. miRMaster 2.0: multi-species non-coding RNA sequencing analyses at scale. *Nucleic Acids Res.* 2021; 49(W1): W397-W408.-DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkab268>.
26. Kozomara A., Birgaoanu M., Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Res.* 2019; 47(D1): D155-D162.-DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gky1141>.
27. Kozomara A., Griffiths-Jones S. miRBase: annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data. *Nucleic Acids Res.* 2014; 42(Database issue): D68-73.-DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkt1181>.
28. Yates A.D., Achuthan P., Akanni W., et al. Ensembl 2020. *Nucleic Acids Res.* 2020; 48(D1): D682-D688.-DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkz966>.
29. Sweeney B.A., Petrov A.I., Ribas C.E., et al. RNAcentral Consortium. RNAcentral 2021: secondary structure integration, improved sequence search and new member databases. *Nucleic Acids Res.* 2021; 49(D1): D212-D220.-DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa921>.
30. Thornlow B.P., Armstrong J., Holmes A.D., et al. Predicting transfer RNA gene activity from sequence and genome context. *Genome Res.* 2020; 30(1): 85-94.-DOI: <https://doi.org/10.1101/gr.256164.119>.

31. Zhao Y., Li H., Fang S., et al. NONCODE 2016: an informative and valuable data source of long non-coding RNAs. *Nucleic Acids Res.* 2016; 44(D1): D203-8.-DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1252>.
32. Glažar P., Papavasileiou P., Rajewsky N. circBase: a database for circular RNAs. *RNA.* 2014; 20(11): 1666-70.-DOI: <https://doi.org/10.1261/rna.043687.113>.
33. Walter N.G. Are non-protein coding RNAs junk or treasure? An attempt to explain and reconcile opposing viewpoints of whether the human genome is mostly transcribed into non-functional or functional RNAs. *Bioessays.* 2024; 46(4): e2300201.-DOI: <https://doi.org/10.1002/bies.202300201>.
34. Palazzo A.F., Lee E.S. Non-coding RNA: what is functional and what is junk? *Front Genet.* 2015; 6.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00002>.
35. Valadkhan S., Gunawardane L.S. Role of small nuclear RNAs in eukaryotic gene expression. *Essays Biochem.* 2013; 54: 79-90.-DOI: <https://doi.org/10.1042/bse0540079>.
36. Pinkard O., McFarland S., Sweet T., Collier J. Quantitative tRNA-sequencing uncovers metazoan tissue-specific tRNA regulation. *Nat Commun.* 2020; 11(1): 4104.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17879-x>.
37. Torres A.G. Enjoy the silence: nearly half of human tRNA genes are silent. *Bioinform Biol Insights.* 2019; 13: 1177932219868454.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1177932219868454>.
38. Yu M., Lu B., Zhang J., et al. tRNA-derived RNA fragments in cancer: current status and future perspectives. *J Hematol Oncol.* 2020; 13(1): 121.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00955-6>.
39. Ren D., Mo Y., Yang M., et al. Emerging roles of tRNA in cancer. *Cancer Lett.* 2023; 563: 216170.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2023.216170>.
40. Ozata D.M., Gainetdinov I., Zoch A., et al. PIWI-interacting RNAs: small RNAs with big functions. *Nat Rev Genet.* 2019; 20(2): 89-108.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0073-3>.
41. Yuan C., Qin H., Ponnusamy M., et al. PIWI-interacting RNA in cancer: Molecular mechanisms and possible clinical implications (Review). *Oncol Rep.* 2021; 46(3): 209.-DOI: <https://doi.org/10.3892/or.2021.8160>.
42. Yao J., Xie M., Ma X., et al. PIWI-interacting RNAs in cancer: Biogenesis, function, and clinical significance. *Front Oncol.* 2022; 12: 965684.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.965684>.
43. Zhang Z., Liu N. PIWI interacting RNA-13643 contributes to papillary thyroid cancer development through acting as a novel oncogene by facilitating PRMT1 mediated GLII methylation. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2023; 1867(11): 130453.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2023.130453>.
44. Chang Z., Ji G., Huang R., et al. PIWI-interacting RNAs piR-13643 and piR-21238 are promising diagnostic biomarkers of papillary thyroid carcinoma. *Aging (Albany NY).* 2020; 12(10): 9292-9310.-DOI: <https://doi.org/10.18632/aging.103206>.

Поступила в редакцию / Received / 14.02.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 20.03.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 11.04.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

- Янина Александровна Бандык / Yanina A. Bandyk / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6148-6778>, SPIN-code: 7320-5006.
- Маргарита Сергеевна Князева / Margarita S. Kniازهva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2079-5061>, SPIN-code: 1435-9601.
- Александр Юрьевич Гаранин / Alexander Yu. Garanin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8313-3794>, SPIN-code: 7320-5006.
- Константин Евгеньевич Кацуба / Konstantin E. Katsuba / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7373-5206>, SPIN-code: 7345-9100.
- Лидия Михайловна Забегина / Lidia M. Zabegina/ ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0827-164>, SPIN-code: 9886-7610.
- Татьяна Валерьевна Шаронова / Tatyana V. Sharonova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5372-1253>, SPIN-code: 4328-7064.
- Андрей Владимирович Шалаев / Andrey V. Shalaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6148-6994>, SPIN-code: 9971-1945.
- Екатерина Ярославовна Гринькова / Ekaterina Ya. Grinkova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-7238-5870>, SPIN-code: 7865-6899.
- Даниил Сергеевич Плевако / Daniil S. Plevako / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5657-130X>, SPIN-code: 8770-9117.
- Анна Олеговна Нюганен / Anna O. Nyuganen / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2685-5093>, SPIN-code: 2357-6059.
- Ирина Андреевна Полковникова / Irina A. Polkovnikova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9178-8512>, SPIN-code: 1081-6432.
- Анна Сергеевна Артемьева / Anna S. Artemyeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>, SPIN-code: 5760-5463.
- Светлана Вячеславовна Апалько / Svetlana V. Apalko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3853-4185>, SPIN-code: 7053-2507.
- Сергей Григорьевич Щербак / Sergey G. Shcherbak / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5036-1259>, SPIN-code: 1537-9822.
- Анастасия Валерьевна Малек / Anastasia V. Malek / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5334-7292>, SPIN-code: 6445-3432.





© Ф.М. Кипкеева¹, Д.Ж. Мансорунов¹, Т.А. Музаффарова¹,
Н.В. Апанович¹, М.П. Никулин², А.А. Алимов¹

Иммунные контрольные точки PD-1/PD-L1 и TIM-3/Gal-9 и перспективы их совместного ингибирования

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Fatima M. Kipkeeva¹, Danzan Z. Mansorunov¹, Tatiana A. Muzaffarova¹,
Natalia V. Apanovich¹, Maksim P. Nikulin², Andrey A. Alimov¹

Immune checkpoints PD-1/PD-L1 and TIM-3/GAL-9 and prospects for their simultaneous inhibition

¹Federal State Budgetary Scientific Institution Research Centre of Medical Genetics, Moscow, the Russian Federation

²Federal State Budgetary Institution «NN Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

В настоящее время широкое распространение в клинической практике получили препараты, нацеленные на ингибирование иммунных контрольных точек (ИКТ). Однако для значительной группы больных монотерапия ингибиторами ИКТ не является эффективной. Одна из причин этого кроется в сложном механизме взаимодействия между рядом белков, являющихся рецепторами и лигандами разных ИКТ, которые одновременно присутствуют на поверхности клетки. Одно из решений этой проблемы — совместное подавление экспрессии нескольких молекул ИКТ. В настоящее время проходят клинические исследования, в которых тестируются комбинации ингибиторов ИКТ. Некоторые из таких комбинаций одобрены для использования в клинической практике. Также в последнее время активно изучаются сигнальные пути, вовлеченные в формирование иммунного ответа в результате трансдукции сигнала через белки ИКТ. Таргетное воздействие на ключевые молекулы этих путей совместно с ингибированием контрольных точек рассматривается в качестве новой стратегии иммунотерапии. В обзоре рассмотрены перспективные мишени иммунотаргетной терапии — PD-1/PD-L1 и TIM-3/Gal-9. Охарактеризованы сигнальные пути, ассоциированные с молекулами этих ИКТ. Проведена оценка потенциальных подходов, основанных на одновременном воздействии на молекулы PD-1, PD-L1, TIM-3, Gal-9 и их сигнальные пути.

Ключевые слова: обзор; иммунотерапия; иммунные контрольные точки; сигнальные пути

Для цитирования: Кипкеева Ф.М., Мансорунов Д.Ж., Музаффарова Т.А., Апанович Н.В., Никулин М.П., Алимов А.А. Иммунные контрольные точки PD-1/PD-L1 и TIM-3/Gal-9 и перспективы их совместного ингибирования. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(2): 202-211.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-202-211

Currently, immune checkpoints inhibitors (ICIs) are widely used in clinical practice. However, for a significant group of patients, monotherapy with an ICI is not effective. One of the reasons for this lies in the complex mechanism of interaction between receptors and ligands of different ICs, which are simultaneously present on the cell surface. Simultaneous inhibition of various ICs is considered as one of possible solutions to this problem. Clinical trials of ICI combinations are currently underway. Some of these combinations are approved for use in clinical practice. The signaling pathways associated with ICs are being actively studied. Targeting of these pathways together with ICIs is a new therapy strategy. This review summarizes data on PD-1/PD-L1 and TIM-3/Gal-9 immune checkpoints as a promising targets of ICI combination. The signaling pathways associated with the molecules of these ICs have also been characterized. The prospect of therapies based on simultaneous blocking of PD-1, PD-L1, TIM-3, Gal-9 molecules and their signaling pathways were evaluated.

Keywords: review; immunotherapy; immune checkpoints; signaling pathways

For Citation: Fatima M. Kipkeeva, Danzan Z. Mansorunov, Tatiana A. Muzaffarova, Natalia V. Apanovich, Maksim P. Nikulin, Andrey A. Alimov. Immune checkpoints PD-1/PD-L1 and TIM-3/Gal-9 and prospects for their simultaneous inhibition. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(2): 202-211. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-202-211

✉ Контакты: Мансорунов Данзан Жаргалович, gah3ah@mail.ru

Введение

Одним из широко распространенных направлений современной иммунотерапии является блокада иммунных контрольных точек (ИКТ). ИКТ участвуют в стимуляции или подавлении иммунного ответа, регулируя его силу и продолжительность, что в норме имеет решающее значение для предотвращения аутоиммунных реакций. Однако ко-ингибирующие ИКТ также связаны с подавлением противоопухолевого иммунного ответа при злокачественных новообразованиях. В настоящее время разрабатываются и внедряются в клиническую практику препараты, нацеленные на ингибирование этих ИКТ. Для лечения онкологических больных одобрены моноклональные антитела против белков PD-1, PD-L1 и CTLA-4, которые показали высокую эффективность при разных типах рака [1]. Сообщается, что при применении анти-PD-1/PD-L1 терапии у больных наблюдался стойкий и продолжительный ответ и увеличивалась длительность выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) при многих типах рака [2].

Однако для значительной группы больных эти препараты неэффективны. Кроме того, в ряде случаев отмечалось прогрессирование заболевания после их применения [3]. Одной из причин неэффективности лечения и прогрессирования опухолевого процесса является то, что подавление какой-либо одной ИКТ может приводить к повышению экспрессии других молекул ИКТ. Например, анти-PD-1/PD-L1 терапия приводит к повышению экспрессии ко-рецепторов TIGIT, TIM-3 и LAG-3 [4]. В частности, для пациентов с прогрессирующим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) после курса анти-PD-1 терапии отмечалось повышение экспрессии TIM-3 на опухоль-инфильтрирующих лимфоцитах. Подобный результат был получен в исследованиях на мышинных моделях аденокарциномы легкого [5].

Один из способов решения проблемы резистентности и прогрессирования опухоли при монотерапии ингибиторами ИКТ — одновременное подавление экспрессии нескольких мишеней. В настоящее время разрабатываются и проходят клинические испытания схемы лечения больных комбинациями ингибиторов ИКТ, некоторые из них одобрены к использованию в клинической практике [6].

Также в последнее время активно изучаются сигнальные пути, взаимодействующие с белками ИКТ и разрабатываются новые терапевтические подходы воздействия на ключевые молекулы этих путей в дополнение к существующим способам блокады контрольных точек.

PD-1/PD-L1 и TIM-3/Gal-9 как перспективные мишени терапии, основанной на комбинировании ингибиторов ИКТ

Как было сказано выше, одновременное ингибирование нескольких ИКТ является обоснованным терапевтическим подходом. Перспективные мишени такого подхода — ИКТ PD-1/PD-L1 и TIM-3/Gal-9. Необходимо отметить, что PD-1 и TIM-3 нередко одновременно экспрессируются на поверхности Т-клеток. В частности, при колоректальном раке (КРР), раке желудка (РЖ) и поздней стадии меланомы преобладающая фракция опухоль-инфильтрирующих CD8+ Т-лимфоцитов представлена лимфоцитами, экспрессирующими PD-1 и TIM-3. При всех этих типах рака было показано, что совместное подавление PD-1 и TIM-3 устраняет индуцированный опухолью эффект истощения Т-клеток и активирует их пролиферацию [7–9]. Кроме того, при комплексном анализе экспрессии рецепторов ИКТ на Т-клетках периферической крови и в опухолях разных типов рака было показано, что уровни экспрессии PD-1 и TIM-3 на опухоль-инфильтрирующих лимфоцитах были выше, чем на Т-клетках периферической крови. Таким образом, при введении ингибиторов PD-1 и TIM-3 путем системной инфузии, их воздействие на Т-клетки периферической крови не будет значимым. Следовательно, можно ожидать относительно низкий и контролируемый риск развития аутоиммунных реакций [10]. Было показано, что на опухолевых клетках могут совместно экспрессироваться лиганды PD-L1 и Gal-9. В частности, их совместная экспрессия была обнаружена при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы. Комбинация ингибиторов PD-L1 и Gal-9 значимо подавляла рост опухоли в экспериментах *in vivo*, по сравнению с ингибированием одного из лигандов [11].

В настоящее время проводятся клинические исследования по совместному применению ингибиторов иммунных контрольных точек PD-1/PD-L1 и TIM-3/Gal-9 (таблица).

Характеристика молекул иммунных контрольных точек PD-1, PD-L1, TIM-3 и Gal-9

Рецептор PD-1 (*CD279*) кодируется геном *PDCD1*, является ингибирующим рецептором, относится к семейству регуляторов Т-клеток CD28/CTLA-4. PD-1 экспрессируется субпопуляциями Т-клеток, В-клеток, естественными клетками-киллерами, некоторыми типами миелоидных клеток. Экспрессия этого рецептора активируется при взаимодействии антигена с Т-клеточным рецептором. Уровень экспрессии

Клинические исследования по одновременной блокаде ИКТ PD-1/PD-L1 и TIM-3/Gal-9
Clinical studies on simultaneous blockade of PD-1/PD-L1 and TIM-3/Gal-9 ICs

Клиническое исследование	Фаза	Схема лечения	Тип опухоли	Результат	Источник
NCT03680508	II	достарлимаб (TSR-042; анти-PD-1) + коболимаб (TSR-022; анти-TIM-3)	Метастатическая ГЦК (n=16)	Переносимость удовлетворительная с приемлемым профилем безопасности; полный ответ — у 1 пациента (6,25 %), частичный ответ — у 5 пациентов (31,25 %), стабилизация заболевания — у 3 пациентов (23 %), прогрессирование заболевания — у 4 пациентов (31 %); из 7 пациентов с исходно повышенным уровнем АФП у 4 (57 %) наблюдалось снижение уровня АФП более чем на 50 %; НЯ (нейтропения 4-й степени тяжести) — у 1 пациента (6,25 %)	[12]
NCT04139902	II	достарлимаб (TSR-042; анти-PD-1) + коболимаб (TSR-022; анти-TIM-3)	Меланома	Нет данных	[13]
NCT03708328	I	ломвастомиг (RO7121661; биспецифическое антитело анти-PD-1/ TIM-3)	Метастатические солидные опухоли	Нет данных	[14]
NCT04931654	I/II	AZD7789 (биспецифическое антитело анти-PD-1/ TIM-3)	НМРЛ	НЯ, возникшие во время лечения, наблюдались в 82 % случаев, в 23 % случаев ≥ 3 степени. Наиболее частым НЯ было повышение уровня креатинина в крови (18 %); Связанные с лечением НЯ наблюдались в 41 % случаев; наиболее распространенной была астения (8 %). Уменьшение целевых очагов наблюдалось у 8 пациентов. Стабилизация заболевания наблюдалась у 7 пациентов, прогрессирование наблюдалось у 11 пациентов, и 1 пациент не подлежал оценке	[15]
NCT04370704	I/II	ретифанлимаб (INCMGA00012; анти-PD-1) + INCAGN02385 (анти-LAG-3) + INCAGN02390 (анти-TIM-3) (триpletная схема)	Метастатические солидные опухоли (n=11)	Переносимость препаратов удовлетворительная с приемлемым профилем безопасности; НЯ: у 1 пациента (9 %) — миокардит и перикардиальный выпот, у 3 пациентов (27 %) — анемия; подтвержденный и стойкий частичный ответ — у 1 пациента (9 %)	[16]
NCT03961971	I	сабатолимаб (MBG453; анти-TIM-3) + спартализумаб (анти-PD-1)	Рецидивирующая мультиформная глиобластома	Нет данных	[17]
NCT03311412	I	Sym021 (анти-PD-1) + Sym022 (анти-LAG-3); Sym021 + (анти-PD-1) Sym023 (анти-TIM-3)	Метастатические солидные опухоли, лимфома (n = 17)	Удовлетворительная переносимость; частичный ответ — 2 (11,7 %); НЯ: повышение АЛТ — 1 (5,9 %), лимфопения — 1 (5,9 %), усталость — 1 (5,9 %), кашель — 1 (5,9 %), сыпь — 1 (5,9 %)	[18]
NCT03744468	I/II	BGB-A425 (анти-TIM-3) + тислелизумаб (анти-PD-1)	Метастатические солидные опухоли	Нет данных	[19]
NCT04641871	I	Sym021 (анти-PD-1) + Sym023 (анти-TIM-3); Sym021 + Sym023 + иринотекан	Метастатические солидные опухоли	Нет данных	[20]
NCT04785820	II	RO7121661 (биспецифическое антитело анти-PD-1/ TIM-3)	Плоскоклеточный рак пищевода	Нет данных	[21]

Клиническое исследование	Фаза	Схема лечения	Тип опухоли	Результат	Источник
NCT02817633	I	коболимаб (анти-TIM-3) + ниволумаб/ достарлимаб (анти-PD-1)	Солитарные опухоли (n = 62)	Приемлемая переносимость терапии; НЯ средней тяжести наблюдались в 12,7 % случаев (коболимаб + достарлимаб) тяжелые в 28,6 % (коболимаб + ниволумаб) и 9,0 % (коболимаб + достарлимаб)	[22]
NCT02608268	I/II	сабатололимаб (анти-TIM-3) + спартализумаб (анти-PD-1)	Прогрессирующие солидарные опухоли (n = 86)	Хорошая переносимость терапии; частичный ответ — 6 %; НЯ (утомляемость) — 15 %	[23]
NCT03752177	I	LY3415244, биспецифическое антитело анти-PD-1/TIM-3	Метастатические солидарные опухоли (n = 12)	Частичный ответ — 29,6 %; анафилактические реакции — 16,7 %; у всех пациентов появились антилекарственные антитела	[24]
NCT03099109	Ia/b	LY3321367 (анти-TIM-3) + LY300054 (анти-PD-L1)	Метастатические солидарные опухоли, резистентные к терапии (n = 28)	Частичный ответ — 4 %; стабилизация состояния — 42 %; инфильтрация CD8 в парных биоптатах увеличивалась примерно у половины пациентов; антилекарственные антитела были выявлены у 50–70 % пациентов, но не влияли на воздействие препарата	[25]
NCT02791334	I	LY3321367 (анти-TIM-3) + LY300054 (анти-PD-L1)	Опухоли с микросателлитной нестабильностью (n = 42)	Объективный ответ составил 45,0 % для пациентов без предшествовавшей анти-PD-1/PD-L1 терапии; 4,5 % — для пациентов с резистентностью к предшествовавшей анти-PD-1/PD-L1 терапии; в 7,1 % случаев наблюдались НЯ	[26]
NCT04666688	I/II	LYT-200 (анти-Gal-9) + тислелизумаб (анти-PD-1)	Местнораспространенные или метастатические солидарные опухоли	Нет данных	[27]

Примечание: ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома; НМРЛ — мелкоклеточный рак легкого; АФП — альфа-фетопротеин; НЯ — нежелательные явления

PD-1 зависит от представленности опухолевых специфических антигенов на поверхности опухолевых клеток. Гиперэкспрессия рецептора PD-1 приводит к инактивации Т-клеток и подавлению иммунного ответа. Лигандами рецептора являются PD-L1 и PD-L2 [28, 29].

Иммуноглобулины PD-L1 и PD-L2 кодируются генами CD274 и CD273 соответственно, и относятся к молекулам контроля иммунитета семейства B7. PD-L1 обнаруживается как на гемопоэтических клетках (Т-клетки, В-клетки, дендритные клетки и макрофаги), так и на эндотелиальных клетках, островковых клетках поджелудочной железы, кератиноцитах и плацентарных синцитиотрофобластах. PD-L2 преимущественно экспрессируется дендритными клетками, макрофагами и популяциями В-клеток. Также PD-L1 и PD-L2 экспрессируются опухолевыми клетками, обеспечивая ускользание опухолевой клетки от иммунного надзора [30].

Рецептор TIM-3 кодируется геном HAVCR2, является членом семейства иммунорегуляторных белков TIM, экспрессируется на CD4⁺ и CD8⁺ продуцирующих интерферон- γ Т-клетках, а также на многих других типах клеток, включая регуляторные Т-клетки, миелоидные клетки, естественные клетки-киллеры и тучные клетки. При раке гиперэкспрессия TIM-3 наблюдается на истощенных CD8⁺ Т-лимфоцитах [31]. Ли-

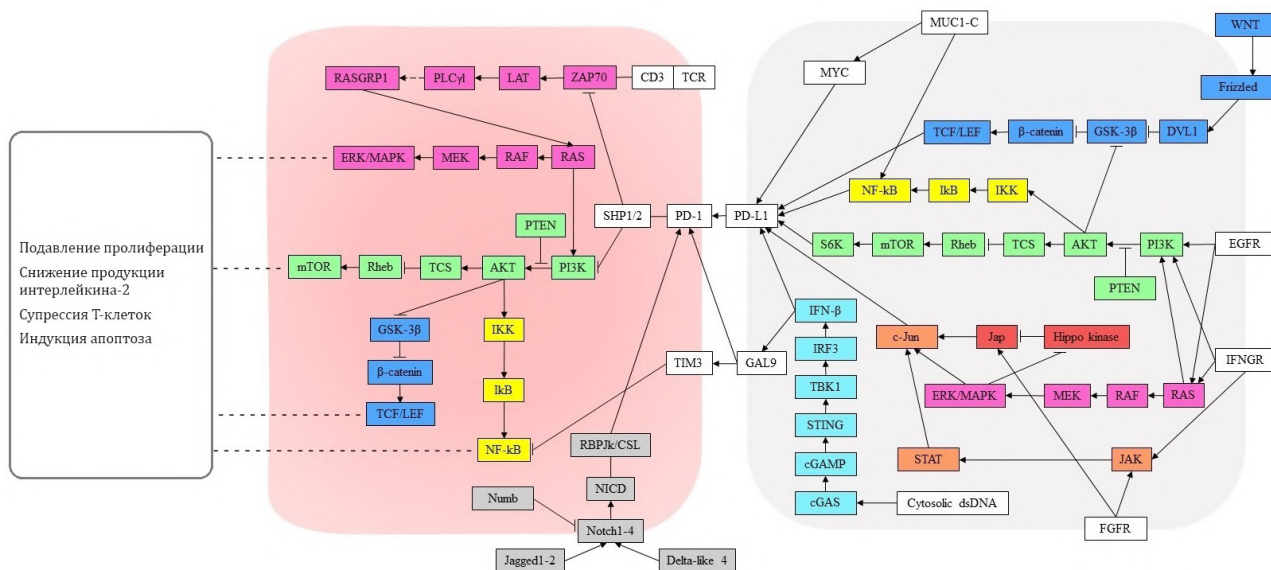
гандами рецептора являются галектин-9 (Gal-9), фосфатидилсерин (PtdSer), CEACAM1 и белок группы высокой подвижности B1 (HMGB1) [32].

Галектин-9 кодируется геном LGALS9, относится к членам семейства галектинов. Gal-9 представлен почти во всех тканях организма человека, но преимущественно экспрессируется Т- и В-лимфоцитами, макрофагами, а также опухолевыми клетками. Этот лиганд участвует в регуляции процессов роста и дифференцировки клеток, адгезии и апоптоза. Экспрессия Gal-9 связана с развитием опухолевого процесса и метастазированием. ИКТ TIM-3/Gal-9 является наиболее исследуемой терапевтической мишенью после PD-1/PD-L1 [33, 34].

В последнее время активно изучаются механизмы регуляции ИКТ и исследуются связанные с ними сигнальные пути. Воздействие на ключевые молекулы этих путей совместно с ингибированием контрольных точек может рассматриваться как новая стратегия иммунотерапии.

Ниже рассмотрены сигнальные пути, ассоциированные с молекулами ИКТ PD-1/PD-L1 и TIM-3/Gal-9. Проведена оценка потенциальных терапевтических подходов, основанных на одновременном воздействии на молекулы ИКТ и их сигнальные пути.

На рисунке представлены схемы сигнальных путей TIM-3 и PD-1 в Т-клетке, а также Gal-9 и PD-L1 в опухолевой клетке.



Схемы сигнальных путей, ассоциированных с рецепторами PD-1 и TIM-3 в Т-клетке (розовым цветом), и лигандами PD-L1 и Gal-9 в опухолевой клетке (серым цветом)
Diagrams of signaling pathways associated with PD-1 and TIM-3 receptors in a T-cell (pink), and PD-L1 and Gal-9 ligands in a tumor cell (gray)

Сигнальные пути, ассоциированные с рецепторами PD-1 и TIM-3

В настоящее время достаточно хорошо изучены ассоциированные с рецепторами сигнальные пути Notch, PI3K/AKT/mTOR, Ras/MEK/ERK, Wnt и NF-κB в Т-клетках.

Сигнальный путь Notch. Длительная активация пути Notch индуцирует экспрессию PD-1 на Т-клетках. Было показано, что внутриклеточный домен рецептора Notch (NICD) транслоцируется в ядро и взаимодействует с транскрипционным фактором RBPjk/CSL, что приводит к активации экспрессии гена *PDCD1* и может являться причиной истощения CD8⁺ Т-клеток. Ингибирование сигнального пути Notch при помощи ингибитора γ-секретазы (DAPT) приводило к подавлению экспрессии PD-1 [35, 36]. На животных моделях плоскоклеточной карциномы головы и шеи было показано, что при ингибировании Notch1 с использованием DAPT, помимо подавления экспрессии PD-1, снижалась экспрессия CTLA-4, TIM-3 и LAG-3 на CD8⁺ Т-клетках [37].

Сигнальные пути PI3K/AKT/mTOR и Ras/MEK/ERK. Регуляторная функция рецептора PD-1 обусловлена внутриклеточным доменом рецептора, содержащим ITSM мотив (мотив активации иммунорецептора на основе тирозина), который рекрутирует тирозинфосфатазы SHP-1 и SHP-2, что приводит к подавлению функции тирозинкиназ LCK и регуляторного белка ZAP70 и, как следствие, ингибированию сигнальных путей PI3K/AKT/mTOR и Ras/MEK/ERK [30, 38]. Сравнительно недавно

было показано, что в регуляторных Т-клетках, экспрессирующих TIM-3, наблюдается снижение доли фосфорилированных белков AKT, mTOR и S6, что свидетельствует в пользу того, что TIM-3 также ингибирует путь PI3K/AKT/mTOR [39].

Сигнальный путь Wnt/β-катенин. На образцах НМРЛ были исследованы опухоль-инфильтрирующие лимфоциты с повышенной экспрессией PD-1. Показано, что отличительной чертой Т-клеток с повышенной экспрессией PD-1 была пониженная экспрессия генов *WNT1*, *WNT10A* и *DKK3*, являющихся молекулами сигнального пути Wnt. Фармакологическое подавление серин/треониновой протеинкиназы GSK3β способствовало снижению уровня экспрессии PD-1 и, как следствие, активировало CD8⁺ цитотоксические Т-лимфоциты [40, 41].

Сигнальный путь NF-κB. Известно, что семейство транскрипционных факторов NF-κB играет важную роль в регуляции иммунного ответа. На нескольких модельных системах Т-клеток со стабильно высоким уровнем экспрессии TIM-3 продемонстрировано, что гиперэкспрессия TIM-3 способствует снижению активности транскрипционного фактора NF-κB. Предполагается, что TIM-3 вовлечен в процесс блокирования экспрессии цитокина ИЛ-2 [42, 43].

Таким образом, рецепторы PD-1 и TIM-3 блокируют процесс передачи сигналов, что способствует дисфункции опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов. Поиск подходов по активации этих путей является перспективным направлением современных исследований.

Сигнальные пути, ассоциированные с лигандами PD-L1 и Gal-9

В настоящее время достаточно хорошо изучены ассоциированные с лигандами сигнальные пути, включая: STING, JAK/STAT, PI3K/AKT, MAPK, NF-κB, Wnt, Hippo/YAP в опухолевых клетках.

Сигнальный путь cGAS/STING. Путь STING является одним из ключевых регуляторов врожденного иммунитета. На моделях мелкоклеточного рака легкого было показано, что в результате активации пути cGAS/STING/IRF3 увеличивается экспрессия PD-L1. Кроме того, активация этого пути приводит к усилению экспрессии хемокинов CXCL10 и CCL5 опухолевыми клетками. Эти хемокины индуцируют рекрутирование Т-клеток в опухоль. При лечении олапарибом и прексасертибом происходит активация данного пути, что подтверждено экспериментами *in vitro* и *in vivo* [44].

На линиях клеток разных типов рака также было показано, что активация сигнального пути cGAS-STING-IFNβ, помимо PD-L1 приводит к индукции Gal-9 *in vitro* и *in vivo*. Таким образом, с одной стороны, путь cGAS/STING способствует привлечению в опухоль CD8+ Т-лимфоцитов, а с другой, усиливает экспрессию лигандов ИКТ в клетках опухоли. В экспериментах *in vivo* при подавлении экспрессии Gal-9 или PD-L1 в сочетании с активацией пути STING наблюдали заметное снижение роста опухоли на модели мелкоклеточного рака легкого [45–47]. На мышиных моделях меланомы анти-PD-L1 терапия не была эффективна при ингибированном пути STING [48].

Таким образом, комбинацию агонистов STING с ингибиторами ИКТ можно рассматривать в качестве новой стратегии иммунотерапии рака.

Сигнальный путь JAK/STAT. Путь JAK/STAT является одним из ключевых путей, регулирующих многие клеточные процессы, часть из которых может быть инициирована цитокинами. На клеточных линиях меланомы показано, что сигнальный путь IFNγ-JAK1/JAK2-STAT1/STAT2/STAT3-IRF1 повышал экспрессию PD-L1 и PD-L2 [49]. При колоректальном раке активация PD-L1 была связана с сигнальным путем JAK/STAT3 [50]. Совместное ингибирование STAT1 и STAT3 полностью подавляло экспрессию PD-L1 в клетках трижды негативного рака молочной железы (PMЖ) [51]. В ходе анализа нуклеотидных последовательностей промоторных участков генов *CD274* и *CD273* выявлены потенциальные сайты связывания для факторов транскрипции STAT3 и MYC [52]. В экспериментах на клетках меланомы было показано, что совместное ингибирование STAT3 и c-Jun

приводило к снижению уровня экспрессии гена *CD274* [53].

Сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR и MAPK/ERK. В эксперименте *in vitro* на клеточных линиях глиомы было показано, что активация пути PI3K-AKT-mTOR-S6K1 может индуцировать экспрессию белка PD-L1 в опухолевых клетках [54]. На линиях клеток НМРЛ повышение уровня экспрессии PD-L1 наблюдали при активации сигнального пути MAPK/ERK [55]. В то же время в экспериментах на разных клеточных линиях меланомы ингибирование BRAF, MEK и PI3K оказывало неоднозначный эффект на уровень экспрессии PD-L1 [56].

Сигнальный путь NF-κB. Сигнальный путь NF-κB — основной регулятор воспаления и иммунного ответа. Также этот путь является одним из ключевых индукторов PD-L1 при разных типах рака. Факторы транскрипции NF-κB могут активировать экспрессию гена *CD274* как непосредственно связываясь с его промотором, так и опосредованно, через другие сигнальные пути [57, 58].

В качестве активатора PD-L1 может выступать муцин 1 (MUC1), гетеродимерный белок, связанный с NF-κB. В экспериментах на линиях клеток трижды негативного PMЖ было показано, что MUC1-C активирует ген *CD274* через путь MUC1-C → MYC → PD-L1 или путь MUC1-C → NF-κB p65 → PD-L1. Отмечено, что эти пути играют важную роль в регуляции экспрессии PD-L1 и могут взаимодействовать между собой [59]. Подобный результат был получен в исследованиях на клеточных линиях НМРЛ [60].

Сигнальный путь Wnt/β-катенин. Еще один механизм регуляции гена *CD274* связан с сигнальным путем Wnt/β-катенин. В работе Du и др. показано, что комплекс β-катенин/TCF/LEF связывается с промоторной областью гена *CD274* и является непосредственным индуктором PD-L1. На уровень экспрессии PD-L1 также оказывают влияние Wnt, EGFR и AKT [61, 62].

Сигнальный путь Hippo/YAP. Сигнальный путь Hippo/YAP играет ключевую роль в процессах пролиферации клеток и способствует прогрессированию многих заболеваний, включая злокачественные новообразования [63]. В экспериментах на клеточных линиях НМРЛ и плоскоклеточного рака легкого было показано, что YAP (yes-associated protein), компонент сигнального пути Hippo/YAP, может являться активатором PD-L1 и увеличивать уровень экспрессии белка PD-L1 в клетках опухоли [64, 65].

В большинстве случаев компоненты описанных сигнальных путей индуцируют экспрессию генов, кодирующих PD-L1 и Gal-9 в опухолевых клетках.

Большинство опубликованных работ описывают пути, ассоциированные с PD-L1. О сигнальных путях, связанных также и с Gal-9 сведений пока немного. Тем не менее этот лиганд — одна из наиболее предпочтительных терапевтических мишеней для совместного с PD-1/PD-L1 ингибирования. Показано, что Gal-9 непосредственно взаимодействует с рецептором PD-1. В персистирующих PD-1+ ТИМ-3+ Т-клетках Gal-9 связывается с PD-1, образуя комплекс ТИМ-3/Gal-9/PD-1 [66]. Также была обнаружена корреляция уровней экспрессии PD-L1 и Gal-9 на опухолевых клетках [67]. Дальнейшее изучение механизмов регуляции PD-1/PD-L1 и ТИМ-3/Gal-9 может дополнить существующие сведения об их взаимодействии и определить наиболее эффективные схемы терапии.

Заключение

В данной статье рассмотрены взаимодействия между молекулами ИКТ PD-1/PD-L1 и ТИМ-3/Gal-9 при разных типах рака и связанные с этими молекулами сигнальные пути. Лиганды PD-L1 и Gal-9 связываются со своими рецепторами PD-1 и ТИМ-3 на поверхности иммунных клеток, что ведет к снижению активности сигнальных путей в опухоль-инфильтрирующих Т-лимфоцитах, способствуя их дисфункции, и, следовательно, подавлению противоопухолевого иммунитета.

С целью повышения эффективности иммунотерапии активно разрабатываются новые подходы, основанные на совместном подавлении нескольких молекул ИКТ. Перспективными мишенями таких подходов являются белки PD-1, PD-L1, ТИМ-3 и Gal-9. В настоящее время проводятся клинические исследования I/II фазы по совместному ингибированию этих белков. Исследования показали приемлемый профиль безопасности, хорошую переносимость терапии, а также ее эффективность.

Кроме того, в доклинических экспериментах высокую эффективность продемонстрировал подход, основанный на совместном воздействии на белки ИКТ и ассоциированные с ними сигнальные пути. Предложенная стратегия имеет значительный потенциал для применения в клинической практике.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова».

Financing

The study was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for Federal State Budgetary Scientific Institution Research Centre of Medical Genetics.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей 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 the authors made a significant contribution to the search and analytical study and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and agreed to assume responsibility for the integrity of all parts of the article. All the authors have approved the final version of the article to be published, 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. Wojtkiewicz M.Z., Rek M.M., Karpowicz K., et al. Inhibitors of immune checkpoints—PD-1, PD-L1, CTLA-4—new opportunities for cancer patients and a new challenge for internists and general practitioners. *Cancer Metastasis Rev.* 2021; 40: 949-982.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10555-021-09976-0>. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10555-021-09976-0>.
2. Sun L., Zhang L., Yu J., et al. Clinical efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 inhibitors for the treatment of advanced or metastatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 2083.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58674-4>. URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-58674-4>.
3. Abbas W., Rao R.R., Popli S. Hyperprogression after immunotherapy. *South Asian J Cancer.* 2019; 08(04): 244-246.-DOI: https://doi.org/10.4103/sajc.sajc_389_18. URL: https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.4103/sajc.sajc_389_18.
4. Zhao L., Hu J., Hu D., et al. Hyperprogression, a challenge of PD-1/PD-L1 inhibitors treatments: potential mechanisms and coping strategies. *Biomed Pharmacother.* 2022; 150: 112949.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112949>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332222003389?via%3Dihub>.
5. Koyama S., Akbay E.A., Li Y.Y., et al. Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune checkpoints. *Nat Commun.* 2016; 7(1): 10501.-DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms10501>. URL: <https://www.nature.com/articles/ncomms10501>.
6. Walsh R.J., Sundar R., Lim J.S.J. Immune checkpoint inhibitor combinations—current and emerging strategies. *Br J Cancer.* 2023; 128(8): 1415-1417.-DOI: <https://doi.org/1038/s41416-023-02181-6>. URL: <https://www.nature.com/articles/s41416-023-02181-6>.
7. Liu J., Zhang S., Hu Y., et al. Targeting PD-1 and Tim-3 pathways to reverse CD8 T-cell exhaustion and enhance ex vivo T-cell responses to autologous dendritic/tumor vaccines. *J Immunother.* 2016; 39(4): 171-180.-DOI: <https://doi.org/10.1089/jim.2015.0018>.

- org/10.1097/CJ.000000000000122. URL: https://journals.lww.com/immunotherapy-journal/fulltext/2016/05000/targeting_pd_1_and_tim_3_pathways_to_reverse_cd8.3.aspx.
8. Fourcade J., Sun Z., Benallaoua M., et al. Upregulation of Tim-3 and PD-1 expression is associated with tumor antigen-specific CD8+ T cell dysfunction in melanoma patients. *J Exp Med*. 2010; 207(10): 2175-2186.-DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20100637>. URL: <https://rupress.org/jem/article/207/10/2175/40768/Upregulation-of-Tim-3-and-PD-1-expression-is>.
 9. Lu X., Yang L., Yao D., et al. Tumor antigen-specific CD8+ T cells are negatively regulated by PD-1 and Tim-3 in human gastric cancer. *Cell Immunol*. 2017; 313: 43-51.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2017.01.001>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0008874917300011?via%3Dihub>.
 10. Li X., Wang R., Fan P., et al. A comprehensive analysis of key immune checkpoint receptors on tumor-infiltrating t cells from multiple types of cancer. *Front Oncol*. 2019; 9.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01066>. URL: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2019.01066/full>.
 11. Li E., Xu J., Chen Q., et al. Galectin-9 and PD-L1 antibody blockade combination therapy inhibits tumour progression in pancreatic cancer. *Immunotherapy*. 2023; 15(3): 135-147.-DOI: <https://doi.org/10.2217/imt-2021-0075>. URL: https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/imt-2021-0075?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&.
 12. Acoba J.D., Rho Y., Fukaya E. Phase II study of cobolimab in combination with dostarlimab for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2023; 41(4 suppl): 580-580.-DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.4_suppl.580. URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.580?role=tab.
 13. Kelly Z., Najjar Y., Zarour H., et al. Randomized phase II neoadjuvant study: PD-1 inhibitor TSR-042 vs. combination PD-1 inhibitor TSR-042 and Tim-3 inhibitor TSR022 in borderline resectable stage III or oligometastatic stage IV melanoma. *J Immunother Cancer*. 2019; 7(1 suppl): 282.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0763-1>. URL: <https://jitc.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40425-019-0763-1>.
 14. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier: NCT03708328. Hoffmann-La Roche. A Phase 1 Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Anti-Tumor Activity of RO7121661, a PD-1/TIM-3 Bispecific Antibody, in Patients with Advanced and/or Metastatic Solid Tumors. 2024. (22 Mar 2024). URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03708328>.
 15. Besse B., Italiano A., Cousin S., et al. Safety and preliminary efficacy of AZD7789, a bispecific antibody targeting PD-1 and TIM-3, in patients (pts) with stage IIIB-IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) with previous anti-PD-(L)1 therapy. *Ann Oncol*. 2023; 34: S755.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.2347>. URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753423031848>.
 16. Hamid O., Gutierrez M., Mehmi I., et al. A phase 1/2 study of retifanlimab (INCMGA00012, Anti-PD-1), INCAGN02385 (Anti-LAG-3), and INCAGN02390 (Anti-TIM-3) combination therapy in patients (Pts) with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*. 2023; 41(16 suppl): 2599-2599.-DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.16_suppl.2599. URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.2599.
 17. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier: NCT03961971. Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. A phase I trial of anti-Tim-3 in combination with anti-PD-1 and SRS in recurrent GBM. 2024 (22 Mar 2024). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03961971>.
 18. Lakhani N., Spreafico A., Tolcher A.W., et al. A phase I studies of Sym021, an anti-PD-1 antibody, alone and in combination with Sym022 (anti-LAG-3) or Sym023 (anti-TIM-3). *Ann Oncol*. 2020; 31: S704.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1139>. URL: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)41135-4/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)41135-4/fulltext).
 19. Desai J., Meniawy T., Beagle B., et al. Bgb-A425, an investigational anti-TIM-3 monoclonal antibody, in combination with tislelizumab, an anti-PD-1 monoclonal antibody, in patients with advanced solid tumors: A phase I/II trial in progress. *J Clin Oncol*. 2020; 38(15 suppl): TPS3146-TPS3146.
 20. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier: NCT04641871. Symphogen A/S. A Phase Ib Trial of Sym021 in combination with either Sym022 or Sym023 or Sym023 and irinotecan in patients with recurrent advanced selected solid tumor malignancies. 2024. (22 Mar 2024). URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04641871>.
 21. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier: NCT04785820. Hoffmann-La Roche. A Phase II Study of Lomvastomig 121661) and Tobemstomig (RO7247669) Compared With Nivolumab in Participants With Advanced or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. 2024. (22 Mar 2024) URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04785820>.
 22. Falchook G.S., Ribas A., Davar D., et al. Phase 1 trial of TIM-3 inhibitor cobolimab monotherapy and in combination with PD-1 inhibitors nivolumab or dostarlimab (AMBER). *J Clin Oncol*. 2022; 40(16 suppl): 2504-2504.-DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16_suppl.2504. URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.2504.
 23. Curigliano G., Gelderblom H., Mach N., et al. Phase I/Ib clinical trial of sabatolimab, an anti-TIM-3 antibody, alone and in combination with spartalizumab, an anti-PD-1 antibody, in advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2021; 27(13): 3620-3629.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4746>. URL: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/27/13/3620/671520/Phase-I-Ib-Clinical-Trial-of-Sabatolimab-an-Anti>.
 24. Hellmann M.D., Bivi N., Calderon B., et al. Safety and immunogenicity of LY3415244, a bispecific antibody against TIM-3 and PD-L1, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2021; 27(10): 2773-2781.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-3716>. URL: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/27/10/2773/665643/Safety-and-Immunogenicity-of-LY3415244-a>.
 25. Harding J.J., Moreno V., Bang Y.J., et al. Blocking TIM-3 in treatment-refractory advanced solid tumors: A phase Ia/b study of LY3321367 with or without an Anti-PD-L1 antibody. *Clin Cancer Res*. 2021; 27(8): 2168-2178.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4405>. URL: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/27/8/2168/672067/Blocking-TIM-3-in-Treatment-refractory-Advanced>.
 26. Hollebecque A., Chung H.C., Miguel M.J.D., et al. Safety and Antitumor Activity of a-PD-L1 Antibody as Monotherapy or in Combination with-TIM-3 Antibody in Patients with Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Tumors. *Clin Cancer Res*. 2021; 27(23): 6393-6404.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0261>. URL: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/27/23/6393/675031/Safety-and-Antitumor-Activity-of-PD-L1-Antibody-as>.
 27. Filipovic A., Wainber Z., Wang J., et al. Phase ½ study of an anti-galectin-9 antibody, LYT-200, in patients with metastatic solid tumors. *J Immunother Cancer*. 2021; 9: A512-A512.-DOI: <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-SITC2021.482>. URL: <https://jitc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jitc-2021-SITC2021.482>.

28. Sharpe A.H., Pauken K.E. The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway. *Nat Rev Immunol.* 2018; 18(3): 153-167.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nri.2017.108>. URL: <https://www.nature.com/articles/nri.2017.108>.
29. Parry R.V., Chemnitz J.M., Frauwirth K.A., et al. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. *Mol Cell Biol.* 2005; 25(21): 9543-9553.-DOI: <https://doi.org/10.1128/MCB.25.21.9543-9553.2005>. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1128/MCB.25.21.9543-9553.2005>.
30. Bardhan K., Anagnostou T., Boussiotis V.A. The PD1: PD-L1/2 pathway from discovery to clinical implementation. *Front Immunol.* 2016; 7.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00550>. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2016.00550/full>.
31. Acharya N., Sabatos-Peyton C., Anderson A.C. Tim-3 finds its place in the cancer immunotherapy landscape. *J Immunother Cancer.* 2020; 8(1): e000911.-DOI: <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000911>. URL: <https://jitc.bmj.com/lookup/lookup?view=long&pmid=32601081>.
32. Wolf Y., Anderson A.C., Kuchroo V.K. TIM3 comes of age as an inhibitory receptor. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(3): 173-185.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0224-6>. URL: <https://www.nature.com/articles/s41577-019-0224-6>.
33. Chou F.-C., Chen H.-Y., Kuo C.-C., Sytwu H.-K. Role of galectins in tumors and in clinical immunotherapy. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(2): 430.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19020430>. URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/2/430>.
34. Lv Y., Ma X., Ma Y., et al. A new emerging target in cancer immunotherapy: Galectin-9 (LGALS9). *Genes Dis.* 2023; 10(6): 2366-2382.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.05.020>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352304222001556>.
35. Mathieu M., Cotta-Grand N., Daudelin J., et al. Notch signaling regulates PD-1 expression during CD8 + T-cell activation. *Immunol Cell Biol.* 2013;91(1):82-88.-DOI: <https://doi.org/10.1038/icb.2012.53>. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/icb.2012.53>.
36. Yu W., Wang Y., Guo P. Notch signaling pathway dampens tumor-infiltrating CD8+ T cells activity in patients with colorectal carcinoma. *Biomed Pharmacother.* 2018; 97: 535-542.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.10.143>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332217345808?via%3Dihub>.
37. Mao L., Zhao Z., Yu G., et al. γ -Secretase inhibitor reduces immunosuppressive cells and enhances tumour immunity in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2018; 142(5): 999-1009.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.31115>. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.31115>.
38. Salmaninejad A., Valilou S.F., Shabgah A.G., et al. PD-1/PD-L1 pathway: Basic biology and role in cancer immunotherapy. *J Cell Physiol.* 2019; 234(10): 16824-16837.-DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.28358>. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcp.28358>.
39. Banerjee H., Nieves-Rosado H., Kulkarni A., et al. Expression of Tim-3 drives phenotypic and functional changes in Treg cells in secondary lymphoid organs and the tumor microenvironment. *Cell Rep.* 2021; 36(11): 109699.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109699>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124721011463?via%3Dihub>.
40. Lipp J.J., Wang L., Yang H., et al. Functional and molecular characterization of PD1 + tumor-infiltrating lymphocytes from lung cancer patients. *Oncimmunology.* 2022; 11(1).-DOI: <https://doi.org/10.1080/2162402X.2021.2019466>. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/2162402X.2021.2019466>.
41. Taylor A., Harker J.A., Chanthong K., et al. Glycogen synthase kinase 3 inactivation drives T-bet-mediated downregulation of co-receptor PD-1 to enhance CD8+ cytolytic T cell responses. *Immunity.* 2016; 44(2): 274-286.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.01.018>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S107476131630005X?via%3Dihub>.
42. Tomkowicz B., Walsh E., Cotty A., et al. TIM-3 Suppresses anti-CD3/CD28-induced TCR activation and IL-2 expression through the NFAT signaling pathway. *PLoS One.* 2015; 10(10): e0140694.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140694>. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0140694>.
43. Lee M.J., Woo M.-Y., Chwae Y.-J., et al. Down-regulation of interleukin-2 production by CD4+ T cells expressing TIM-3 through suppression of NFAT dephosphorylation and AP-1 transcription. *Immunobiology.* 2012; 217(10): 986-995.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2012.01.012>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0171298512000162?via%3Dihub>.
44. Sen T., Rodriguez B.L., Chen L., et al. Targeting DNA damage response promotes antitumor immunity through STING-mediated T-cell activation in small cell lung cancer. *Cancer Discov.* 2019; 9(5): 646-661.-DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-1020>. URL: <https://aacrjournals.org/cancerdiscovery/article/9/5/646/42069/Targeting-DNA-Damage-Response-Promotes-Antitumor>.
45. Fu J., Kanne D.B., Leong M., et al. STING agonist formulated cancer vaccines can cure established tumors resistant to PD-1 blockade. *Sci Transl Med.* 2015; 7(283).-DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa4306>. URL: https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.aaa4306?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed.
46. Hu M., Zhou M., Bao X., et al. ATM inhibition enhances cancer immunotherapy by promoting mtDNA leakage and cGAS/STING activation. *J Clin Invest.* 2021; 131(3).-DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI139333>. URL: <https://www.jci.org/articles/view/139333>.
47. Zheng S., Song J., Linghu D., et al. Galectin-9 blockade synergizes with ATM inhibition to induce potent anti-tumor immunity. *Int J Biol Sci.* 2023; 19(3): 981-993.-DOI: <https://doi.org/10.7150/ijbs.79852>. URL: <https://www.ijbs.com/v19p0981.htm>.
48. Wang H., Hu S., Chen X., et al. cGAS is essential for the antitumor effect of immune checkpoint blockade. *Proc Natl Acad Sci.* 2017; 114: 1637-1642.-DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1621363114>. URL: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1621363114>.
49. Garcia-Diaz A., Shin D.S., Moreno B.H., et al. Interferon receptor signaling pathways regulating PD-L1 and PD-L2 expression. *Cell Rep.* 2017; 19(6): 1189-1201.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.04.031>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124717305259?via%3Dihub>.
50. Li P., Huang T., Zou Q., et al. FGFR2 promotes expression of PD-L1 in colorectal cancer via the JAK/STAT3 signaling pathway. *J Immunol.* 2019; 202(10): 3065-3075.-DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1801199>. URL: <https://journals.aai.org/jimmunol/article/202/10/3065/845/FGFR2-Promotes-Expression-of-PD-L1-in-Colorectal>.
51. Sasidharan Nair V., Toor S.M., Ali B.R., Elkord E. Dual inhibition of STAT1 and STAT3 activation downregulates expression of PD-L1 in human breast cancer cells. *Expert Opin Ther Targets.* 2018; 22(6): 547-557.-DOI: <https://doi.org/10.1080/14728222.2018.1471137>. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14728222.2018.1471137>.

52. Atsaves V., Tsesmetzis N., Chioureas D., et al. PD-L1 is commonly expressed and transcriptionally regulated by STAT3 and MYC in ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma. *Leukemia*. 2017; 31(7): 1633-1637.-DOI: <https://doi.org/10.1038/leu.2017.103>. URL: <https://www.nature.com/articles/leu2017103>.
53. Jiang X., Zhou J., Giobbie-Hurder A., et al. The activation of MAPK in melanoma cells resistant to BRAF inhibition promotes PD-L1 expression that is reversible by MEK and PI3K inhibition. *Clin Cancer Res*. 2013; 19(3): 598-609.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2731>. URL: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/19/3/598/208668/The-Activation-of-MAPK-in-Melanoma-Cells-Resistant>.
54. Parsa A.T., Waldron J.S., Panner A., et al. Loss of tumor suppressor PTEN function increases B7-H1 expression and immunoresistance in glioma. *Nat Med*. 2007; 13(1): 84-88.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nm1517>. URL: <https://www.nature.com/articles/nm1517>.
55. Chen N., Fang W., Zhan J., et al. Upregulation of PD-L1 by EGFR activation mediates the immune escape in EGFR-driven NSCLC: implication for optional immune targeted therapy for NSCLC patients with EGFR mutation. *J Thorac Oncol*. 2015; 10(6): 910-923.-DOI: <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000500>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556086415330422?via%3Dihub>.
56. Atefi M., Avramis E., Lassen A., et al. Effects of MAPK and PI3K pathways on PD-L1 expression in melanoma. *Clin Cancer Res*. 2014; 20(13): 3446-3457.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-2797>. URL: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/20/13/3446/78466/Effects-of-MAPK-and-PI3K-Pathways-on-PD-L1>.
57. Antonangeli F., Natalini A., Garassino M.C., et al. Regulation of PD-L1 expression by NF- κ B in cancer. *Front Immunol*. 2020; 11.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.584626>. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.584626/full>.
58. Gowrishankar K., Gunatilake D., Gallagher S.J., et al. Inducible but not constitutive expression of PD-L1 in human melanoma cells is dependent on activation of NF- κ B. *PLoS One*. 2015; 10(4): e0123410.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123410>. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0123410>.
59. Maeda T., Hiraki M., Jin C., et al. MUC1-C induces PD-L1 and immune evasion in triple-negative breast cancer. *Cancer Res*. 2018; 78(1): 205-215.-DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-1636>. URL: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/78/1/205/625019/MUC1-C-Induces-PD-L1-and-Immune-Evasion-in-Triple>.
60. Bouillez A., Rajabi H., Jin C., et al. MUC1-C integrates PD-L1 induction with repression of immune effectors in non-small-cell lung cancer. *Oncogene*. 2017; 36(28): 4037-4046.-DOI: <https://doi.org/10.1038/onc.2017.47>. URL: <https://www.nature.com/articles/onc201747>.
61. Du L., Lee J.-H., Jiang H., et al. β -Catenin induces transcriptional expression of PD-L1 to promote glioblastoma immune evasion. *J Exp Med*. 2020; 217(11).-DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20191115>. URL: <https://rupress.org/jem/article/217/11/e20191115/152055/Catenin-induces-transcriptional-expression-of-PD>.
62. Castagnoli L., Cancila V., Cordoba-Romero S.L., et al. WNT signaling modulates PD-L1 expression in the stem cell compartment of triple-negative breast cancer. *Oncogene*. 2019; 38(21): 4047-4060.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41388-019-0700-2>. URL: <https://www.nature.com/articles/s41388-019-0700-2>.
63. Han Y. Analysis of the role of the Hippo pathway in cancer. *J Transl Med*. 2019; 17: 116. -DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1869-4>. URL: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-019-1869-4>.
64. Hsu P.-C., Jablons D.M., Yang C.-T., You L. Epidermal growth factor receptor (EGFR) pathway, yes-associated protein (YAP) and the regulation of programmed death-ligand 1 (PD-L1) in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Mol Sci*. 2019; 20(15): 3821.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20153821>. URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/15/3821>.
65. Lu M., Wang K., Ji W., et al. FGFR1 promotes tumor immune evasion via YAP-mediated PD-L1 expression upregulation in lung squamous cell carcinoma. *Cell Immunol*. 2022; 379: 104577.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2022.104577>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0008874922001022?via%3Dihub>.
66. Yang R., Sun L., Li C.-F., et al. Galectin-9 interacts with PD-1 and TIM-3 to regulate T cell death and is a target for cancer immunotherapy. *Nat Commun*. 2021; 12(1): 832.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21099-2>. URL: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-21099-2>.
67. Ju M.-H., Byun K.-D., Park E.-H., et al. Association of galectin 9 expression with immune cell infiltration, programmed cell death ligand-1 expression, and patient's clinical outcome in triple-negative breast cancer. *Biomedicines*. 2021; 9(10): 1383.-DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9101383>. URL: <https://www.mdpi.com/2227-9059/9/10/1383>.

Поступила в редакцию / Received / 13.10.2023
 Прошла рецензирование / Reviewed / 18.12.2023
 Принята к печати / Accepted for publication / 21.12.2023

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Фатима Магомедовна Кипкеева / Fatima M. Kipkeeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4778-9726>, SPIN-code: 5902-4070.

Данзан Жаргалович Мансорунов / Danzan Z. Mansorunov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1561-2504>, SPIN-code: 4335-9680.

Татьяна Александровна Музаффарова / Tatiana A. Muzaffarova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2345-2056>, SPIN-code: 4657-2770.

Наталья Владимировна Апанович / Natalia V. Apanovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9221-115X>, SPIN-code: 1951-0616.

Максим Петрович Никулин / Maksim P. Nikulin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9608-4696>, SPIN-code: 9455-5566.

Андрей Анатольевич Алимов / Andrey A. Alimov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8495-7728>, SPIN-code: 1289-6931.





© А.И. Арсеньев^{1,2}, К.Э. Гагуа², С.Н. Новиков¹, А.А. Барчук¹, А.О. Неведов³,
Е.А. Арсеньев¹, С.А. Тарков¹, Ю.С. Мельник¹, Р.В. Новиков^{1,2}, А.Ю. Зозуля¹, Ф.Е. Антипов¹,
Н.Д. Ильин¹, Н.Ю. Аристидов^{1,2}

Возможности использования брахитерапии при лечении немелкоклеточного рака легкого

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

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

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Andrey I. Arseniev^{1,2}, Ketevan E. Gagua², Sergey N. Novikov¹, Anton A. Barchuk¹,
Andrey O. Nefedov³, Evgeny A. Arseniev¹, Sergey A. Tarkov¹, Yulia S. Melnik¹, Roman V. Novikov^{1,2},
Anton Yu. Zozulya¹, Philip E. Antipov¹, Nikolaj D. Ilyin¹, Nikolay Yu. Aristidov^{1,2}

Brachytherapy in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer

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

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

³Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, the Russian Federation

Литературный обзор посвящен анализу возможности, эффективности и безопасности использования брахитерапии при немелкоклеточном раке легкого. Обращает внимание небольшое количество публикаций, посвящающих эту тему. Показано, что метод может быть реализован с разными изотопами и вариантами мощности дозы излучения от сверхнизкой до высокой. В торакальной онкологии могут осуществляться три основных подхода к проведению брахитерапии: интраоперационный, внутритканевой и внутрипросветный. Рядом клинических испытаний, проспективных рандомизированных исследований и мета-анализов доказано, что брахитерапия приводит к существенному увеличению показателей объективного ответа, локального контроля, выживаемости как при локализованных, так и при местнораспространенных и генерализованных процессах с допустимыми побочными эффектами. Акцентировано внимание на возможностях использования внутрипросветной эндобронхиальной брахитерапии при центральном раке легкого с поражением крупных бронхов и трахеи как в рамках радикального, так паллиативного и симптоматического лечения. Показано, что предпочтительней выполнять ее на аппаратах с источником высокой мощности дозы излучения для сокращения срока сеансов и уменьшения тягостных ощущений у больных. Метод является разумной опцией при исчерпанных возможностях дистанционного облучения и химиотерапии. Целесообразность проведения эндобронхиальной брахитерапии рекомендуется определять индивидуально. Собственные данные свидетельствуют, что медиана выживаемости в группе эндобронхиальной брахитерапии достигала 19 месяцев против 8 месяцев в группе без нее, 1-летняя общая выживаемость — 68 % против 33 %, 2-летняя — 37 % против 8 %. Одним из показаний к

The literature review is dedicated to analysing the feasibility, efficacy and safety of using brachytherapy in non-small cell lung cancer. A small number of publications highlighting this issue attract attention. It is shown that the method can be implemented with different isotopes and radiation dose rate options from ultra-low to high. There are three main approaches to brachytherapy in thoracic oncology: intraoperative, interstitial and intraluminal. A number of clinical trials, prospective randomised trials and meta-analyses have shown that brachytherapy significantly increases objective response, local control and survival rates in both localised and widespread disease, with acceptable side effects. The focus is on the possibilities of using intraluminal endobronchial brachytherapy in central lung cancer with lesions of the large bronchi and trachea as part of radical, palliative and symptomatic treatment. It has been shown that it is preferable to use equipment with a high dose rate source in order to shorten the duration of the sessions and reduce patient pain. It is a reasonable method when the options of radiotherapy and chemotherapy have been exhausted. It is recommended that the appropriateness of endobronchial brachytherapy be determined on an individual basis. The own data show that median survival in the endobronchial brachytherapy group was 19 months versus 8 months in the no brachytherapy group, 1-year overall survival was 68 % versus 33 %, and 2-year survival was 37 % versus 8 %. One of the indications for palliative use of the method is endobronchial obstruction, especially recurrent. It is recommended that new randomized controlled trials (RCTs) be conducted to evaluate the efficacy and safety of the method. Improvements in brachytherapy outcomes can be achieved through the use of modern high-tech equipment, improved planning systems, radiation dose

паллиативному использованию метода является эндобронхиальная обструкция, особенно рецидивная. Рекомендовано проведение новых исследований для оценки эффективности и безопасности метода. Улучшение результатов использования брахитерапии лежит на пути использования современной высокотехнологичной аппаратуры, совершенствования систем планирования, методик подведения доз облучения, режима фракционирования и оптимизации сочетания с системным лечением.

Ключевые слова: обзор; рак легкого; немелкоклеточный рак легкого; лучевая терапия; внутритканевая брахитерапия, эндобронхиальная брахитерапия

Для цитирования: Арсеньев А.И., Гагуа К.Э., Новиков С.Н., Барчук А.А., Нефедов А.О., Арсеньев Е.А., Тарков С.А., Мельник Ю.С., Новиков Р.В., Зозуля А.Ю., Антипов Ф.Е., Ильин Н.Д., Аристидов Н.Ю. Возможности использования брахитерапии при немелкоклеточном раке легкого. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(2): 212-223.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-212-223

✉ Контакты: Андрей Иванович Арсеньев, andrey.arseniev@mail.ru

Цель — провести анализ данных литературы в отношении возможности, эффективности и безопасности использования внутритканевой и эндобронхиальной брахитерапии при раке легкого.

Материалы и методы

Произведен поиск литературы в марте-ноябре 2023 г. с использованием медицинских баз данных: PUBMED / Cochrane Library / Medline / EMBASE / Web of Science / Global Health / Scopus / РИНЦ / Cyber Leninka, а также базы данных клинических исследований Национальной медицинской библиотеки (NLM) ClinicalTrials.gov и реестра клинических испытаний США ICH GCP. Поиск по неиндексированным журналам проводился вручную. Включение публикаций осуществлялось исходя из следующих критериев: рандомизированные и когортные исследования, систематические обзоры и мета-анализы. Применялся традиционный метод GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) для определения значимости и обобщения в формате PICO (пациент, вмешательство, сравнение и результат — Patient, Intervention, Comparator, and Outcome). Обращает внимание небольшое количество публикаций, освещающих эту тему в последние годы.

Введение

В общей структуре онкологической заболеваемости в мире в 2022 г. рак лёгких (РЛ) находится на втором месте — 2,21 млн больных, занимая в структуре смертности 1 место (1,8 млн случаев). В России РЛ также находится на 2 месте в целом (9,8 %; n = 54375) и на 1 (16,5 %) среди злокачественных опухолей

calculation methods, fractionation mode and optimization of combination with systemic treatment.

Keywords: review; lung cancer; non-small cell lung cancer; radiation therapy; intracranial brachytherapy; endobronchial brachytherapy

For Citation: Andrey I. Arseniev, Ketevan E. Gagua, Sergey N. Novikov, Anton A. Barchuk, Andrey O. Nefedov, Evgeny A. Arseniev, Sergey A. Tarkov, Yulia S. Melnik, Roman V. Novikov, Anton Yu. Zozulya, Philip E. Antipov, Nikolaj D. Ilyin, Nikolay Y. Aristidov. Brachytherapy in the treatment of non-small cell lung cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(2): 212-223. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-212-223

у мужчин. 5-летняя выживаемость при РЛ во всех странах не превышает 15–20 %. У 70–75 % больных диагностируется центральная клиничко-анатомическая форма заболевания, а в морфологической структуре лидирует немелкоклеточный рак лёгкого (НМРЛ) — до 80 % случаев. Более 2/3 заболевших начинают специализированное лечение, имея симптоматические местнораспространённые, либо генерализованные формы РЛ [1, 2].

Лучевая терапия (ЛТ) — неотъемлемая и важная составляющая в лечении РЛ. Её эволюция прошла путь от простого двухмерного облучения к использованию новых технологий модулированной по интенсивности, объёмно модулированной, контролируемой по изображениям, высокодозной стереотаксической радиотерапии и радиохирургии, протонного облучения и брахитерапии. ЛТ следует применять на разных этапах заболевания у 65–75 % пациентов. Исследования последних лет демонстрируют впечатляющее улучшение непосредственных и отдалённых результатов лечения РЛ при сочетании высокотехнологичной современной ЛТ с химиотерапией (ХТ) и иммунотерапией (ИТ) [2, 3].

Как мировые стандарты, так и существующие в России клинические рекомендации, при местнораспространённом НМРЛ основными методами лечения определяют консервативные, прежде всего химиолучевую терапию (ХЛТ) с суммарной очаговой дозой (СОД) 60–70 Гр при разовой очаговой дозе (РОД) 1,8–2,0 Гр за 30–35 фракций (F) в течение 5–6 нед. Есть данные исследований и мета-анализов о высокой эффективности коротких курсов паллиативной ЛТ (например, 10 Гр/1F; 16–17 Гр/ 2F/ РОД = 8–8,5 Гр; 36 Гр/ 12F/ РОД = 3 Гр; 66 Гр/ 24F/ РОД = 2,75 Гр; 52,5 Гр/ 15F/ РОД = 3,5 Гр), которые следует тщательно планировать, соблю-

дая ограничения на органы риска. Области активных исследований остаются интенсификация дозы за фракцию, адаптивная ЛТ с коррекцией лучевых планов в ходе лечения, изотоксическое облучение и использование дополнительного облучения первичной опухоли после окончания ХЛТ [2, 3].

Брахитерапия (от греческого brachy — короткий, синонимы — контактное облучение, внутрисполостная / внутрисветовая / внутритканевая ЛТ / эндокюритерапия) — это лечение злокачественных опухолей с применением радиоактивных источников, расположенных непосредственно рядом или внутри мишени. Метод обеспечивает доставку высокой дозы облучения к мишени, не повреждая окружающие нормальные ткани [3, 4].

Впервые брахитерапия (БТ) была использована R. Werner в 1910 г. в клинике университета г. Гейдельберг (гамма-аппарат с источником радия). В том же году американские ученые Д. Пасто и П. Дегрэ разработали доставку ^{226}Ra к предстательной железе через уретру. Первые эндобронхиальная имплантация капсул радия (Ra) была выполнена в 1922 г. S. Yankauer. Одним из первых при РЛ начал использовать БТ в 1933 г. американский хирург и радиолог Эвартс Грэм (E.A. Graham), известный первой успешной операцией при этом заболевании (пневмонэктомия). Он произвел интерстициальное облучение у 7 больных с рецидивами опухоли в бронхах имплантацией ^{222}Ra . Первый эндостат для осуществления ручного последовательного введения источников излучения (простая загрузка — simple afterloading) описан U.K. Henschke в 1960 г., а в последующем метод модифицирован им в автоматизированный (удаленная загрузка — remote afterloading). В 1963 г. были созданы аппараты с источниками кобальта-60 (^{60}Co) «Cathetron» (Великобритания) и «Brachytron» (США), в 1966 г. — с источни-

ками цезия-137 (^{137}Cs) «Curietron» (Франция), а в 1971 г. — с источниками иридия-192 (^{192}Ir) «Selectron», «microSelectron» (Нидерланды) и «Buchler» (Германия). В России первое устройство для автоматической подачи на тросике «шагающих» источников (^{60}Co) разработал в 1961 г. А.А. Станкевич в НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова (г. Ленинград) [3, 4, 5].

Тремя основными преимуществами БТ являются следующие факты:

1) Объемы изодозы в тканях могут корректироваться комбинацией тщательного позиционирования аппликатора и регулировкой времени воздействия источника (оптимизацией дозы).

2) Выполняется автоматическое удаление источников излучения в экранированный сейф исключая облучение персонала.

3) Обеспечивается безопасность при смене источника.

Метод может быть использован в разных вариантах:

– Внутрисполостная БТ (размещение аппликатора в полостях, например, в полости матки).

– Внутрисветовая БТ (размещение аппликатора в просветах органов, например, трахее, бронхах, пищеводе, прямой кишке).

– Внутритканевая — интерстициальная БТ — инвазивное контролируемое внедрение аппликатора в ткани.

– Поверхностная БТ.

БТ может производиться с несколькими вариантами мощности дозы излучения:

1. Сверхнизкая мощность дозы (ultra Low Dose Rate Brachytherapy — ULDR BRT) — 0,01–0,3 Гр/ч.

2. Низкая мощность дозы (Low Dose Rate Brachytherapy LDR-BRT 0,4–2 Гр/ч), требует длительного времени лечения — 24–144 ч.

3. Средняя мощность дозы (Medium Dose Rate — MDR BRT) — 2–12 Гр/ч, используется редко.

Таблица 1. Радионуклиды, используемые при проведении брахитерапии
Table 1. Radionuclides used in brachytherapy

Изотоп	Период полураспада (лет/дней)	Вид излучения	Энергия (КэВ)	Слой половинного ослабления
Калифорний-252 (Cf)	2.65 лет	нейтроны	2350	5 см воды
Кобальт-60 (Co)	5 лет	гамма	1173-1332	12 мм свинца
Цезий-137 (Cs)	30 лет	гамма	662	6 мм свинца
Иридий-192 (Ir)	74 дня	гамма	340	3 мм свинца
Золото-198 (Au)	2.7 дней	гамма	412	3 мм свинца
Йод-125 (I)	60 дней	гамма	27-32	0.02 мм свинца
Палладий-103 (Pd)	17 дней	гамма	20-23	0.01 мм свинца
Фосфор-32 (P)	14 дней	бета	1710	минимальный
Рутений-106 (Ru)	367 дней	бета	2390-3550	минимальный
Стронций-90 (Sr)	28.1 лет	бета	2280 макс.	минимальный

4. Высокая мощность дозы (High Dose Rate — HDR-BRT) — более 10 Гр/ч, обычно 1–3 Гр/мин.

5. Импульсная мощность дозы (Pulsed Dose Rate — PDR-BRT) серия коротких воздействий продолжительностью от 10 до 30 мин. каждый час, т. е. 24 импульса в день.

В табл. 1 представлены основные радиоизотопы, используемые для проведения БТ.

У изотопов с длительным периодом полураспада преимущества времени перезарядки нивелируются слишком высокой для контактного лечения энергией излучения, что затрудняет локальное экранирование жизненно важных органов и тканей. Аппараты с такими источниками требуют для своего размещения специальных дорогостоящих защитных помещений (каньонов).

В современных брахитерапевтических установках с высокой мощностью дозы излучения все более популярными становятся источники ^{192}Ir с активностью 5–10 Ки, несмотря на сравнительно небольшой период полураспада (74,02 сут.), что обуславливает необходимость перезарядки аппарата 3–4 раза в год. Основным преимуществом ^{192}Ir является относительно низкая средняя энергия его гамма-излучения (0,412 МэВ), благодаря чему удается значительно снизить массу сейфа-хранилища, а с клинической точки зрения, предложить различные теньевые экраны для эффективной локальной защиты жизненно важных органов и тканей. Наиболее распространенными аппаратами, в которых используется ^{192}Ir являются Bravos, GammaMed (Varian), MicroSelectron HDR (Nucletron).

БТ с высокой мощностью дозы (HDR) имеет ряд преимуществ перед низкодозной (LDR) и обычной дистанционной лучевой терапией (ДЛТ), поскольку: а) снижает опасность облучения персонала; б) позволяет сократить время лечения, соответственно уменьшая дискомфорт для пациентов и увеличивая пропускную способность; в) минимизирует риск смещения аппликатора в ходе сеанса; г) обеспечивает более адекватное планирование лечения и точную дозиметрию [3, 4, 5].

БТ с импульсной мощностью дозы (PDR) сочетает физические преимущества технологии HDR (оптимизация изодозы и радиационная безопасность) с радиобиологическими достоинствами LDR. При PDR-БТ используется мощный источник излучения, обеспечивающий серию коротких воздействий продолжительностью от 10 до 30 мин. каждый час. Один из вариантов — одноступенчатый источник ^{192}Ir мощностью 15–37 ГБк (0,5–1 Ci), обеспечивающий мощность лечебной дозы до 3 Гр в час импульсно, каждый час, т. е. 24 импульса в день [6, 7].

Результаты и обсуждение

В торакальной онкологии используются три основных метода БТ: 1) интраоперационная; 2) внутритканевая; 3) внутрисветовая.

Интраоперационная брахитерапия относится к интерстициальной, или поверхностной и обычно используется как адьювантная, а качестве источника наиболее распространены гамма-излучающие радионуклиды ^{125}I , ^{103}Pd , ^{131}Cs , которые имеют периоды полураспада 59,4/ 17,0/ 9,7 дней с терапевтической энергией 28/ 21/ 30 keV соответственно. Выведение 90 % дозы для ^{131}Cs происходит за 32 дня, а для ^{125}I — за 196 дней. Изотопы ^{103}Pd и ^{131}Cs , благодаря более коротким периодам полураспада, обеспечивают радиобиологически эффективное быстрое накопление дозы, что особенно важно при опухолях с высоким соотношением α/β [8].

Источник излучения устанавливается непосредственно в ходе хирургического вмешательства. Например, перед выполнением сублобарной операции изготавливается имплантат из полигликонатной сетки с зернами ^{125}I , встроенными в нить которой затем размещается над линией резекции и фиксируется к висцеральной плевре. Интервалы между зернами ^{125}I , полученные из стандартизированной номограммы, обеспечивают достижение предписанной дозы от 10000–12000 сГр на глубину 0,5 см. Иногда используют непосредственную имплантацию зерен ^{125}I в викриловую нить с фиксацией на линии резекции и размещение временных катетеров (after-load catheters) вдоль швов для роботизированной доставки изотопа 2 раза в день в течение 4 дней после операции [5].

Для защиты органов риска могут использоваться спейсеры (сальник, мышечный лоскут, полимеры, гелевая пена или костный воск). Удовлетворительные дозиметрические результаты могут быть достигнуты для ^{125}I в диапазоне 0,4–0,5 сГр см²/ч на зерно [8].

J.D. Blasberg и соавт. провели исследование (2010; n = 11; ^{125}I), в котором производилась роботизированная интракорпоральная фиксация импланта над краями резекции. Частота рецидивов была 9 %, длительность наблюдения — $31,82 \pm 17,35$ мес. Дозиметрия подтвердила доставку 14400 сГр с использованием $24,21 \pm 4,6$ зерен ^{125}I при планируемом целевом объеме $10,29 \pm 2,39$ см³. В целом, 84,1 % запланированного целевого объема было покрыто 100 % предписанной дозы (V100), а 88,2 % было покрыто 87 % предписанной дозы (V87). Последующая визуализация подтвердила стабильность зерен у всех пациентов [9].

В систематический обзор А. Youroukou и соавт. (2017) включено 6 исследований (1999–2014 гг.;

n = 511) с использованием интраоперационной БТ (^{125}I) после радикальных сублобарных резекций и эндобронхиальной БТ — оба подхода показали улучшение качества жизни, хорошую переносимость, при редких осложнениях [5, 6, 7].

В проспективном исследовании R. Santos и соавт. (2003; n = 102 vs 101) частота местных рецидивов (МР) при использовании интраоперационной БТ была статистически значимо ниже (2 % против 18,6 %; p = 0,0001), без различий в регионарном, отдаленном метастазировании (23 % против 28,4 %) и общей выживаемости (ОВ): 1-, 2-, 3- и 4-летняя ОВ — 93 %, 73 %, 68 % и 60 % против 96 %, 82 %, 70 % и 67 % соответственно [10].

По данным обзора D. Patrini и соавт. (2015; 60 статей; 6 исследований) адьювантная БТ ^{125}I уменьшает риск МР при выполнении сублобарных неанатомических резекций и наличии опухолевого роста по линии резекции [11].

III фаза РКИ ACOSOG, представленная H.C. Fernando и соавт. (2015) по эффективности сочетания сублобарной резекции с брахитерапией не обнаружила различий в частоте МР через 5 лет (16,7 % с брахитерапией против 14 % без нее, p = 0,59), а также в показателях ОВ и безрецидивной выживаемости (БРВ) [12].

Внутриканевая брахитерапия (interstitial brachytherapy) производится через имплантируемый, с использованием жесткого обтуратора пластиковый катетер (аппликатор) с закругленным слепым концом под контролем рентгеновской компьютерной томографии (КТ) в опухолевый узел паренхимы легкого. В исследовании N. Tselis и соавт. (2011; n = 55; 68 процедур; ^{192}Ir ; средний объем опухоли 160 см³) медиана наблюдения (МН) составила 14 мес., ОВ — 63 % через 1 год, 26 % — через 2 года и 7 % — через 3 года. Частота локального контроля (ЛК) метастатических опухолей оказалась 93 %, 82 % и 82 %, а первичного РЛ — 86 %, 79 % и 73 % через 1, 2 и 3 года соответственно [13].

F. Imamura и соавт. (2006) проводили внутритканевую HDR БТ у 12 пациентов с ранним периферическим НМРЛ T1-2N0M0 с ^{192}Ir , аппликатор вводили в опухоли чрескожно (n = 5) за 1 фракцию (F) 20 Гр или трансbronхиально (n = 7; 5 Гр/5F – 12,5 Гр/2F). Рецидив первичной опухоли возник у 3 пациентов (25 %), ЛК составил 88,9 %, а 5-летняя выживаемость 60–70 % [14].

В 2019 г. F. Zhang и соавт. опубликовали отчет китайского экспертного консенсусного семинара — руководство по постоянной имплантации зерен ^{125}I при первичных и метастатических опухолях легких [15]. Показаниями к лечению ^{125}I при первичном РЛ являются функциональная неоперабельность, отказ от других методов

лечения, рецидивные неоперабельные опухоли, истощенность альтернативных методов, показатель шкалы функционального статуса Карновского (Karnofsky Performance Status — KPS) выше 60, прогнозируемая продолжительность жизни более 6 мес. и наибольший диаметр опухоли менее 7 см. Лечение метастатического РЛ проводится при наличии ≤ 3 односторонних очаговых поражений ≤ 5 см в диаметре. Если у пациента имеется ≤ 3 двусторонних очагов диаметром ≤ 5 см, их следует лечить отдельно. Активность зерен ^{125}I должна составлять 0,6–0,8 мКи, предписанная доза — 120–160 Гр. Расширение PTV от CTV + 1 см, соблюдаются ограничения на органы риска, для оценки планируемой дозы используется DVH [15].

Внутрипросветная эндобронхиальная брахитерапия (ЭББТ). При центральном РЛ может использоваться внутрипросветная брахитерапия. Предпочтительней выполнять ее на аппаратах с источником высокой мощности дозы излучения для сокращения срока сеансов и уменьшения тягостных ощущений у больных. Метод может использоваться как при ранних опухолях, так и при местнораспространенных и генерализованных формах РЛ.

Изотоп имеет диаметр ≈ 1 мм с активной длиной $\approx 3,5$ мм и связан с 1,5 метровым стальным тросиком. Соответственно программе облучения он поочередно устанавливается с шагом 2,5 или 5 мм в любую из 48 позиций в эндостате, формируя излучающую линию протяженностью до 24 см. Многообразие фигур изодозного распределения обеспечивается длительностью времени нахождения источника в выбранной позиции. Максимальное удаление источника от аппарата составляет 995 мм. Малый диаметр источника позволяет создать тонкие аппликаторы диаметром 1,5–3 мм, установка которых проста и, как правило, не требует анестезиологического пособия.

Показания к проведению внутрипросветной брахитерапии при РЛ: 1) наличие эндобронхиального и/или эндотрахеального компонента опухоли с сохранением просвета дистальнее опухоли; 2) при небольших локализованных опухолях у функционально неоперабельных пациентов и при отказе от хирургического лечения как самостоятельный, радикальный метод; 3) при подготовке к радикальному хирургическому вмешательству, в качестве неоадьювантного этапа; 4) при местно-распространенном РЛ совместно с ДЛТ (сочетанная лучевая терапия); 5) при рецидивах опухоли после ДЛТ/ХЛТ; 6) при обнаружении опухолевого роста по линии резекции после операции; 7) в качестве самостоятельного паллиативного и симптоматического метода.

Клиническое обоснование

Нерандомизированные исследования эффективности ЭББТ. В 1995 г. H.N. Macha и соавт. опубликовали данные о применении ЭББТ ($n = 365$) при эндобронхиальных опухолях (^{192}Ir ; 3-4 F/ по 5 Гр с интервалом 14 дней). Паллиативный эффект достигнут у 66 % больных, медиана выживаемости (МВ) составила 9 мес. при локализованных опухолях и 5 мес. при генерализованных. Частота фатальных кровотечений достигала 21 % [16].

J.F. Kelly и соавт. (2000 г.; M.D. Anderson Cancer Center; $n = 175$; ^{192}Ir) использовали режим облучения 3000 сГр, 2 F/ 1 раз в неделю. 160 больных ранее получали ДЛТ. МВ для всей группы составила 6 мес., у 115 пациентов (66 %) отмечено симптоматическое улучшение, у 32 % — значительное. МВ выживаемости у них была существенно выше, чем в группе без улучшения — 7 против 4 мес. ($p = 0,0032$). Частота эндоскопического объективного ответа составила 78 %, коррелируя с субъективным ответом и облегчением симптомов. Осложнения возникли у 19 пациентов (11 %), смертельное гемоптоэ — у 5 % [17].

В исследовании G. Gejerman и соавт. (2002; $n = 33$; 117 процедур) сочетали проведение HDR ЭББТ (3 F/ по 5 Гр) и ДЛТ 37,5 Гр в течение 3,5 нед. У 54 % больных был достигнут бронхоскопический ответ (не менее чем на 50 %). В многофакторной логистической модели только функциональный статус Карновского (Karnofsky Performance Status — KPS), был статистически значимо связан с бронхоскопическим ответом ($\text{OR} = 1,1$; 95 % $\text{CI} = 1,01-1,13$), облегчением симптомов ($\text{OR} = 1,3$; 95 % $\text{CI} = 1,05-1,59$) и выживаемостью ($\text{RR} = 0,92$; 95 % $\text{CI} = 0,88-0,95$). МВ составила 5,2 мес. и коррелировала с бронхоскопическим ответом и исчезновением симптомов [18].

В публикации В. Celebioglu и соавт. (2002; $n = 95$; неоперабельный РЛ; ^{192}Ir) после ЭББТ (3 F/ по 7,5 Гр, или 2 F по 10 Гр 1 раз в нед.) зафиксировано статистически значимое улучшение всех симптомов (в частности одышки и кровохарканья) и уменьшение проявлений бронхиальной обструкции ($p < 0,05$) [19].

В проспективном исследовании J.A. Escobar-Sacristán и соавт. (2004; $n = 81$; 288 сеансов; 93,8 % первичных и 6,2 % метастатических опухолей; ^{192}Ir) у больных, которым проводилась ЭББТ (4 F/ 5 Гр 1 раз в нед.) отмечено исчезновение 85 % симптомов (кровохарканье, кашель, одышка и стридор). Полный эндоскопический ответ зафиксирован у 56,8 % пациентов, частичный — у 40,7 %, отсутствие ответа — у 2,5 %, при 1 серьезном осложнении (1,2 % — бронхиальный свищ) [20].

J.N. Guarnaschelli и соавт. (2010; $n = 52$; 1995–2005 гг.) сообщили, что после HDR ЭББТ по поводу рецидивных опухолей (3 F/ по 5–7,7 Гр 1 раз в нед.; ^{192}Ir) МВ составила 7 мес. У 48 пациентов (92 %) наблюдалось улучшение симптомов. Среднее время до симптоматического рецидива составило 6 мес. Выживаемость зависела от степени регресса симптомов ($p < 0,001$), наличия бронхиальной обструкции ($p < 0,005$) и эндоскопического эффекта ($p < 0,00001$). Осложнения возникли у двух пациентов (1 пневмоторакс и 1 фатальное гемоптоэ) [21].

M. Aumont-Le Guilcher и соавт. (2011) провели ретроспективный анализ ($n = 226$; функционально неоперабельный НМРЛ) эффективности ЭББТ (4–5 F/ 7 Гр, 5 F/ 6 Гр, 6 F/ 5 Гр 1 раз в нед.). Средняя СОД составила 28,7 Гр (24–35 Гр). При МН 30,4 мес. полный эндоскопический ответ через 3 мес. был у 93,6 % больных. МВ достигала 28,6 мес., 2-летняя и 5-летняя ОВ составили 57 % и 29 % соответственно; раково-специфическая выживаемость — 81 % и 56 %; безрецидивная выживаемость (БРВ) — 68 % и 50 %. Летальные осложнения зафиксированы у 5,7 %, а гемоптоэ — у 6,6 % больных (фатальное — у 5 %). В многофакторном анализе дистальное расположение опухоли и использование двух аппликаторов были связаны с улучшением локальной БРВ ($p = 0,003$ и $p = 0,007$ соответственно). Расположение опухоли в дистальных отделах убедительно коррелировало с улучшением ОВ ($p = 0,0001$) [22].

В 2013 г. M.M. de Aquino Gorayeb и соавт. опубликовали исследование ($n = 78$; 3 F/ 7,5 Гр 1 раз в 1–2 нед.) показавшее симптоматическое улучшение у 70 % больных с переходом функционального статуса в более высокий. Кровохарканье купировано у 100 % пациентов, обтурационная пневмония — у 80 %, одышка — у 57,4 % и кашель — у 33,9 %. Бронхиальная обструкция уменьшена у 73,4 % больных. МВ составила 6 мес. в целом и 9 мес. — у пациентов с полным эндоскопическим ответом. У 2,6 % больных развились бронхиальные свищи и у 10,2 % — фатальные гемоптоэ [23].

По данным ретроспективного анализа N. Rochet и соавт. (2013; $n = 35$; 1988–2005 гг.; НМРЛ; I–III стадии), пациенты, которым не показана операция и/или химиотерапия, получали ДЛТ при средней СОД = 50 Гр (46–60 Гр), с последующей ЭББТ (3 F / 15 Гр; ^{192}Ir). При МН 26 мес. 1-, 2- и 5-летняя ОВ и выживаемость без прогрессирования (ВБП) составили 76 %/76 %, 61 %/57 % и 28 %/42 % соответственно. Частичная и полная ремиссия через 6–8 нед. после лечения достигали 57 % и 17 % соответственно. Значимыми прогностическими благоприятными факторами были полная ремиссия и отрица-

тельный N-статус. У пациентов без поражения медиастинальных лимфатических узлов долгосрочный локальный контроль может достигать 56 % с 5-летней выживаемостью без местного прогрессирования. Токсичность 3 степени была представляла кровохарканьем ($n = 2$) и некрозом ($n = 1$) [24].

M. Goldberg и соавт. в проспективном исследовании (2015; $n = 98$; местнораспространенный НМРЛ) продемонстрировали, что 1-летняя ОВ составила 13,4 %, МВ — 192 дня. KPS, дополнительное лечение после ЭББТ (ДЛТ, ХТ, ХЛТ) и приверженность лечению значимо влияли на ОВ при однофакторном анализе ($p < 0,05$). Средняя выживаемость без кровохарканья составила 232,3 дня, без кашля — 140,3 дня, без одышки — 173,5 дня. Через 1 год наблюдения не наблюдалось значительной токсичности [25].

T. Sorog и соавт. ретроспективно обобщили данные об использовании HDR ЭББТ при изолированном эндобронхиальном рецидиве опухоли у пациентов с НМРЛ, у которых хирургическое лечение или ДЛТ невозможны (2019; $n = 126$). При МН 67,2 мес. полный местный эффект через 3 мес. был у 86,5 % пациентов, 5-летняя БРВ достигала 41,4 %, а ОВ — 23,6 %. 12,7 % больных умерли от массивного кровохарканья [26].

Рандомизированные клинические исследования (РКИ) эффективности ЭББТ. R.M. Huber и соавт. (1995; $n = 93$) провели РКИ по оптимизации дозы ЭББТ у больных с распространенным НМРЛ: 15,4 Гр/ 4 F / 1 раз в нед. / против 14,4 Гр/ 2 F с интервалом в 3 нед. 1-летняя ОВ составила 11,4 % против 20,4 %. Достоверных различий в продолжительности жизни не обнаружено, но средняя выживаемость была выше в группе 2 (49 нед.), чем в группе 1 (26 нед.). ЛК через 3 мес. был сопоставим в обеих группах. Смертельное кровохарканье возникало с одинаковой частотой (22,2 % против 21,1 %). Авторы заключили, что схемы эквивалентны, но более короткая схема удобней в использовании [27].

A. Chella и соавт. (2000) опубликовали данные РКИ с участием 29 пациентов с центральным НМРЛ, разделенных на 2 группы: 1) только лазерная реканализация и 2) лазерная реканализация + ЭББТ (3 F/ 15 Гр). В группе ЭББТ статистически значимо выше были бессимптомный период (8,5 против 2,8 мес.) и время без прогрессирования заболевания (7,5 против 2,2 мес.), а количество последующих эндоскопических вмешательств уменьшилось с 15 до 3 (для всех показателей $p < 0,05$). Смертельных осложнений не было [28].

R. Stout и соавт. (2000; $n = 99$) рандомизировали нелеченых пациентов с III стадией НМРЛ и бронхиальной обструкцией на группы ДЛТ

(8 F/ 30 Гр) и ЭББТ (1 F/ 15 Гр). Основные показатели были статистически значимо выше в группе ДЛТ: 1-летняя ОВ — 37 % против 22 %, $p = 0,04$; паллиативный контроль симптомов — 83 % против 59 %, $p = 0,03$. Авторы пришли к выводу, что фракционированная ДЛТ предпочтительнее ЭББТ при лечении de novo местнораспространенного НМРЛ [29].

H. Marsiglia и соавт. (2000; 1992–1996; $n = 34$; Ir192) использовали только ЭББТ (6 F/5 Гр 1 раз в нед.) для лечения функционально неоперабельного НМРЛ на ранних стадиях с противопозаказаниями к ДЛТ. У 68 % пациентов необходимо было использовать спейсеры (spacer — прокладка, распорка), или силиконовые назогастральные трубки для позиционирования. При МН 2 года ЛК составил 85 %, а выживаемость — 78 %. У 1 пациента развился пневмоторакс. Местный рецидив зафиксирован у 5 больных (15 %) [30].

H. Langendijk и соавт. (2001) рандомизировали 95 пациентов с ранее нелеченым центральным НМРЛ I-III стадий в группы: 1) только ДЛТ (30–60 Гр) и 2) аналогичная ДЛТ + ЭББТ (2 F/ 7,5 Гр; 1 раз в нед.). Положительный эффект в группе ЭББТ в отношении уменьшения одышки в течение 3 мес. был больше ($p = 0,02$), а частота восстановления пневматизации коллабированного легкого выше — 57 % против 35 % ($p = 0,01$). Жизненная емкость легких через 2 нед. после лечения в группе ЭББТ увеличилась на 493 см³, а в альтернативной группе уменьшилась на 50 см³ ($p = 0,03$). Различий в частоте массивного гемоптоэ не было (13 % против 15 %) [31].

R. Sur и соавт. (2004; $n = 65$) сообщили о результатах РКИ с участием пациентов с центральным неоперабельным НМРЛ III стадии, которые не подлежали обычной ХЛТ. Первоначально использовалась ДЛТ (10 F/ 30 Гр, 18 F/ 36 Гр, или 20 F/ 40 Гр). Затем больные были рандомизированы в 2 группы: 1) ЭББТ 2 F/ по 6 Гр 1 раз в нед., или 2) ДЛТ 10 F/ 20 Гр. Средняя продолжительность бессимптомной выживаемости после лечения составила 77 дней в первой группе и 129 дней во второй ($p = 0,009$). Не было выявлено различий в продолжительности жизни без кровохарканья ($p = 0,2994$), без болей в груди (127 против 113 дней, $p = 0,2768$) и без одышки (311 против 336 дней, $p = 0,9158$). При одномерном и многомерном анализе ни один из оцениваемых прогностических факторов не оказал влияния на 1-летнюю ОВ (29,7 % против 29,4 %, $p > 0,05$). Таким образом, дополнительное облучение (boost) с использованием ДЛТ обеспечивало более длительный контроль симптомов [32].

I. Mallick и соавт. (2006) рандомизировали 45 пациентов с НМРЛ в 3 группы лечения: а) ДЛТ

10 F/ 30 Гр + ЭББТ 2 F/ по 8 Гр 1 раз в нед.; б) ДЛТ 10 F/ 30 Гр и ЭББТ 1 F/ 10 Гр; в) только ЭББТ 1 F/15 Гр. Общий симптоматический ответ составил 91 % для одышки, 84 % — для кашля, 94 % — для кровохарканья и 83 % — для обтурационной пневмонии. Среднее время до симптоматического рецидива составило 4–8 мес., а до прогрессирования симптомов — 6–11 мес. Результаты были сопоставимы между группами, за исключением кровохарканья в третьей группе (без ДЛТ), когда паллиативный эффект был значимо короче ($p < 0,01$). Качество жизни существенно улучшалось, максимально в первой группе [33].

J. Bhattacharya и соавт. опубликовали данные РКИ (2017; $n = 50$; Ir192), в котором пациенты рандомизировались в группы 1) ЭББТ (1-2 F/ 6,5–10 Гр с интервалом в 1 нед.) с последующей ДЛТ (10 F/ 30 Гр) и 2) ДЛТ с последующей ЭББТ. Полный симптоматический ответ для кровохарканья был достигнут у 98 % пациентов, для одышки — у 80 %. Восстановление пневматизации легкого — у 100 % больных. Эффективность лечения в группах была сопоставима. У 2 % было фатальное кровохарканье (в течение 24 ч. после ЭББТ) и у 4 % — стеноз бронхов (5–6 мес. после лечения) [34].

Консенсусы, рекомендации, систематические обзоры в отношении ЭББТ. Систематический обзор, проведенный Y.C. Ung и соавт. (2006; 29 исследований; 6 РКИ с ЭББТ) показал, что после проведения ЭББТ МВ составляла 4–10 мес., а 1-летняя О — 11–38 %. Симптомами, контролируемыми ЭББТ, были одышка, кашель, боль в груди и кровохарканье. Авторы делают заключение, что у пациентов *de novo* с симптоматическим центральным РЛ ДЛТ более эффективна, чем ЭББТ. Пациентам после ДЛТ с симптоматическим рецидивом заболевания из-за эндобронхиальной обструкции, рекомендуется ЭББТ, при условии, что она будет безопасна. Летальное кровохарканье составляет 7–22 %, а в ряде исследований до 32 %, однако контроль его может достигать 19–100 % (в среднем у 69 % пациентов). Потенциальный риск смертельного гемоптоза не следует рассматривать как абсолютное противопоказание [35].

Практические рекомендации Американского общества радиационной онкологии (2011) и Международное консенсусное заявление (2012 г.) свидетельствуют, что в настоящее время нет доказательств, позволяющих рутинно рекомендовать ЭББТ для паллиативной лучевой терапии при РЛ, рекомендуя проведение РКИ, чтобы лучше определить ее роль [36, 37]. Это подтверждает анализ 6 РКИ ($n = 426$), проведенный G. Rodrigues и соавт. (2012). Добавление ЭББТ не улучшает выживаемость пациентов, но

является разумной опцией при исчерпанности возможностей ДЛТ/ХЛТ [37].

L. Reveiz и соавт. в 2012 г. опубликовали Кокрейновский систематический обзор (14 РКИ; $n = 953$), позволивший заключить, что традиционная ДЛТ более эффективна для паллиативного лечения, чем только ЭББТ. Убедительных доказательств эффективности, позволяющих рекомендовать какие-либо новые комбинации ЭББТ с ДЛТ, химиотерапией или хирургическими методами авторам обнаружить не удалось. Соответственно, целесообразность проведения ЭББТ рекомендуется определять индивидуально. Основным показанием к паллиативному использованию метода является эндобронхиальная обструкция, особенно рецидивная. Различные схемы фракционирования при паллиативной ЭББТ не оказывали значимого влияния на ОВ, однако режим облучения 2 F/ 7,4 Гр продемонстрировал более высокий ЛК, чем 4 F/ 3,8 Гр [38].

Аналогично и R. Stevens и соавт. в систематическом обзоре 2015 г. (14 РКИ; $n = 3576$ пациентов), констатируют, что в основном успешно используется ДЛТ с различными режимами фракционирования (19 видов от 10 Гр/1 F до 60 Гр/30 F в течение шести нед.), а роль ЭББТ не определена [4].

Консенсус Американского общества брахитерапии (American Brachytherapy Society — ABS), опубликованный A. Stewart и соавт. в 2015 г. рекомендует использовать ЭББТ для паллиативного лечения пациентов с центральными обструктивными поражениями легких, особенно ранее получавших ДЛТ (табл. 2). Установлено, что при 3-х мерном планировании ЭББТ контрольные дозы при 100 % охвате планируемого объема (PTV) были на 31 % выше, чем при 2-х мерном. Анализ не показал разницы в эффективности или ОВ при использовании фракционированной или однофракционной ЭББТ, а также при сочетании с ДЛТ. Частота летальных легочных кровотечений составляет 7–22 %. Проведение облучения при наличии металлического стента приводит к передозировке в пределах 5–10 % на расстоянии до 0,5 мм от него и до 245 % в непосредственной близости. Настоятельно рекомендуется: выполнение облучения под контролем КТ; 3-х мерное планирование; использование высокой или импульсной мощности дозы; изучение методов в рамках РКИ [8].

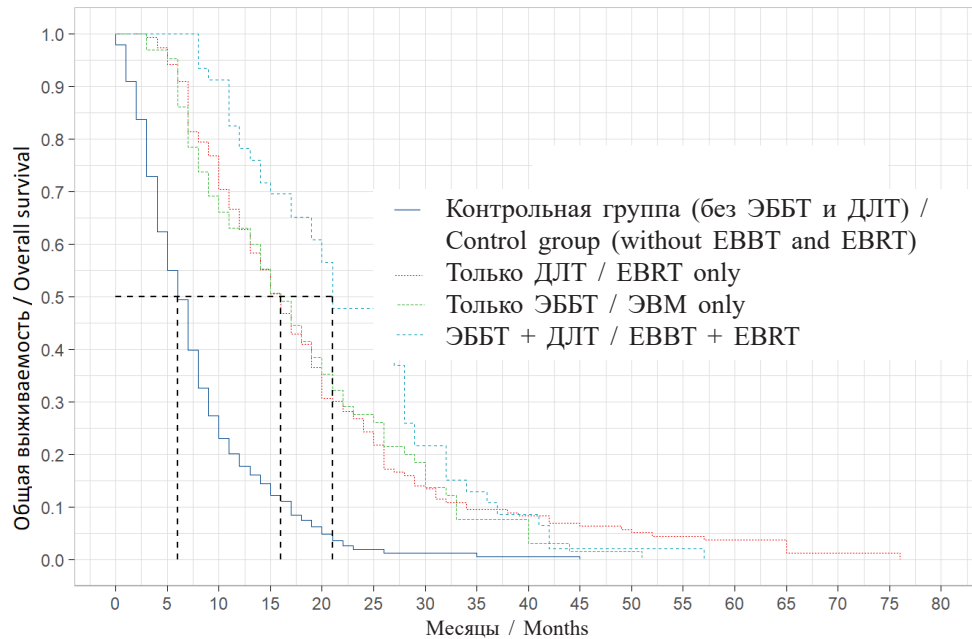
А.И. Арсеньев и соавт. (2021 г.) представили данные ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, включающие результаты анализа проведения ЭББТ у 111 пациентов с опухолевым поражением центральных бронхов и трахеи при НМРЛ. Использовался аппарат «MicroSelectron HDR» с источником ^{192}Ir высокой мощности дозы излучения с активностью

Таблица 2. Рекомендации Американского общества брахитерапии по проведению ЭББТ (адаптировано из А. Stewart и соавт., 2015 г. [8])

Table 2. Recommendations of the American Brachytherapy Society for endobronchial irradiation (adapted by A. Stewart et al., 2015) [8])

Метод	Режим проведения	
	PDR	HDR
Только ЭББТ	30 Гр / 1 F (обеспечивая эквивалент LDR)	10 Гр / 1 F; 15 Гр / 1 F; 14,2–20 Гр / 2 F; 22,5 Гр / 3 F; 24 Гр / 4 F; 30 Гр / 6 F
ЭББТ после ДЛТ (boost)	15–20 Гр / 1 F (обеспечивая эквивалент LDR)	10–15 Гр / 2 F (после ДЛТ 60 Гр / 30 F)

ЭББТ — эндобронхиальная брахитерапия; HDR — High Dose Rate — высокая мощность дозы; PDR — Pulsed Dose Rate — импульсная мощность дозы; F — фракция



Общая выживаемость (оценка Каплана – Майера) при проведении сочетанной лучевой терапии у больных с местнораспространенным центральным НМРЛ III стадии, по данным А.И. Арсеньева и соавт. [39]

Overall survival (Kaplan – Meyer estimate) during combined radiation therapy in patients with locally advanced stage III central NSCLC (A.I. Arsenyev, et al. [39])

5–10 Кюри, 1 раз в нед. в РОД 7 Гр. В зависимости от характера и степени распространения процесса проводилось от 2 (СОД = 14 Гр; при $\alpha/\beta = 10$: EQD2 = 19,8 Гр, BED = 23,8 Гр; при $\alpha/\beta = 3$: EQD2 = 28 Гр, BED = 46,7 Гр) до 4 (СОД = 28 Гр; при $\alpha/\beta = 10$: EQD2 = 39,7 Гр, BED = 47,6 Гр; при $\alpha/\beta = 3$: EQD2 = 56 Гр, BED = 93,3 Гр) сеансов. Движение источника осуществляется с шагом 5 мм. Длина траектории движения источника — от 5 до 20 см, глубина референтной изодозы — 10 мм от источника. Для эндокюритерапии используется стандартный аппликатор (2 мм), устанавливаемый под местной анестезией, через инструментальный канал фибробронхоскопа так, чтобы обеспечить движение источника на расстояние, включающее опухоль или стенку бронха и трахеи выше и ниже опухоли от 1 до 3 см. При проведении сочетанной лучевой терапии дистанционное облучение начинали сразу по окончании ЭББТ на линейном ускорителе электронов $E_x = 6\text{МэВ}$,

методом конвенционального фракционирования РОД = 2 Гр 5 раз в нед. до СОД = 50–60 Гр [3, 39]. Эндоскопические реканализации выполнены у 70 больных. Полное восстановление проходимости дыхательных путей до первоначального диаметра просвета достигнуто у 27 % больных, частичное до 2/3 от исходного диаметра — 36 %, до 1/2 — у 28 % и до 1/3 — у 9 %.

Авторы показали, что частота объективного ответа после ЭББТ составила 73 % (полный — 18,9 %, частичный — 54,1 %), стабилизация процесса — 26,1 %, случаев местного прогрессирования не было. В группе без ЭББТ эти показатели были значимо ($p < 0,02$) ниже — 35,1 % (7,2 % и 27,9 %) и 36 % соответственно, а у 7,2 % отмечено прогрессирование процесса. МВ в группе ЭББТ достигала 19 (15–22) мес. против 8 (7–9) мес. в группе без брахитерапии, 1-летняя ОВ — 68 % (95 % CI: 0,05–0,8) против 33 % (95 % CI 0,02–0,4), 2-летняя — 37 % (95 % CI: 0,3–0,5) против 8 % (95 % CI: 0,06–0,1). До-

полнительное проведение ДЛТ позволило повысить МВ до 21 (19–28) мес., против 16 (14–18) мес. в группе только ЭББТ, а в группе вовсе без облучения МВ составила только 6 (5–7) мес. (рисунок). Результаты коррелировали с показателями объективного ответа (RECIST): МВ после ЭББТ при полном ответе составила 26 мес., при частичном — 16 мес., при стабилизации — 20 мес. Значимое влияние на показатели выживаемости оказало дополнительное проведение ДЛТ (HR = 4,63; 95 % CI: 2,18–9,84; $p < 0,001$), отсутствие ХТ (HR = 0,59; 95 % CI: 0,33–1,06; $p = 0,08$), наличие регионарных (HR = 2,26; 95 % CI: 1,26–4,05; $p = 0,006$) и отдаленных (HR = 3,76; 95 % CI: 2,18–6,49; $p < 0,001$) метастазов. Своевременное проведение БТ позволило минимизировать число нестабильных реканализаций, требующих стентирования просвета бронхов и трахеи до 3,3 % ($n = 5$), против 30 % в литературных данных. Осложнений, связанных с проведением ЭББТ не отмечено [3, 39].

Заключение

Таким образом, литературные данные и собственный опыт позволяют обосновать необходимость, возможность и эффективность использования внутрипросветной и интерстициальной брахитерапии при раке легкого с учётом характера и степени распространения опухолевого процесса, общесоматического и функционального статуса пациентов. Можно заключить, что метод характеризуется высокой эффективностью, достаточной безопасностью и является одним из актуальных направлений современной онкологии, а многие аспекты рационального подхода к его использованию остаются нерешёнными и требуют дальнейшего изучения. Обращает внимание небольшое количество публикаций, освящающих эту тему в последние годы. Применение брахитерапии при РЛ значительно расширяет диапазон оказания специальной помощи больным, позволяет увеличить продолжительность жизни и улучшить её качество. Совместное использование хирургических, лучевых и системных методов лечения характеризуется высокой эффективностью, превышающей результаты каждого из методов, применённых отдельно, допустимой токсичностью и хорошей переносимостью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Арсеньев А.И., Гагва К.Э. — идея публикации, написание текста статьи, научное редактирование;

Новиков С.Н. — анализ и интерпретация данных, научное редактирование;

Барчук А.А., Нефедов А.О., Арсеньев Е.А., Ильин Н.Д. — обработка материала, статистический анализ;

Тарков С.А., Мельник Ю.С., Новиков Р.В. — сбор материала исследования;

Зозуля А.Ю., Антипов Ф.Е., Аристов Н.Ю. — обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование, оформление библиографии.

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

Arseniev A.I., Gagva K.E. — provided idea for the publication, processed the material, wrote the article and performed scientific editing;

Novikov S.N. — analysed and interpreted the data analysis and interpretation, performed scientific editing;

Barchuk A.A., Nefedov A.O., Arsenyev E.A., Ilyin N.D. — processed the material processing, carried out statistical analysis;

Tarkov S.A., Melnik Yu.S., Novikov R.V. — collected the material for the study;

Zozulya A.Yu., Antipov P.E., Aristidov N.Yu. — reviewed the publications on the topic of the article, performed technical editing, and organized the reference list.

All authors have approved the final version of the article to be published, 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. 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). *Вопросы онкологии*. 2023; 1(69): 55-66.- DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-55-66. [Merabishvili V.M., Belyaev A.M. The state of oncological care in Russia: one-year survival rate of patients with malignant neoplasms and mortality in the first year of life for all tumor localities. (population-based research at the federal district level). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023; 1(69): 55-66.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-1-55-66>. (In Rus)].
2. Каприн А.Д. Терапевтическая радиология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2018; 704 с. ISBN: 978-5-9704-4658-4. [Kaprin A.D. Therapeutic radiology: National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media. 2018; 704. ISBN 978-5-9704-4658-4. (In Rus)].
3. Канаев С.В., Арсеньев А.И., Барчук А.С., и др. Лечение опухолевых поражений центральных бронхов и трахеи с использованием эндотрахеобронхиальных операций, внутрипросветной брахитерапии, сочетанной лучевой терапии и химиолучевой терапии. *Вопросы онкологии*. 2015; 1(61): 62-71. [Kanaev S.V., Arseniev A.I., Barchuk A.S., et al. Treatment of tumor lesions of the central bronchi and trachea using endotracheobronchial surgery, intraluminal

- brachytherapy, combined radiotherapy and chemoradiotherapy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2015; 1(61): 62-71. (In Rus)].
4. Stevens R., Macbeth F., Toy E., et al. Palliative radiotherapy regimens for patients with thoracic symptoms from non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 1(1): CD002143.-DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002143.pub4>.
 5. Youroukou A., Gkiozos I., Kalaitzi Z., et al. The potential role of brachytherapy in the irradiation of patients with lung cancer: a systematic review. *Clin Transl Oncol*. 2017; 19(8): 945-950.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1635-0>.
 6. Skowronek J., Piotrowski T. Brachyterapia nowotworów metoda Pulsed Dose Rate--opis metody oraz przegląd wskazań do leczenia. Pulsed dose rate brachytherapy: a method description and review of clinical application. *Przegl Lek*. 2002; 59(1): 31-36. (In Pol).
 7. Skowronek J. Pulsed dose rate brachytherapy - is it the right way? *J Contemp Brachytherapy*. 2010; 2(3): 107-113.-DOI: <https://doi.org/10.5114/jcb.2010.16921>.
 8. Stewart A., Parashar B., Patel M., et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for thoracic brachytherapy for lung cancer. *Brachytherapy*. 2016; 15(1): 1-11.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2015.09.006>.
 9. Blasberg J.D., Belsley S.J., Schwartz G.S., et al. Robotic brachytherapy and sublobar resection for T1 non-small cell lung cancer in high-risk patients. *Ann Thorac Surg*. 2010; 89(2): 360-367.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.09.052>.
 10. Santos R., Colonias A., Parda D., et al. Comparison between sublobar resection and I125Iodine brachytherapy after sublobar resection in high-risk patients with Stage I non-small-cell lung cancer. *Surgery*. 2003; 134(4): 691-697.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0039-6060\(03\)00327-1](https://doi.org/10.1016/s0039-6060(03)00327-1).
 11. Patrini D., Lawrence D., Adams B., Panagiotopoulos N. Is brachytherapy effective for local recurrence control in sublobar resections for non-small-cell lung cancer? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015; 21(5): 677-681.-DOI: <https://doi.org/10.1093/icvts/ivv242>.
 12. Fernando H.C., Landreneau R.J., Mandrekar S.J., et al. Alliance for Clinical Trials in Oncology. Analysis of longitudinal quality-of-life data in high-risk operable patients with lung cancer: results from the ACOSOG Z4032 (Alliance) multicenter randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015; 149(3): 718-725.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.11.003>.
 13. Tselis N., Ferentinos K., Kolotas C., et al. Computed tomography-guided interstitial high-dose-rate brachytherapy in the local treatment of primary and secondary intrathoracic malignancies. *J Thorac Oncol*. 2011; 6(3): 545-52.-DOI: <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318208c7a3>.
 14. Imamura F., Ueno K., Kusunoki Y., et al. High-dose-rate brachytherapy for small-sized peripherally located lung cancer. *Strahlenther Onkol*. 2006; 182(12): 703-707.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00066-006-1536-6>.
 15. Zhang F., Wang J., Guo J., et al. Chinese Expert Consensus Workshop Report: Guideline for permanent iodine-125 seed implantation of primary and metastatic lung tumors. *Thoracic Cancer*. 2019; 10: 388-394.-DOI: <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12912>.
 16. Macha H.N., Wahlers B., Reichle C., von Zwehl D. Endobronchial radiation therapy for obstructing malignancies: ten years' experience with iridium-192 high-dose radiation brachytherapy afterloading technique in 365 patients. *Lung*. 1995; 173(5): 271-280.
 17. Kelly J.F., Delclos M.E., Morice R.C., et al. High-dose-rate endobronchial brachytherapy effectively palliates symptoms due to airway tumors: the 10-year M. D. Anderson cancer center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 48(3): 697-702.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(00\)00693-3](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(00)00693-3).
 18. Gejerman G., Mullokandov E.A., Bagiella E., et al. Endobronchial brachytherapy and external-beam radiotherapy in patients with endobronchial obstruction and extrabronchial extension. *Brachytherapy*. 2002; 1(4): 204-210.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1538-4721\(02\)00098-3](https://doi.org/10.1016/S1538-4721(02)00098-3).
 19. Celebioglu B., Gurkan O.U., Erdogan S., et al. High dose rate endobronchial brachytherapy effectively palliates symptoms due to inoperable lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2002; 32(11): 443-448.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jjco/hyf102>.
 20. Escobar-Sacristán J.A., Granda-Orive J.I., Gutiérrez Jiménez T., et al. Endobronchial brachytherapy in the treatment of malignant lung tumours. *Eur Respir J*. 2004; 24(3): 348-352.-DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00114902>.
 21. Guarnaschelli J.N., Jose B.O. Palliative high-dose-rate endobronchial brachytherapy for recurrent carcinoma: the University of Louisville experience. *J Palliat Med*. 2010; 13(8): 981-989.-DOI: <https://doi.org/10.1089/jpm.2009.0411>.
 22. Aumont-Le Guilcher M., Prevost B., Sunyach P., et al. High-dose-rate brachytherapy for non-small-cell lung carcinoma: a retrospective study of 226 patients. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 2011; 79(4): 1112-1116.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.12.041>.
 23. de Aquino Gorayeb M.M., Gregório M.G., de Oliveira E.Q., et al. High-dose-rate brachytherapy in symptom palliation due to malignant endobronchial obstruction: a quantitative assessment. *Brachytherapy*. 2013; 12(5): 471-478.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2012.10.007>.
 24. Rochet N., Hauswald H., Stoiber E.M., et al. Primary radiotherapy with endobronchial high-dose-rate brachytherapy boost for inoperable lung cancer: long-term results. *Tumori*. 2013; 99(2): 183-190.-DOI: <https://doi.org/10.1177/030089161309900211>.
 25. Goldberg M., Timotin E., Farrell T., et al. A prospective analysis of high-dose-rate endobronchial brachytherapy in the palliation of obstructive symptoms in lung cancer patients: A single-institution experience. *Brachytherapy*. 2015; 14(5): 655-661.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2015.04.005>.
 26. Soror T., Kovács G., Fürschke V., et al. Salvage treatment with sole high-dose-rate endobronchial interventional radiotherapy (brachytherapy) for isolated endobronchial tumor recurrence in non-small-cell lung cancer patients: a 20-year experience. *Brachytherapy*. 2019; 18(5): 727-732.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2019.04.271>.
 27. Huber R.M., Fischer R., Häutmann H., et al. Palliative endobronchial brachytherapy for central lung tumors. A prospective, randomized comparison of two fractionations schedules. *Chest*. 1995; 107(2): 463-470.-DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.107.2.463>.
 28. Chella A., Ambrogi M.C., Ribecchini A., et al. Combined Nd-YAG laser/HDR brachytherapy versus Nd-YAG laser only in malignant central airway involvement: a prospective randomized study. *Lung Cancer*. 2000; 27(3): 169-75.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0169-5002\(99\)00102-6](https://doi.org/10.1016/s0169-5002(99)00102-6).
 29. Stout R., Barber P., Burt P., et al. Clinical and quality of life outcomes in the first United Kingdom randomized trial of endobronchial brachytherapy (intraluminal radiotherapy) vs. external beam radiotherapy in the palliative treatment of inoperable non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 2000; 56(3): 323-327.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(00\)00252-8](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(00)00252-8).

30. Marsiglia H., Baldeyrou P., Lartigau E., et al. High-dose-rate brachytherapy as sole modality for early-stage endobronchial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 47(3): 665-672.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(00\)00486-7](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(00)00486-7).
31. Langendijk H., de Jong J., Tjwa M., et al. External irradiation versus external irradiation plus endobronchial brachytherapy in inoperable non-small cell lung cancer: a prospective randomized study. *Radiother Oncol.* 2001; 58(3): 257-268.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(00\)00345-5](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(00)00345-5).
32. Sur R., Donde B., Mohuidin M., et al. Randomized prospective study on the role of high dose rate intraluminal brachytherapy (HDRILBT) in palliation of symptoms in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with radiation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 60: S205.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.06.152>.
33. Mallick I., Sharma S.C., Behera D., et al. Optimization of dose and fractionation of endobronchial brachytherapy with or without external radiation in the palliative management of non-small cell lung cancer: a prospective randomized study. *J Cancer Res Ther.* 2006; 2(3):P 119-125.-DOI: <https://doi.org/10.4103/0973-1482.27586>.
34. Bhattacharya J., Vyas R.K., Saha S., et al. High dose rate endobronchial brachytherapy: Our institutional experience as an effective palliative treatment modality in bronchial carcinoma. *Int J Cancer Res Ther.* 2017; 2(2): 1-5.
35. Ung Y.C., Yu E., Falkson C., et al. The role of high-dose-rate brachytherapy in the palliation of symptoms in patients with non-small-cell lung cancer: A systematic review. *Brachytherapy.* 2006; 5(3): 189-202.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2006.05.001>.
36. Rodrigues G., Videtic G.M., Sur R., et al. Palliative thoracic radiotherapy in lung cancer: An American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2011; 1(2): 60-71.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prro.2011.01.005>.
37. Rodrigues G., Macbeth F., Burmeister B., et al. Consensus statement on palliative lung radiotherapy: third international consensus workshop on palliative radiotherapy and symptom control. *Clin Lung Cancer.* 2012; 13(1): 1-5.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2011.04.004>.
38. Reveiz L., Rueda J.R., Cardona A.F. Palliative endobronchial brachytherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 12: CD004284.-DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004284.pub3>.
39. Арсеньев А.И., Канаев С.В., Новиков С.Н., et al. Внутрипросветная брахитерапия, дистанционная лучевая терапия и системное лечение при опухолях центральных бронхов и трахеи. *Медицинская физика.* 2021; 1(89): 9-10. [Arseniev A.I., Kanaev S.V., Novikov S.N., et al. Intraluminal brachytherapy, remote radiation therapy and systemic treatment for tumors of the central bronchi and trachea. *Medicinskaya Fizika = Medical Physics.* 2021; 1(89): 9-10. (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 05.11.2023

Прошла рецензирование / Reviewed / 18.12.2023

Принята к печати / Accepted for publication / 21.12.2023

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Андрей Иванович Арсеньев / Andrey I. Arseniev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3100-6451>; SPIN-код: 9215-6839.

Кетеван Элгуджаевна Гагва / Ketevan E. Gagva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4828-8846>; SPIN-код: 3282-5532.

Сергей Николаевич Новиков / Sergey N. Novikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>; SPIN-код: 7346-0687.

Антон Алексеевич Барчук / Anton A. Barchuk / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4629-3326>; SPIN-код: 3599-5665.

Андрей Олегович Нефедов / Andrey O. Nefedov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6228-182X>; SPIN-код: 2365-9458.

Евгений Андреевич Арсеньев / Evgeny A. Arsenyev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2775-426X>; SPIN-код: 5414-4502.

Сергей Александрович Тарков / Sergey A. Tarkov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5092-3733>; SPIN-код: 9125-4953.

Юлия Сергеевна Мельник / Yulia S. Melnik / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3541-2764>; SPIN-код: 6569-9375.

Роман Владимирович Новиков / Roman V. Novikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1873-1293>.

Антон Юрьевич Зозуля / Anton Yu. Zozulya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0635-6967>; SPIN-код: 3344-5337.

Филипп Евгеньевич Антипов / Philip E. Antipov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8505-4977>.

Николай Дмитриевич Ильин / Nikolay D. Ilyin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6472-0427>; SPIN-код: 6530-9161.

Николай Юрьевич Аристидов / Nikolay Yu. Aristidov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-2515-7602>; SPIN-код: 5739-6973.





© А.А. Захаренко, Л.И. Гайнуллина, А.А. Свечкова, О.А. Тен, А.Х. Хамид

Синдром низкой передней резекции после операций по поводу рака прямой кишки низкой локализации: обзор литературы

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

© Alexander A. Zakharenko, Leyla I. Gaynullina, Anna A. Svechkova, Oleg A. Ten, H. Khamid Abdo

Low Anterior Resection Syndrome after Surgeries for Distal Rectal Cancer: Literature Review

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Колоректальный рак по своей распространенности занимает одну из лидирующих позиций в структуре онкологических заболеваний, при этом на долю рака прямой кишки приходится более трети всех случаев. Оперативное лечение, включающее этап тотальной мезоректумэктомии, в комбинации с неoadъювантной лучевой терапией является стандартом лечения средне- и нижеампулярного рака прямой кишки. По данным литературы, до 90 % пациентов, перенесших переднюю резекцию прямой кишки, сообщают о различных проявлениях дисфункции кишечника в послеоперационном периоде, объединенных в синдром низкой передней резекции. Выраженность функциональных расстройств при данном синдроме варьируется по степени тяжести и оценивается по шкале LARS, при этом тяжесть синдрома коррелирует со снижением качества жизни пациентов. Основными этиологическими факторами развития являются нарушение иннервации сфинктера и механическое его повреждение. Лечение синдрома низкой передней резекции принято разделять на 3 линии — от консервативной терапии и терапии биологической обратной связи до стимуляции крестцового нерва, и выведении постоянной колостомы при рефрактерности к лечению в течении двух лет и более.

Ключевые слова: рак прямой кишки; синдром низкой передней резекции; тотальная мезоректумэктомия; недержание кала

Для цитирования: Захаренко А.А., Гайнуллина Л.И., Свечкова А.А., Тен О.А., Хамид А.Х. Синдром низкой передней резекции после операций по поводу рака прямой кишки низкой локализации: обзор литературы. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(2): 224-232.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-224-232

✉ Контакты: Свечкова Анна Алексеевна, svechkova-95@mail.ru

Colorectal cancer by its prevalence is one of the leading in the structure of oncological diseases, while rectal cancer accounts for more than a third of all cases. Surgical treatment, including total mesenteric excision, in combination with neoadjuvant radiotherapy, is the standard treatment for distal rectal cancer. The literature suggests that up to 90 % of patients undergoing anterior rectal resection report various manifestations of bowel dysfunction in the postoperative period, collectively referred to as low anterior resection syndrome (LARS). The severity of functional disorders in this syndrome varies in severity and is assessed by the LARS scale, while the severity of the syndrome correlates with a decrease in the quality of life of patients. The main etiological factors of development are sphincter nerve damage and mechanical damage to the sphincter. Management of LARS is generally divided into 3 lines of treatment, ranging from conservative and biofeedback therapy to sacral nerve stimulation, and creation of a permanent stoma for patients with more persistent or intractable symptoms beyond 2 years of therapy.

Keywords: rectal cancer; low anterior resection syndrome; total mesenteric excision; fecal incontinence

For Citation: Alexander A. Zakharenko, Leyla I. Gaynullina, Anna A. Svechkova, Oleg A. Ten, Abdo H. Khamid. Low anterior resection syndrome after surgeries for distal rectal cancer: Literature review. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(2): 224-232. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-224-232

Введение

На сегодняшний день колоректальный рак занимает третье место по распространенности и второе по смертности от злокачественных заболеваний в мире. При этом на долю опухолей прямой кишки приходится более трети случаев [1]. 5-летняя общая выживаемость составляет от

94,7 % при I стадии до 31,5 % при IV стадии заболевания [2]. Лечение рака прямой кишки (РПК) является динамичной областью медицины за счет совершенствования методов диагностики и внедрения новых методов лечения: малоинвазивной и органосберегающей хирургии, таргетной и иммунотерапии, органосохраняющей терапии. Однако радикальное хирургическое ле-

чение, наряду с неоадьюватной химиолучевой и адьюватной химиотерапией, остается стандартной опцией в лечении локального и местно-распространенного РПК [3].

Существует два основных направления в хирургии рака среднеампулярного и нижеампулярного отделов прямой кишки: низкая передняя резекция прямой кишки, являющаяся сфинктерсберегающей операцией, и брюшнопромежностная экстирпация (БПЭ).

Выбор хирургической тактики зависит от локализации опухоли, степени ее инвазии в сфинктер и распространения в окружающие ткани. При сравнении онкологических результатов у пациентов, перенесших БПЭ и сфинктерсберегающую операцию по поводу рака прямой кишки, значимых различий в риске рецидива и в отношении прогноза заболевания выявлено не было [4]. На сегодняшний день низкая передняя резекция с тотальной мезоректумэктомией стала предпочтительной процедурой у пациентов с опухолями средне- и нижеампулярных отделов прямой кишки [5]. Данная операция была впервые внедрена в практику в 1948 г. С.Ф. Dixon и заключается в удалении участка прямой кишки с опухолью с формированием колоректального анастомоза.

Оперативное лечение средне- и нижеампулярного РПК, как и других локализаций, может сопровождаться рядом краткосрочных и долгосрочных осложнений, таких как несостоятельность первичного анастомоза, спаечная болезнь, абсцессы брюшной полости и др. Одним из наиболее часто встречающихся долгосрочных последствий является синдром низкой передней резекции (СНПР).

СНПР представляет собой группу функциональных расстройств кишечника, наблюдаемых у 80–90 % пациентов после сфинктерсберегающих операций на прямой кишке [6]. Для него могут быть характерны непредсказуемая и вариабельная работа кишечника, измененная консистенция стула, многократная болезненная дефекация, императивные позывы и недержание кала. Одной из главных причин ухудшения качества жизни у пациентов с СНПР является фекальная инконтиненция, тяжесть которой может варьироваться от неконтролируемого недержания газов до полной спонтанной эвакуации содержимого кишечника.

За последние 5 лет на данную тему было проведено около 17 пилотных исследований, посвященных как выявлению факторов риска и их коррекции, так и лечению СНПР. Таким образом, СНПР является одним из наиболее значимых последствий низкой РПК, что безусловно ведет к ухудшению качества жизни и является актуальной проблемой современной колопроктологии.

Факторы риска развития СНПР

В 2021 г. S. Benli и соавт. провели клиническое исследование, посвященное анализу факторов, влияющих на СНПР, в результате которого было выявлено, что уровень формирования межкишечного анастомоза менее 8,5 см от аноректальной линии непосредственно связан с развитием синдрома [7]. В других исследованиях критический порог отличался и составлял 6,5 см в исследовании F. Miuccia [8] и 5 см в работе Juliane Kupsch 2018 г. [9]. Все эти исследования подтвердили, что низкий или ультранизкий анастомоз является фактором риска тяжелого СНПР [7]. Исследование Sun и соавт. подтвердило связь между высотой анастомоза и тяжестью СНПР и, в результате многомерного логистического регрессионного анализа, авторы предположили, что именно уровень анастомоза, а не высота расположения опухоли, был независимым фактором риска развития СНПР [10].

W. Marti и соавт. в исследовании, посвященном сравнению функциональных результатов трех типов реконструкций после резекции прямой кишки, рандомизировали 257 пациентов из 15 клиник для оперативного лечения с реконструкцией одним из следующих способов: колоректальный анастомоз конец в конец, формирование J-резервуара толстой кишки и анастомоз конец в бок. В результате не было обнаружено существенной разницы в эвакуаторных функциях у пациентов всех групп через 6, 18 и 24 мес. после операции [11]. В мета-анализе Rui Sun и соавт. в 2021 г. впервые опубликовали данные по сравнению функциональных результатов после реконструкции прямой кишки с формированием J-резервуара и анастомозом конец в конец после низких передних резекций: существенной разницы в проявлениях СНПР через 2 года или более не обнаружено [12].

С октября 2015 по ноябрь 2017 гг. в отделении проктологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина проведено проспективное контролируемое исследование по оценке эффективности различных способов реконструкции прямой кишки после тотальной мезоректумэктомии по поводу рака средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки. Все пациенты были рандомизированы на 3 группы по способу реконструкции: J-образный резервуар (J-OP), анастомоз бок-в-конец (БВК), конец-в-конец (КВК), характеристики пациентов сопоставимы. Независимо от вида реконструкции показатели максимального давления покоя и напряжения в анальном канале начинают нарастать с 6 мес. после закрытия стомы, не имея достоверных различий между группами к 12 мес. На всех этапах послеоперационного мониторинга показатели неорек-

тальной чувствительности, первый и постоянный позыв к дефекации были достоверно выше при формировании J-OP. Наивысший показатель максимально переносимого объема также зарегистрирован в группе J-OP, что говорит о способности накапливания и удерживания кишечного содержимого. Выраженные проявления СНПР отмечены у достоверно большего количества пациентов, которым был сформирован анастомоз КВК, в сравнении с анастомозами J-OP и БВК. На протяжении всего периода и по прошествии 12 мес. после закрытия превентивной кишечной стомы частота стула у пациентов с J-OP была достоверно реже в сравнении с анастомозом БВК и КВК. Наряду с улучшением резервуарной функции в группе J-OP (в меньшей степени в БВК) были выявлены проблемы с опорожнением кишки, наличием фрагментированного многомоментного стула, что иногда требовало применения микроклизм. При межгрупповом попарном сравнении на сроках 3 и 6 мес. после закрытия стомы достоверно чаще микроклизмы применялись в основной группе с J-OP [13].

В 2021 г. Kim и соавт. опубликовали статью по оценке риска развития СНПР после повторной операции по поводу несостоятельности первичного колоректоанастомоза на основании шкалы LARS (Low Anterior Resection Syndrome) и опросника о характере дефекации Мемориального онкологического центра Слоана Кеттеринга. В результате были выявлены достоверные различия в отношении основных показателей СНПР между группами пациентов с несостоятельностью первичного анастомоза и без осложнений: встречаемость тяжелого СНПР составила 11,1 % и 37,8 % в группе контроля и группе пациентов, перенесших повторную операцию по поводу несостоятельности первичного анастомоза соответственно, а количество баллов по опроснику составило $67,29 \pm 10,4$ и $56,49 \pm 7,2$ для двух групп [14]. В том же году Sun и соавт. опубликовали систематический обзор, подтверждающий связь между фактом несостоятельности первичного анастомоза и повышенным риском возникновения СНПР. Однако в данном исследовании авторы придерживаются теории поражения вегетативных ганглиев параректальной клетчатки вследствие инфицирования и воспаления органов малого таза [12]. В исследовании Jutesten также оценивались долгосрочные функциональные результаты после повторной операции по поводу несостоятельности первичного анастомоза в рамках возникновения СНПР. Из 42 пациентов с несостоятельностью анастомоза через 83,5 мес. после операции у 28 наблюдался значительный СНПР, что составляет 66,7 %, тогда как у пациентов без несостоятельности СНПР встречался в 45,8 % [15].

Выведение протективной стомы является эффективным методом профилактики несостоятельности первичного анастомоза после низкой передней резекции. Однако формирование превентивной стомы может ухудшить долгосрочные функциональные результаты [16, 17]. Несмотря на то, что в литературе по-прежнему мало информации по этому вопросу, данные рандомизированного клинического исследования (РКИ) Weipeng Sun и соавт. и наблюдения в рамках исследования QoLiRECT показали, что временная илеостомия является важным предиктором кишечной дисфункции, по данным опросника LARS [10, 18]. Срок выполнения реконструктивно-восстановительного этапа также может влиять на развитие СНПР [16]. В исследовании Sturiale и соавт. представлен анализ функциональных результатов после низкой ПРПК. Авторы показали, что у пациентов с тяжелым проявлением СНПР время до закрытия стомы было больше, чем у пациентов с незначительными проявлениями, или без СНПР (5,4 мес. против 3,3 мес. против 2,6 мес.) [19], однако это не было подтверждено в других работах о сроках закрытия илеостомы [10, 20].

В 2010 г. была разработана методика трансанальной тотальной мезоректумэктомии [21]. Преимущества трансанального подхода заключаются в более точном рассечении тканей вокруг дистального отдела прямой кишки и лучшей визуализации прилегающих структур. Выполнение трансанальной тотальной мезоректумэктомии предотвращает травматизацию тазовых нервных сплетений, как следствие уменьшает нежелательные функциональные последствия. Alimova и соавт. в результатах мета-анализа сообщают, что пациенты после трансанальной и лапароскопической тотальной мезоректумэктомии имеют схожие отдаленные онкологические и функциональные исходы, а также схожее качество жизни. Однако в группе трансанальной тотальной мезоректумэктомии наблюдался значительно более высокий балл LARS [22].

Неoadьювантная химиолучевая терапия является стандартным этапом лечения среднеампулярного и нижеампулярного РПК [3]. Однако голландское исследование показало, что через 14 лет после операции у пациентов, даже с коротким курсом (5×5 Гр) предоперационной лучевой терапии, чаще наблюдались серьезные симптомы СНПР, чем у пациентов без неoadьювантного лечения [23]. В 2022 г. Liang и соавт. в мета-анализе, включавшем 1 654 пациента из 6 исследований, сообщили о тяжелом или незначительном СНПР у 68 % пациентов, при этом СНПР был гораздо более распространен в группе пациентов, подвергавшихся предоперационной лучевой терапии (84,9 % vs 61 %) [24]. Опи-

санные выше результаты подтверждаются рядом исследований, включая рандомизированные клинические исследования, мета-анализ и обзорные статьи [10, 12, 25, 26].

В 2021 г. в журнале *Asian Journal of Surgery* опубликовано исследование с участием пациентов, перенесших радикальную резекцию по поводу РПК с предшествующим химиотерапевтическим лечением. При анализе результатов исследователи пришли к выводу, что неоадьювантная химиотерапия сама по себе не оказала существенного негативного влияния на показатель LARS [27], что подтверждается предыдущим аналогичным ретроспективным исследованием [27].

Мета-анализ, проведенный Ye и соавт. показал негативное влияние химиотерапевтического лечения перед операцией, однако в данной статье оценивались пациенты после комплексного химиолучевого лечения [25].

По данным отечественных и зарубежных исследований, возраст пациента также является фактором риска развития СНПР. В исследовании A. Dulskas было показано, что у пациентов в возрасте 51–75 лет СНПР встречался значительно чаще и увеличивался с возрастом, с более высокой частотой встречаемости у женщин после 75 лет [28]. В исследовании Sanberg и соавт. молодой возраст и женский пол являются факторами риска развития СНПР, данной когорте пациентов предпочтительно раннее закрытие преентивной илеостомы [18].

В своем исследовании Dulskas и соавт. показали, что операции на органах репродуктивной системы в анамнезе и применение различных неврологических препаратов были независимыми факторами риска тяжелого СНПР. Авторы также утверждают, что СНПР может быть вызван другими состояниями и заболеваниями, и в связи с этим рекомендуют проводить опрос пациентов как до операции (POLARS), так и после операции по шкале LARS [28].

Синдром низкой передней резекции: от общего к частному

Этиология СНПР многофакторна и всё ещё является спорным вопросом. Недержание кала может быть результатом как прямого структурного повреждения внутреннего анального сфинктера во время межсфинктерной резекции, так и вторичного повреждения при введении устройства для формирования аппаратного анастомоза через задний проход. Помимо механического повреждения, нарушение функции сфинктера также может быть вызвано нарушением его иннервации [6, 29, 30]. Ухудшить функциональную роль прямой кишки во время её опорожнения

также может повреждение *m. rectococcygeus* [29]. Кроме того, радикальная резекция при средне- и нижнеампулярном РПК требует удаления большей части прямой кишки, что уменьшает ее способность удерживать кал, и может привести к увеличению ложных позывов к дефекации.

Выделяют две основные категории СНПР. Первая включает в себя нарушения, связанные с повышенной частотой дефекаций, императивные позывы и недержание кала. Вторая заключается в трудностях с опорожнением кишки: ощущение неполного опорожнения и запоры. При этом существует группа пациентов, предъявляющая жалобы как первой группы, так и второй, с чередующимися симптомами, либо с сочетанием двух паттернов [6].

Долгосрочные симптомы СНПР обусловлены постоянными изменениями, включающими как непосредственное повреждение мышечных волокон, так и вегетативных нервов внутреннего анального сфинктера, регулирующих сократительную функцию прямой кишки [31]. Несмотря на возможный спонтанный регресс симптомов СНПР [32], рандомизированное контролируемое исследование, проведенное Chen и соавт., говорит о том, что 46 % пациентов, перенесших операцию по поводу средне- и нижнеампулярного РПК, испытывают симптомы в период наблюдения до 14,6 лет [33].

Оценка СНПР

Проблема недержания кала у пациентов после низкой передней резекции прямой кишки давно является обсуждаемым и актуальным вопросом. В 1993 г. Marcio Jorge в соавт. с Steven Wexner разработали одну из первых шкал, оценивающих недержание кала и газов, принимая во внимание значимость воздействия данного состояния на качество жизни пациентов [34]. На сегодняшний день наиболее актуальными и оптимальными шкалами для оценки СНПР являются LARS и MSKCC-BFI (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center bowel function instrument).

Шкала LARS представляет собой валидированный опросник из 5 пунктов, предложенный Emmertsen и соавт. в 2012 г. для датской популяции с целью оценки функции кишечника после сфинктерсберегающих операций при раке прямой кишки [35]. Шкала LARS содержит в себе вопросы, направленные на оценку недержания газов, жидкого стула, частоты дефекации, запоров и срочности дефекации. Итоговая сумма баллов по опроснику варьируется от 0 до 42: 0–20 баллов — пациенты без СНПР, пациенты, набравшие 21 балл и выше определяются в группу СНПР. В то же время существует определенная корреляция между количеством баллов

по шкале LARS и снижением качества жизни. Было обнаружено, что пациенты, набравшие 30 баллов и более (тяжелый СНПР), подвержены значительному снижению качества жизни [36].

Шкала для определения функции кишечника Мемориального онкологического центра Слоана Кеттеринга — валидированный опросник для подсчета баллов из 18 пунктов для оценки функции кишечника после сфинктерсберегающих операций. Опросник учитывает факторы, связанные с питанием, количество, форму, качество и время дефекации, ощущение вздутия живота, использование антидиарейных препаратов и недержание кала в течение 4 недель. Количество баллов варьируется от 18 до 90, при этом более высокие баллы соответствуют лучшему функционированию кишечника [37]. Данная шкала позволяет проводить более всестороннюю и тщательную оценку СНПР, но может быть менее практичной в клинических условиях, по сравнению с оценкой LARS из-за большего объема вопросов [38].

Аноректальная манометрия — один из объективных методов диагностики функциональных нарушений прямой кишки. При помощи баллонного катетера и датчика давления оценивают следующие параметры: давление в прямой кишке в покое, максимальное давление сжатия, ректоанальный тормозный рефлекс, максимально допустимый объем прямой кишки и её податливость. Аноректальная манометрия не используется для диагностики СНПР, но может быть использована для мониторинга ответа на терапию [39]. Результаты аноректальной манометрии коррелируют с тяжестью СНПР. В 2017 г. P. Inhat в проспективном одноцентровом исследовании, включавшем 83 пациента, оценивали функционирование прямой кишки через 1 год после низкой передней резекции. По результатам аноректальной манометрии давление анального сфинктера в состоянии покоя, максимально переносимый объем и податливость прямой кишки были значительно ниже у пациентов с тяжелым СНПР, по сравнению с пациентами с незначительным СНПР или без него [40]. Исследование, проведенное Kakodkar и соавт. показало, что результаты предоперационной аноректальной манометрии не могут адекватно предсказать риск возникновения СНПР в послеоперационном периоде, но отсутствие ректоанального тормозного рефлекса связано с развитием СНПР после низкой передней резекции прямой кишки [41].

Профилактика

Четкой системы профилактики развития СНПР у пациентов, перенесших низкую переднюю резекцию с тотальной мезоректумэктоми-

ей, не разработано. В ряде исследований, посвященных выявлению методов предотвращения СНПР, показано, что интраоперационный нейромониторинг, реабилитация тазового дна до закрытия стомы и использование трансанального орошения на ранних сроках могут улучшить послеоперационные показатели функционирования прямой кишки [42–44].

Лечение СНПР

Лечение СНПР разделяется на 3 линии. Терапия первой линии включает изменение диеты, дополнительное употребление клетчатки и прием противодиарейных препаратов. Рекомендуется также избегать употребления продуктов, которые могут размягчать стул, таких как кофеин, цитрусовые, острая пища и алкоголь, а также увеличить количество пищевых волокон (например, метилцеллюлозы) [45, 46]. Медикаментозная терапия в основном состоит из препаратов, подавляющих избыточную моторику толстой кишки. Противодиарейные препараты, такие как Лоперамид и Атропин, могут быть использованы для уменьшения перистальтики толстой кишки и, возможно, повышения тонуса внутреннего анального сфинктера [6]. По данным исследования, проведенного Ruoo и соавт., применение антагонистов 5-HT₃ рецепторов снижает частоту дефекаций, при этом доля тяжелого СНПР через 4 недели составила 58 % в группе пациентов, получавших терапию Рамосетроном, по сравнению с 82 % в контрольной группе. К возможным побочным эффектам терапии рамосетроном относятся запоры, недержание кала и сильные постпрандиальные сокращения прямой кишки [47].

Клизмы большого объема рекомендуются в качестве терапии первой линии при СНПР, особенно при его тяжелом течении [48]. Такой результат частично обусловлен простым механическим эффектом промывания, увеличивающем время до следующего акта дефекации. Кроме того, регулярное поддержание функции кишечника может восстановить моторику толстой кишки, поскольку было обнаружено, что клизмы объемом более 250 мл вызывают активную перистальтику толстой кишки [6]. В 2022 г. Pieniowski и соавт. опубликовали результаты рандомизированного контролируемого исследования по изучению эффективности трансанального орошения, клизм большим объемом, по сравнению с медикаментозным лечением. Результаты оценивались по шкале LARS, шкале по оценке недержания кала клиники Кливленда во Флориде и опроснику QoL (quality of life). Через 12 мес. в группе, которой проводилось трансанальное орошение, наблюдались значительно более низкие показатели LARS,

как и показатели шкалы недержания кала. Кроме того, пациенты в группе трансанального орошения набирали значительно более высокий показатель качества жизни, по сравнению с контрольной группой [49]. В исследовании В. Rodrigues по использованию метода трансанального орошения у исследуемых пациентов, помимо улучшения функций кишечника, наблюдалось также повышение показателей качества жизни пациентов и изменение физических, социальных и эмоциональных аспектов жизни в лучшую сторону [50].

К терапии первой линии также относится чрескожная стимуляция большеберцового нерва. В систематическом обзоре Tazhikova и соавт. представлены данные о положительном влиянии стимулирования большеберцового нерва на недержание кала у пациентов с СНПР и, как следствие, улучшение качества жизни. Авторы указывают на высокую неоднородность и спорное качество включенных исследований, определяют свои выводы как предварительные и сообщают о необходимости проведения дальнейших крупных проспективных РКИ с использованием валидированных, последовательных и комплексных методов оценки для определения эффективности стимуляции большеберцового нерва при лечении пациентов с СНПР [51]. В РКИ Marinello и соавт. оценивалась эффективность чрескожной стимуляции большеберцового нерва в лечении СНПР через год после операции. Пациентам проводилось 16 сеансов стимуляции по 30 мин. раз в неделю в течение 12 недель подряд, за которыми следовали четыре дополнительных сеанса раз в две недели в течение следующих 4 недель. В результатах авторы сообщают об уменьшении выраженности недержания кала и улучшении качества жизни пациентов [52]. По данным РКИ, проведенного Enriquez-Navascues и соавт., трансанальное орошение значительно улучшило состояние пациентов с тяжелым СНПР у 80 % пациентов, в то время как стимуляция претибиального нерва уменьшило проявления СНПР только у 38 % [53].

Если у пациента на фоне первой линии лечения сохраняются выраженные симптомы СНПР в течение 6 мес. и более, показано использование второй линии лечения по реабилитации мышц тазового дна: упражнения Кегеля и тренировки анального сфинктера с биологической обратной связью. В многоцентровом проспективном РКИ по оценке эффективности метода тренировки мышц тазового дна после низкой передней резекции с тотальной мезоректумэктомией было показано статистически значимое снижение СНПР через 6 мес. после операции. Однако статистически значимой разницы в выраженности

симптомов СНПР через 12 мес. не наблюдалось, что оправдывает применение метода тренировки мышц тазового дна в качестве метода лечения на ранних сроках послеоперационной реабилитации [54]. В исследовании по оценке терапии с биологической обратной связью было показано, что применение данного метода в лечении пациентов с СНПР связано с лучшими показателями по шкале Векснера [55]. Тренировка с упражнениями для мышц тазового дна с биологической обратной связью была более эффективна по показателям шкалы Мемориального онкологического центра Слоана Кеттеринга через 3 мес. после операции, по сравнению с изолированными упражнениями для мышц тазового дна [56].

К терапии третьей линии относится стимуляция крестцового нервного сплетения [57]. Механизм его заключается в стимуляции через афферентные нервы с аноректального и центрального уровней, уменьшая антеградную подвижность толстой кишки и увеличивая ретроградную активность [58]. Данный метод у пациентов с рефрактерным недержанием кала может помочь улучшить функционирование прямой кишки. Имплантация нейростимулятора — двухэтапная процедура, включающая диагностическую фазу и фазу постоянной имплантации [59]. На этапе диагностики для тестовой стимуляции производится установка четырехполярного электрода с целью обнаружения реакции со стороны S3, считающуюся удовлетворительной при соответствующем подергивании пальца ноги. После подкожного туннелирования электрода к месту расположения нейростимулятора, в ягодичном кармане подключается внешний стимулятор, и стимуляция устанавливается на порог чувствительности. Затем пациенты ведут дневник дефекации в течение 2-х недельного периода тестовой стимуляции, после чего постоянная имплантация осуществляется пациентам с улучшением состояния относительно недержания кала более чем на 50 %. Croese и соавт. продемонстрировали эффективность этого метода у пациентов после второй линии терапии [59]. По данным систематического обзора Ram и соавт., метод стимуляции крестцового нервного сплетения снижает выраженность симптомов СНПР по шкале LARS на 52,8 % [60]. Недавно опубликованное исследование Meurer и соавт. также подтверждает эти результаты [61]. Rubio-Perez и соавт. в проводимом исследовании доказали, что у пациентов, получавших неoadьювантную лучевую терапию, средний показатель ответа на проводимое лечение был ниже, чем у пациентов группы контроля [62]. Пациентам без ответа на терапию в течение двух лет может быть показано выведение колостомы [57, 63]. Формирование постоянной колостомы при дисфункции

кишечника происходит у 1,8–3,2 % пациентов, перенесших низкую переднюю резекцию с тотальной мезоректумэктомией [64].

Заключение

СНПР является распространенным долгосрочным последствием сфинктерсберегающей операции при средне- и нижнеампулярном раке прямой кишки, связанный с множеством различных факторов. Несмотря на имеющиеся в научной литературе данные об этиологии и эпидемиологии, методы профилактики СНПР остаются дискуссионными, нет единых стандартов лечения данной когорты пациентов.

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, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors contributed equally to the article.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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>.
- Hong Y., Kim J., Choi Y.J., et al. Clinical study of colorectal cancer operation: Survival analysis. *Korean J Clin Oncol.* 2020; 16(1): 3-8.-DOI: <https://doi.org/10.14216/kjco.20002>.
- Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO.* 2022; 12(3s2-1): 401-54.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-401-454>. [Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S., et al. M.V. practical recommendations for the drug treatment of colon cancer, rectosigmoid junction and rectum. *Malignant Tumors: Practical recommendations RUSSCO.* 2022; 12(3s2-1): 401-54.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-401-454>. (In Rus)].
- Tsukamoto S., Kanemitsu Y., Shida D., et al. Comparison of the clinical results of abdominoperanal intersphincteric resection and abdominoperineal resection for lower rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2017; 32(5): 683-9.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00384-017-2755-2>.
- Hughes D.L., Cornish J., Morris C., et al. Functional outcome following rectal surgery—predisposing factors for low anterior resection syndrome. *Int J Colorectal Dis.* 2017; 32(5): 691-7.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00384-017-2765-0>.
- Nguyen T.H., Chokshi R.V. Low anterior resection syndrome. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020; 22(10).-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11894-020-00785-z>.
- Enli S., Çolak T., Türkmenoğlu M.Ö. Factors influencing anterior/low anterior resection syndrome after rectal or sigmoid resections. *Turk J Med Sci.* 2021; 51(2): 623-30.-DOI: <http://dx.doi.org/10.3906/sag-2007-145>.
- Miacci F.L.C., Guetter C.R., Moreira P.H., et al. Síndrome da ressecção anterior do reto: fatores preditivos. *Rev Col Bras Cir.* 2019; 46(6).-DOI: <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20192361>.
- Kupsch J., Jackisch T., Matzel K.E., et al. Outcome of bowel function following anterior resection for rectal cancer—an analysis using the low anterior resection syndrome (LARS) score. *Int J Colorectal Dis.* 2018; 33(6): 787-98.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00384-018-3006-x>.
- Sun W., Dou R., Chen J., et al. Impact of long-course neoadjuvant radiation on postoperative low anterior resection syndrome and quality of life in rectal cancer: post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Ann Surg Oncol.* 2018; 26(3): 746-55.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-018-07096-8>.
- Marti W.R., Curti G., Wehrli, et al. Clinical outcome after rectal replacement with side-to-end, colon-j-pouch, or straight colorectal anastomosis following total mesorectal excision. *Ann Surg.* 2019; 269(5): 827-35.-DOI: <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000003057>.
- Sun R., Dai Z., Zhang Y., et al. The incidence and risk factors of low anterior resection syndrome (LARS) after sphincter-preserving surgery of rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2021; 29(12): 7249-58.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06326-2>.
- Расулов А.О., Байчоров А.Б., Мерзлякова А.М., et al. Реконструкция прямой кишки после тотальной мезоректумэктомии: функциональные результаты и качество жизни. Креативная хирургия и онкология. 2021; 11(3): 195-202.-DOI: <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-3-195-202>. [Rasulov A.O., Baichorov A.B., Merzlyakova A.M., et al. Reconstruction of the rectum after total mesorectal excision: functional results and quality of life. *Creative Surgery and Oncology.* 2021; 11(3): 195-202.-DOI: <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-3-195-202>. (In Rus)].
- Kim S., Kang S.I., Kim S.H., et al. The effect of anastomotic leakage on the incidence and severity of low anterior resection syndrome in patients undergoing proctectomy: a propensity score matching analysis. *Ann Coloproctol.* 2021; 37(5): 281-90.-DOI: <https://doi.org/10.3393/ac.2021.03.15>.
- Jutesten H., Buchwald P.L., Angenete E., et al. High risk of low anterior resection syndrome in long-term follow-up after anastomotic leakage in anterior resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2021; 65(10): 1264-73.-DOI: <https://doi.org/10.1097/dcr.0000000000002334>.
- Annicchiarico A., Martellucci J., Solari S., et al. Low anterior resection syndrome: can it be prevented? *Int J Colorectal Dis.* 2021; 36(12): 2535-52.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00384-021-04008-3>.

17. Garg P.K., Goel A., Sharma S., et al. Protective diversion stoma in low anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Visc Med.* 2019; 35(3): 156-60.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000497168>.
18. Sandberg S., Asplund D., Bisgaard T., et al. Low anterior resection syndrome in a Scandinavian population of patients with rectal cancer: a longitudinal follow-up within the QoLiRECT study. *Colorectal Dis.* 2020; 22(10): 1367-78.-DOI: <https://doi.org/10.1111/codi.15095>.
19. Sturiale A., Martellucci J., Zurli L., et al. Long-term functional follow-up after anterior rectal resection for cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2016; 32(1): 83-8.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00384-016-2659-6>.
20. Jiménez-Rodríguez R.M., Segura-Sampedro J.J., Rivero-Belenchón I., et al. Is the interval from surgery to ileostomy closure a risk factor for low anterior resection syndrome? *Colorectal Dis.* 2017; 19(5): 485-90.-DOI: <https://doi.org/10.1111/codi.13524>.
21. Sylla P., Rattner D.W., Delgado S., et al. NOTES transanal rectal cancer resection using transanal endoscopic microsurgery and laparoscopic assistance. *Surg Endosc.* 2010; 24(5): 1205-10.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-010-0965-6>.
22. Alimova I., Chernyshov S., Nagudov M., et al. Comparison of oncological and functional outcomes and quality of life after transanal or laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 2021; 25(8): 901-13.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10151-021-02420-z>.
23. Bregendahl S., Emmertsen K.J., Lous J., et al. Bowel dysfunction after low anterior resection with and without neoadjuvant therapy for rectal cancer: a population-based cross-sectional study. *Colorectal Dis.* 2013; 15(9): 1130-9.-DOI: <https://doi.org/10.1111/codi.12244>.
24. Liang Z., Zhang Z., Wu D., et al. Effects of preoperative radiotherapy on long-term bowel function in patients with rectal cancer treated with anterior resection: a systematic review and meta-analysis. *Technol Cancer Res Treat.* 2022; 21: 153303382211051.-DOI: <https://doi.org/10.1177/15330338221105156>.
25. Ye L., Huang M., Huang Y., et al. Risk factors of postoperative low anterior resection syndrome for colorectal cancer: A meta-analysis. *Asian J Surg.* 2022; 45(1): 39-50.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2021.05.016>.
26. Sun W., Dou R., Chen J., et al. Impact of long-course neoadjuvant radiation on postoperative low anterior resection syndrome and quality of life in rectal cancer: post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Ann Surg Oncol.* 2018; 26(3): 746-55.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-018-07096-8>.
27. Zhang Q., An L., Yu R., et al. The impact of neoadjuvant chemotherapy on low anterior resection syndrome after rectal cancer resection: A 6 Months longitudinal follow-up. *Asian J Surg.* 2021; 44(10): 1260-5.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2021.02.010>.
28. Dulskas A., Kavaliauskas P., Kulikauskas E., et al. Low anterior resection syndrome: what have we learned assessing a large population? *J Clin Med.* 2022; 11(16): 4752.-DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11164752>.
29. Koda K., Yamazaki M., Shuto K., et al. Etiology and management of low anterior resection syndrome based on the normal defecation mechanism. *Surg Today.* 2019; 49(10): 803-8.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00595-019-01795-9>.
30. Ishiyama G., Hinata N., Kinugasa Y., et al. Nerves supplying the internal anal sphincter: an immunohistochemical study using donated elderly cadavers. *Surg Radiol Anat.* 2014; 36(10): 1033-42.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00276-014-1289-3>.
31. Emmertsen K.J., Laurberg S. Impact of bowel dysfunction on quality of life after sphincter-preserving resection for rectal cancer. *Br J Surg.* 2013; 100(10): 1377-87.-DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.9223>.
32. Foo C.C., Kin Ng K., Tsang J.S., et al. Low anterior resection syndrome after transanal total mesorectal excision: a comparison with the conventional top-to-bottom approach. *Dis Colon Rectum.* 2020; 63(4): 497-503.-DOI: <https://doi.org/10.1097/dcr.0000000000001579>.
33. Chen T.Y., Wiltink L.M., Nout R.A., et al. Bowel function 14 years after preoperative short-course radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: Report of a multicenter randomized trial. *Clin Colorectal Cancer.* 2015; 14(2): 106-14.-DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2014.12.007>.
34. Jorge M.J.N., Wexner S.D. Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum.* 1993; 36(1): 77-97.-DOI: <https://doi.org/10.1007/bf02050307>.
35. Emmertsen K.J., Laurberg S. Low anterior resection syndrome score: development and validation of a symptom-based scoring system for bowel dysfunction after low anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg.* 2012; 255(5): 922-8.-DOI: <https://doi.org/10.1097/sla.0b013e31824f1c21>.
36. Pieniowski E.H.A., Palmer G.J., Juul T., et al. Low anterior resection syndrome and quality of life after sphincter-sparing rectal cancer surgery: a long-term longitudinal follow-up. *Dis Colon Rectum.* 2019; 62(1): 14-20.-DOI: <https://doi.org/10.1097/dcr.0000000000001228>.
37. Temple L.K., Bacik J., Savatta S.G., et al. The development of a validated instrument to evaluate bowel function after sphincter-preserving surgery for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2005; 48(7): 1353-65.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10350-004-0942-z>.
38. Quezada-Diaz F.F., Elfeki H., Emmertsen K.J., et al. Comparative analysis of the Memorial Sloan Kettering Bowel Function Instrument and the Low Anterior Resection Syndrome Questionnaire for assessment of bowel dysfunction in rectal cancer patients after low anterior resection. *Colorectal Dis.* 2021; 23(2): 451-60.-DOI: <https://doi.org/10.1111/codi.15515>.
39. Cura Pales C.G., An S., Cruz J.P., et al. Postoperative bowel function after anal sphincter-preserving rectal cancer surgery: risks factors, diagnostic modalities, and management. *Ann Coloproctol.* 2019; 35(4): 160-6.-DOI: <https://doi.org/10.3393/ac.2019.08.10>.
40. Ihnát P., Vávra P., Prokop J., et al. Functional outcome of low rectal resection evaluated by anorectal manometry. *ANZ J Surg.* 2017; 88(6).-DOI: <https://doi.org/10.1111/ans.14207>.
41. Kakodkar R., Gupta S., Nundy S. Low anterior resection with total mesorectal excision for rectal cancer: functional assessment and factors affecting outcome. *Colorectal Dis.* 2006; 8(8): 650-6.-DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2006.00992.x>.
42. Rosen H.R., Kneist W., Fürst A., et al. Randomized clinical trial of prophylactic transanal irrigation versus supportive therapy to prevent symptoms of low anterior resection syndrome after rectal resection. *BJS Open.* 2019; 3(4): 461-5.-DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs5.50160>.
43. Martellucci J. Low anterior resection syndrome: A treatment algorithm. *Dis Colon Rectum.* 2016; 59(1): 79-82.-DOI: <https://doi.org/10.1097/dcr.0000000000000495>.
44. Kauff D.W., Roth Y.D.S., Bettzieche R.S., et al. Fecal incontinence after total mesorectal excision for rectal cancer—impact of potential risk factors and pelvic intraoperative

- neuromonitoring. *World J Surg Oncol.* 2020; 18(1).-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12957-020-1782-6>.
45. Bliss D.Z., Savik K., Jung H.J., et al. Dietary fiber supplementation for fecal incontinence: A randomized clinical trial. *Res Nurs Health.* 2014; 37(5): 367-78.-DOI: <https://doi.org/10.1002/nur.21616>.
 46. Paquette I.M., Varma M.G., Kaiser A.M., et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons' clinical practice guideline for the treatment of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum.* 2015; 58(7): 623-36.-DOI: <https://doi.org/10.1097/dcr.0000000000000397>.
 47. Ryoo S.B., Park J.W., Lee D.W., et al. Anterior resection syndrome: a randomized clinical trial of a 5-HT3 receptor antagonist (ramosetron) in male patients with rectal cancer. *Br J Surg.* 2021; 108(6): 644-51.-DOI: <https://doi.org/10.1093/bjs/znab071>.
 48. McCutchan G.M., Hughes D., Davies Z., et al. Acceptability and benefit of rectal irrigation in patients with low anterior resection syndrome: a qualitative study. *Colorectal Dis.* 2018; 20(3).-DOI: <https://doi.org/10.1111/codi.13985>.
 49. Pieniowski E.H.A., Bergström C.M., Nordenvall C.A.M., et al. A randomized controlled clinical trial of transanal irrigation versus conservative treatment in patients with low anterior resection syndrome after rectal cancer surgery. *Ann Surg.* 2022; 277(1): 30-7.-DOI: <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000005482>.
 50. Rodrigues B.D.S., Rodrigues F.P., Buzatti K., et al. Feasibility study of transanal irrigation using a colostomy irrigation system in patients with low anterior resection syndrome. *Dis Colon Rectum.* 2022; 65(3): 413-20.-DOI: <https://doi.org/10.1097/dcr.0000000000002005>.
 51. Tazhikova A., Makishev A., Bekisheva A., et al. Efficacy of tibial nerve stimulation on fecal incontinence in patients with low anterior resection syndrome following surgery for colorectal cancer. *Ann Rehabil Med.* 2022; 46(3): 142-53.-DOI: <https://doi.org/10.5535/arm.22025>.
 52. Marinello F.G., Jiménez L.M., Talavera E., et al. Percutaneous tibial nerve stimulation in patients with severe low anterior resection syndrome: randomized clinical trial. *Br J Surg.* 2021; 108(4): 380-7.-DOI: <https://doi.org/10.1093/bjs/znaa171>.
 53. Enriquez-Navascues J.M., Labaka-Arteaga I., Aguirre-Allende I., et al. A randomized trial comparing transanal irrigation and percutaneous tibial nerve stimulation in the management of low anterior resection syndrome. *Colorectal Disease.* 2019; 22(3): 303-9.-DOI: <https://doi.org/10.1111/codi.14870>.
 54. Asnong A., D'Hoore A., Van Kampen M., et al. The role of pelvic floor muscle training on low anterior resection syndrome. *Ann Surg.* 2022; 276(5): 761-8.-DOI: <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000005632>.
 55. Lee K.H., Kim J.S., Kim J.Y. Efficacy of biofeedback therapy for objective improvement of pelvic function in low anterior resection syndrome. *Ann Surg Treat Res.* 2019; 97(4): 194.-DOI: <https://doi.org/10.4174/ast.2019.97.4.194>.
 56. Wu X.D., Fu C.F., Chen Y.L., et al. Intervention effect of biofeedback combined with pelvic floor muscle exercise on low anterior resection syndrome in patients with low anus-preserving rectal cancer (Chin). *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2019; 99(30): 2337-43.-DOI: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.30.004>.
 57. Martellucci J. Low anterior resection syndrome. *Dis Colon Rectum.* 2016; 59(1): 79-82.-DOI: <https://doi.org/10.1097/dcr.0000000000000495>.
 58. Mege D., Meurette G., Vitton V., et al. Sacral nerve stimulation can alleviate symptoms of bowel dysfunction after colorectal resections. *Colorectal Dis.* 2017; 19(8): 756-63.-DOI: <https://doi.org/10.1111/codi.13624>.
 59. Croese A.D. et al. Using sacral nerve modulation to improve continence and quality of life in patients suffering from low anterior resection syndrome. *ANZ J Surg.* 2018; 88(11): E787-E791.-DOI: <https://doi.org/10.1111/ans.14871>.
 60. Croese A.D., Whiting S., Vangaveti, V.N., et al. The efficacy of sacral neuromodulation in the treatment of low anterior resection syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 2020; 24(8): 803-15.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10151-020-02231-8>.
 61. De Meyere C., Nuytens F., Parmentier I., et al. Five-year single center experience of sacral neuromodulation for isolated fecal incontinence or fecal incontinence combined with low anterior resection syndrome. *Tech Coloproctol.* 2020; 24(9): 947-58.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10151-020-02245-2>.
 62. Rubio-Perez I., Saavedra J., Marijuan J.L., et al. Optimizing sacral neuromodulation for low anterior resection syndrome: learning from our experience. *Colorectal Dis.* 2020; 22(12): 2146-54.-DOI: <https://doi.org/10.1111/codi.15261>.
 63. Sarcher T., Dupont B., Alves A., et al. Anterior resection syndrome: What should we tell practitioners and patients in 2018? *J Visc Surg.* 2018; 155(5): 383-91.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvisurg.2018.03.006>.
 64. Dinnewitzer A., Jäger T., Nawara C., et al. Cumulative incidence of permanent stoma after sphincter preserving low anterior resection of mid and low rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2013; 56(10): 1134-42.-DOI: <https://doi.org/10.1097/dcr.0b013e31829ef472>.

Поступила в редакцию / Received / 07.09.2023

Прошла рецензирование / Reviewed / 17.10.2023

Принята в печать / Accepted for publication / 19.10.2023

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Александр Анатольевич Захаренко / Alexander A. Zakharenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8514-5377>.

Лейла Илдаровна Гайнуллина / Leyla I. Gaynullina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-6084-5017>.

Анна Алексеевна Свечкова / Anna A. Svechkova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0326-2957>.

Олег Андреевич Тен / Oleg A. Ten / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9927-5607>.

Абдо Хейрредин Хамид / H. Khamid Abdo / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4191-723X>.





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

Аблационные технологии в лечении рака молочной железы: обзор литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Введение

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

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

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

Абляционное лечение рака молочной железы

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

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

Радиочастотная абляция

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Микроволновая абляция

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

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

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

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

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

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

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

Криоабляция

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

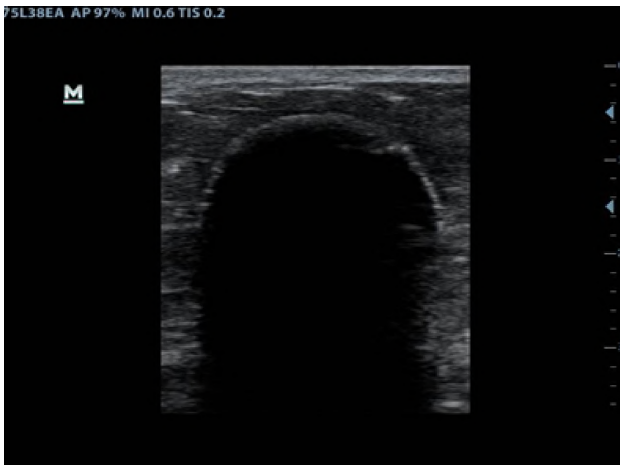


Рис. 1. Ледяной шар после второго цикла замораживания опухоли молочной железы у больной с диагнозом РМЖ (c) T1N0M0 (Прохоров Г.Г., Николаев К.С., Бусько Е.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 2022 г.)

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



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

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

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

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

Среди осложнений наиболее опасным является некроз кожи, встречающийся достаточно



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

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

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

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

Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (HIFU)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Лазерная абляция

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

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

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

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

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

Абляция и иммунотерапия при раке молочной железы

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

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

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

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

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

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

Заключение

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

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

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

Authors' contributions

All authors contributed equally to the article.

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

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

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

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

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

Поступила в редакцию / Received / 16.11.2023
 Прошла рецензирование / Reviewed / 18.12.2023
 Принята к печати / Accepted for publication / 21.12.2023

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

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





© Л.В. Болотина

Стратегия лекарственной терапии метастатического рака молочной железы в условиях расширения палитры противоопухолевых средств

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Larisa V. Bolotina

Drug Therapy Strategy for Metastatic Breast Cancer in the Context of Expanding Anti-Tumor Drug Pallet

P.A. Herzen Moscow State Research Institute — a branch of FSBI «National Medical Research Radiological Centre» of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

Расширение арсенала лекарственных препаратов для лечения метастатического рака молочной железы (РМЖ) определяет необходимость оптимизации существующих подходов к выстраиванию наиболее эффективной линейности терапии. Появление в клинической практике новых конъюгатов моноклональных антител, нацеленных на определенный рецептор, совмещенных с цитостатиком, поставило этот вопрос в отношении терапии пациентов тройным негативным (ТН) и HER2-low РМЖ. В статье представлен обзор основных исследований эффективности сацитузумаба говитекана и трастузумаба дерукстекана в контексте последней версии клинических рекомендаций по лечению данных вариантов метастатического рака молочной железы. Накопление практического опыта и обобщение его в исследованиях реальной клинической практики позволяют клиническим онкологам окончательно сформировать стратегию последовательного применения вновь появляющихся конъюгатов.

Ключевые слова: рак молочной железы; конъюгаты моноклональных антител; тройной негативный рак молочной железы; HER2-low рак молочной железы

Для цитирования: Болотина Л.В. Стратегия лекарственной терапии метастатического рака молочной железы в условиях расширения палитры противоопухолевых средств. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(2): 248-258.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-248-258

✉ Контакты: Болотина Лариса Владимировна, lbolotina@yandex.ru

Введение

На текущем этапе лечебные подходы к терапии диссеминированного рака молочной железы (РМЖ) хорошо отработаны и для практикующего онколога четко регламентируются клиническими рекомендациями, которые не имеют принципиальных отличий в различных странах и согласуются между собой вне зависимости от того, сообществом каких специалистов они сформированы (для РФ АОР, РУССКО, РООМ и др.) (1). Однако появление новых лекарствен-

As the arsenal of drugs available to treat metastatic breast cancer (mBC) expands, there is a need to optimise existing approaches to create the most effective line of therapy. With the advent of novel monoclonal antibody-drug conjugates (ADCs) targeting a specific receptor combined with a cytostatic agent in clinical practice, this question has been raised in relation to the treatment of patients with triple negative (TN) and HER2 low breast cancer. This article reviews the key trials on the efficacy of sacituzumab govitecan and trastuzumab deruxtecan in the context of the latest version of clinical guidelines for the treatment of these types of mBC. The accumulation of practical experience and its generalisation in real-world clinical trials will eventually allow clinical oncologists to formulate a strategy for the consistent use of emerging conjugates.

Keywords: breast cancer; monoclonal antibody conjugates; triple negative breast cancer; HER2-low breast cancer

For Citation: Larisa V. Bolotina. Drug therapy strategy for metastatic breast cancer in the context of expanding anti-tumor drug pallet. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(2): 248-258. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-248-258

ных агентов, демонстрирующих более высокие показатели эффективности, в сравнении с существующими режимами, заставляют предполагать возможность пересмотра текущих стратегий в ближайшие годы. В первую очередь речь идет о конъюгатах моноклональных антител (МАТ) к различным рецепторам на поверхности опухолевой клетки, совмещенных с цитостатиком. Сегодня эффективность таких препаратов изучается при биологических типах РМЖ, трудно поддающихся терапии. В первую очередь это относится к тройному негативному типу (ТН)

РМЖ и отдельно выделенной группе РМЖ, относящихся к HER2-low.

Тройной негативный метастатический рак молочной железы

Сложности лечения ТН РМЖ связаны с отсутствием мишеней для воздействия, и при отсутствии экспрессии PD-L1 и/или герминальных мутаций в генах BRCA1,2, лечение ограничивается назначением цитостатиков с возможным добавлением бевацизумаба к таксановым производным [1].

Сегодня зарубежные рекомендации пополнились современным препаратом в лечении метастатического ТН РМЖ (мТН РМЖ) из класса конъюгата MAT с цитостатиком, направленного на рецептор TROP2, сацитузумабом говитеканом (SG). Трехкомпонентная молекула разработанного лекарственного средства содержит гуманизованное MAT против опухоли-ассоциированного трансдуктора кальциевого сигнала 2, который экспрессируется более чем в 80 % на клетках ТН РМЖ и вовлечен в регуляцию межклеточной адгезии, что определяет склонность опухолевых клеток к агрессивному поведению с ранним возникновением отдаленных метастазов (рис. 1).

Посредством гидролизуемого линкера MAT связано с активным метаболитом иринотекана. Одно MAT связано с 8 молекулами цитостатического агента, что существенно увеличивает его противоопухолевую активность (рис. 2).

Клиническая эффективность SG первоначально была изучена в открытом нерандомизированном корзинном исследовании I/II фаз, в которое вошли 108 пациентов распространенным предлежанным ТН РМЖ [2]. До включения в протокол пациенты должны были получить минимум две предшествующие линии терапии по поводу метастатической фазы ТН РМЖ, одна из которых содержала таксаны. Практически 70 % пациентов имели висцеральные метастазы, среди которых 47 % приходилось на метастатическое поражение печени, 56 % — легких и/или плевры и 2 % на момент включения в исследование имели документированное поражение головного мозга. Ранее пациенты получали терапию различными цитостатиками и их комбинациями (карбоплатин/цисплатин, гемцитабин, паклитаксел/доцетаксел, капецитабин, эрибулин, доксорубин, циклофосфамид, винорелбин, иксабепилон). Несмотря на то, что до назначения SG участники получили от 2 до 10 линий предшествующей терапии, частота объективного ответа (ЧОО) при экспериментальном лечении составила 33 %, в числе которых у 3 больных (2,8 %) удалось достичь полной регрессии всех определявшихся очагов. В дополнение к этому у 13 пациентов была от-

мечена стабилизация заболевания в течение 6 и более мес., что обеспечило частоту клинической эффективности (ЧКЭ) 45,4 %. Медиана длительности достигнутого ответа составила 7,7 мес., а у 16,7 % испытуемых, достигших ответа, его продолжительность превысила 12 мес. Среди пациентов ТН РМЖ медиана выживаемости без прогрессирования (мВБП) приблизилась к полугоду (5,5 мес.), а медиана общей выживаемости (мОВ) превысила 1 год (13 мес.). Для проверки обнаруженной эффективности SG было спланировано и реализовано РКИ III фазы ASCENT, в котором проводилось прямое сравнение терапии SG с терапией по выбору врача (ТБВ), которая традиционно включала в себя эрибулин, гемцитабин, капецитабин или винорелбин. До включения в этот протокол пациенты также получили не менее 2 предшествующих линий терапии, одна из которых содержала таксановые производные. Всего включено было 529 участников с медианой предшествующих линий терапии метастатического ТН РМЖ — 4. Первичной целью авторы определили мВБП. Первые результаты были представлены на международном конгрессе ESMO 2020, а в последующем опубликованы в *The New England Journal of Medicine* [3]. Применение нового препарата в сравнении с наиболее используемыми в клинической практике цитостатиками продемонстрировало превосходство нового режима как по первичной, так и вторичной точкам. Медиана ВБП в группе SG достигла 5,6 мес., тогда как в группе сравнения оказалась немногим более 1,5–1,7 мес. (HR 0,41; $p < 0,0001$). Медиана ОВ на исследуемом препарате составила 12,1 мес. vs 6,7 мес. на ТБВ (HR 0,48; $p < 0,0001$). ЧОО оказалась равна 35 % vs 5 % в группах SG и ТБВ ($p < 0,0001$). Конечно, нельзя не упомянуть о токсических реакциях, которые были зафиксированы в рамках проведенного протокола. Наиболее частыми 3 и более степеней среди них были нейтропения (51 % vs 33 %), диарея (10,5 % vs < 1 %), анемия (8 % vs 5 %), а также фебрильная нейтропения (6 % vs 2 %). Не было зарегистрировано случаев нейропатии и интерстициальной болезни легких (ИБЛ) 3 и более степеней, связанных с терапией сацитузумабом говитеканом.

Благодаря позитивным результатам проведенного исследования панель экспертов, формирующих рекомендации NCCN, пришла к соглашению о том, что для пациентов с герминальными мутациями BRCA 1,2 при отсутствии терапии PARP ингибиторами в 1 линии мТН РМЖ, вторая линия может включать препараты данной группы, причем эти агенты должны быть рассмотрены как приоритетная опция. Альтернативным вариантом предпочтительного выбора для 2 линии лечения при мТН РМЖ является

назначение сацитузумаба говитекана [4] (табл. 1). Отдельный подход может быть использован для подгруппы больных HER2 low мРМЖ, о чем будет сказано ниже.

Помимо SG внимание специалистов привлечено Датопотамаб дерукстекан (Dato-Dxd) — новый конъюгат, который, возможно, в скором времени займет свое достойное место в линейке терапии метастатического ТН РМЖ. Dato-Dxd является конъюгатом, состоящим из МАТ (IgG1) к рецептору TROP-2 и также ингибитора топоизомеразы (рис. 3).

Особенностью цитотоксического компонента Dato-Dxd является его высокая противоопухолевая активность, короткий период выведения из системного кровотока, а также способность к мембранной проницаемости, обеспечивающей эффект уничтожения соседних клеток.

На SABCS 2021 в Сан-Антонио были представлены результаты исследования TROPION-PanTumor01 [5]. В многокогортном исследовании I фазы изучалась эффективность Dato-Dxd при солидных опухолях, рефрактерных к стандартной терапии, включая немелкоклеточный рак легкого, ТН РМЖ, люминальный HER2-негативный РМЖ, рак уротелия, желудка и пищевода. Уровень экспрессии TROP-2 не влиял на включение пациентов в исследование. В когорту мТН РМЖ были включены 44 пациентки, при этом 68 % из них ранее получили 2 и более линии терапии. Дополнительно к этому 30 % ранее получали ингибитор топоизомеразы I как компонент другого МАТ — сацитузумаба говитекана. При медиане времени наблюдения в 7,6 мес. в общей группе больных ТН РМЖ частота объективного ответа (ЧОО) составила 34 %, а контроль роста опухоли (КРО) достиг

77 %. В когорте пациентов, ранее не получавших ингибиторы топоизомеразы I, при медиане времени наблюдения 8,8 мес. ЧОО возросла до 52 %, а КРО — до 81 %. К моменту представления данных медиана длительности ответа достигнута не была, большинство пациентов продолжали терапию. Токсические реакции (ТР), возникшие на фоне применения Dato-Dxd, были управляемыми и в основном не превышали 1–2 степени. Наиболее часто регистрировали тошноту, стоматит, рвоту и слабость. Редукция дозы в связи с нежелательными явлениями (НЯ) потребовалась 18 % пациентов, а в 14 % случаев они послужили причиной удлинения интервалов между курсами. Лишь одна пациентка прекратила терапию из-за токсичности.

Однако для более убедительного суждения об эффективности и месте Dato-Dxd в последовательности режимов лекарственной терапии мТН РМЖ необходимо проведение исследований последующих фаз, результаты которых и окажут решающее действие на мнение экспертного сообщества.

Дополнительно получены позитивные результаты применения Dato-Dxd при гормоно-позитивном HER2-негативном мРМЖ в рамках исследования TROPION-Breast01, что, возможно, позволит внести коррекцию в последовательность линий терапии и при этом биологическом типе опухоли.

HER2-позитивный метастатический рак молочной железы

От 15 % до 20 % случаев инвазивного РМЖ являются HER2-положительными, т. е. отличаются высоким уровнем экспрессии белка,

Таблица 1. Клинические рекомендации NCCN. Рак молочной железы. Версия 4.2023
Table 1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast cancer. Version 4.2023

Тройной негативный рак молочной железы (ТН РМЖ)		
Применение	Подтип РМЖ/биомаркер	Лечебный режим
Первая линия	PD-L1 CPS \geq 10 независимо от герминальных мутаций BRCA	Пембролизумаб + ХТ (наб-паклитаксел, паклитаксел или гемцитабин + карбоплатин), (предпочтительная опция)
	PD-L1 CPS < 10, без герминальных мутаций BRCA1,2	Системная ХТ
	PD-L1 CPS < 10, с герминальными мутациями BRCA1,2	- Ингибитор PARP (олапариб, талазопариб) (предпочтительная опция) - Препараты платины (цисплатин, карбоплатин) (предпочтительная опция)
Вторая линия	Герминальные мутации BRCA1,2	Ингибитор PARP (олапариб, талазопариб) (предпочтительная опция)
	Любой	- Сацитузумаб говитекан (предпочтительная опция) - системная ХТ
	Без герминальных мутаций BRCA 1,2 и HER2 IGHX 1+ или 2+ FISH негативный	Трастузумаб дерукстекан (предпочтительная опция)
Третья и последующие линии	Наличие биомаркеров (например, MSI, NTRK, RET, TMB-H)	Таргетная терапия
	Любой	Системная ХТ

Высокая экспрессия TROP2 выявлена при различных подтипах РМЖ

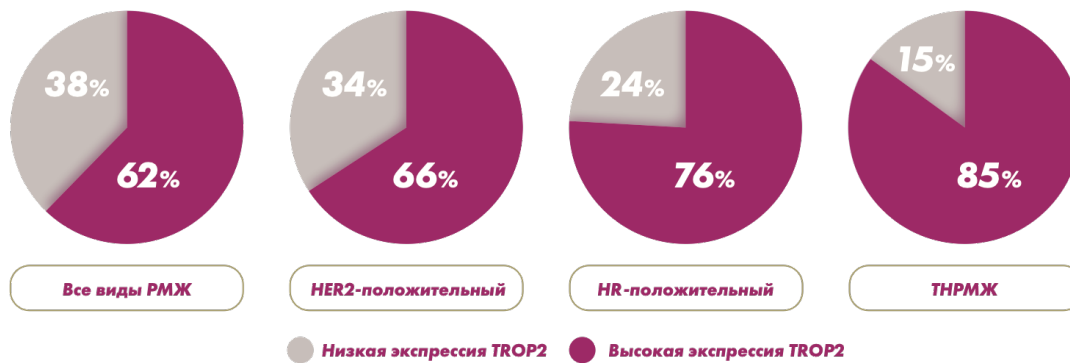


Рис. 1. Экспрессия TROP2 при различных биологических типах РМЖ
 Fig. 1. TROP2 expression in various biological types of breast cancer

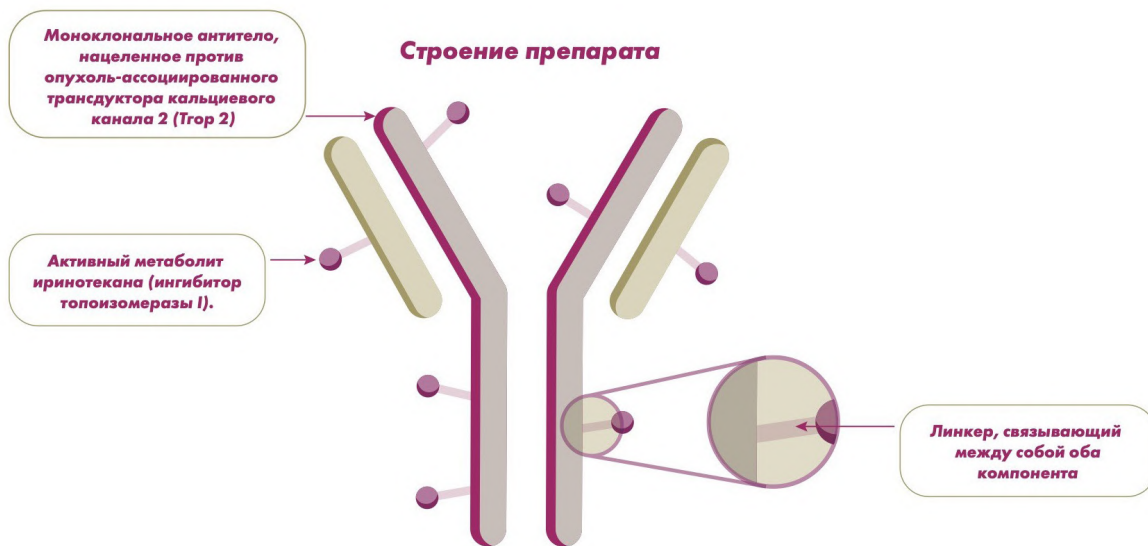


Рис. 2. Строение сацитузумаба говитекана
 Fig. 2. The structure of sacituzumab govitecan

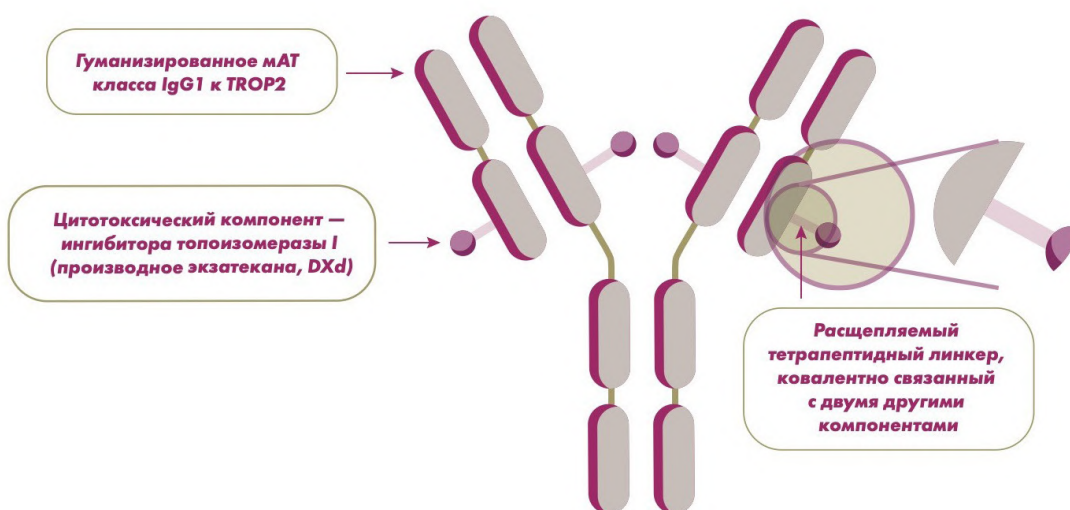


Рис. 3. Строение препарата (Датопотамаба дерукстекана)
 Fig. 3. The structure of the drug (Datopotamab deruxtecan)

определяемого по результатам ИГХ как 3+ или ИГХ 2+ с амплификацией гена HER2 по результатам ISH [6].

На основании большого числа рандомизированных клинических исследований (РКИ) была доказана польза у больных HER2-позитивным РМЖ от применения анти-HER2-препаратов, которые обладают способностью блокировать гиперактивацию пути HER2, связанную с амплификацией гена и гиперэкспрессией рецептора HER2.

Для терапии HER2-позитивного мРМЖ с приобретенными признаками рефрактерности к трастузумабу продолжение анти-HER2 блокады является эффективной стратегией. До внедрения в клиническую практику новых агентов продолженное использование трастузумаба со сменой

препарата-партнера наиболее часто применялось в клинической практике. Такой подход позволял увеличить время до очередного прогрессирования заболевания [7, 8]. Альтернативой было назначение малых молекул — тирозинкиназных ингибиторов, воздействующих на внутриклеточный домен рецептора HER2, среди которых в нашей стране зарегистрирован лапатиниб. Однако создание нового класса препаратов конъюгатов МАТ к HER2 рецептору с цитостатиком существенным образом изменило сложившуюся практику. Связано это было с тем, что конъюгаты демонстрировали более высокую активность при трастузумаб-рефрактерном процессе и к тому же они лишены традиционной для цитостатиков токсичности, в первую очередь, нейтропении и алопеции [9]. Первым препаратом

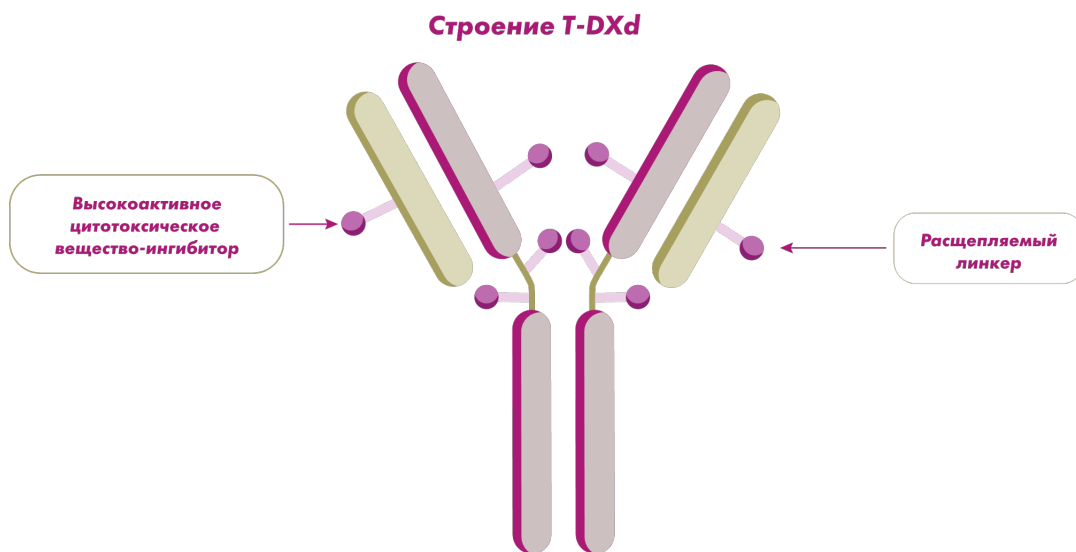


Рис. 4. Строение трастузумаба дерукстекана
Fig. 4. The structure of trastuzumab deruxtecan

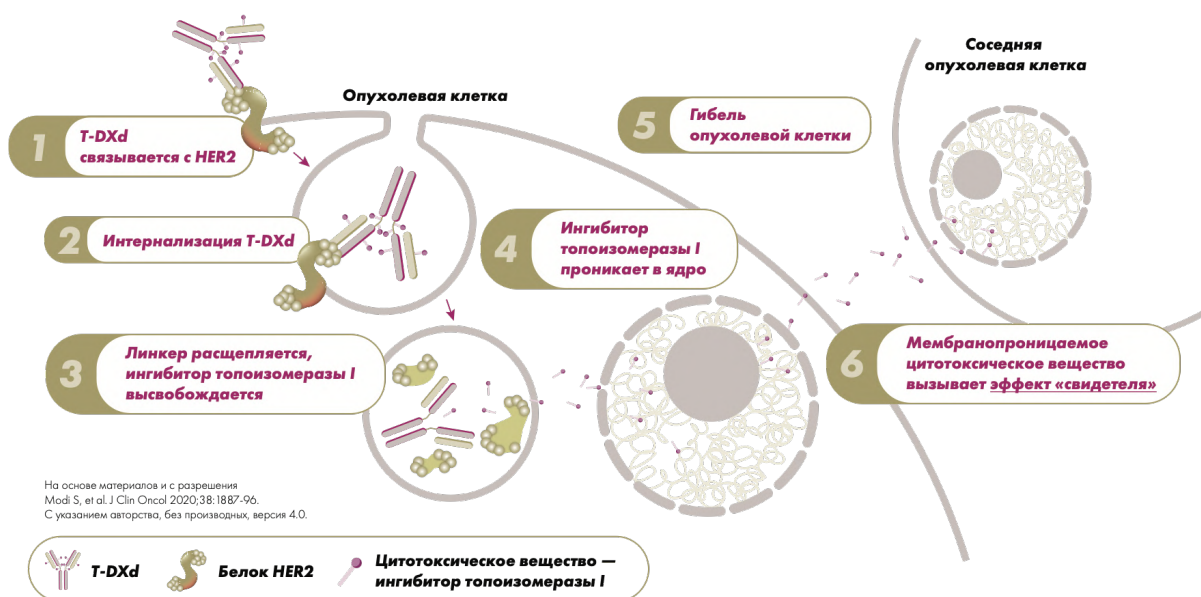


Рис. 5. Механизм действия трастузумаба дерукстекана
Fig. 5. Mechanism of action of trastuzumab deruxtecan

данного класса, изученным при трастузумаб-рефрактерном мРМЖ, был трастузумаб эмтанзин (T-DM1), который в РКИ продемонстрировал превосходство над комбинацией лапатиниба с капецитабином как в отношении ВВП, ОВ, так и обладал лучшей переносимостью [10]. Позитивные результаты исследования EMILIA вывели T-DM1 в предпочтительный режим 2 линии терапии метастатического HER2-позитивного РМЖ на долгие годы. Тем не менее, дальнейшее развитие направления по созданию конъюгатов МАТ с различными цитостатиками позволило предложить к клиническому исследованию новый препарат — трастузумаб дерукстекан (T-DxD). Трастузумаб дерукстекан является конъюгатом МАТ к рецептору HER2, связанного расщепляемым линкером с 8 молекулами высоко активного цитостатика, являющегося ингибитором топоизомеразы I (рис. 4).

Механизм проникновения в клетку абсолютно идентичен таковому при использовании других конъюгатов. Комплекс АТ-цитостатик присоединяется к рецептору HER2, далее происходит его интернализация. В цитоплазме опухолевой клетки под действием ферментов происходит расщепление линкера, и молекулы цитостатика проникают в ядро опухолевой клетки, оказывая губительное воздействие на ДНК. Однако используемый в трастузумабе дерукстекане цитостатик обладает уникальным свойством проникать через мембрану опухолевой клетки, внедряясь в соседнюю, и обеспечивая, так называемый, эффект уничтожения свидетеля. Следовательно, попав в одну опухолевую клетку, препарат способен привести к гибели целого пула клеток РМЖ, увеличивая площадь противоопухолевого воздействия [11] (рис. 5).

Изучение препарата при рефрактерном HER2-позитивном мРМЖ в очень предлеченной популяции пациентов позволило зафиксировать высокий уровень объективного ответа [12]. В последующем было проведено прямое сравнение эффективности T-DxD and T-DM1 при использовании их во 2 линии лечения. Применение T-DxD ассоциировалось с более высокой ЧОО, более длительным временем до прогрессирования заболевания и более высоким показателем ОВ [13]. Важной задачей этого протокола была также оценка профиля токсичности трастузумаба дерукстекана. Среди токсических реакций преобладали алоpecia, диарея, а также повышался риск развития интерстициальной болезни легких (ИБЛ).

Стоит напомнить, что среди пациентов с биологическим типом РМЖ, традиционно относящимся к HER2-негативному, в настоящее время выделяется отдельная популяция пациентов, опухоли которых имеют HER2-low ста-

тус (отсутствие амплификации гена HER2 при уровне 2+ или 1+ согласно отчету ИГХ). По результатам исследований, в которых оценивалась эффективность препарата в сравнении с существующими стандартами 2, 3 линий, T-DxD смог продемонстрировать более высокие результаты в отношении ЧОО, времени до прогрессирования и ОВ и для этой разновидности опухолей [14].

Успехи в создании эффективных инновационных препаратов позволили принципиально изменить историю течения HER2-позитивного, а теперь и HER2-low мРМЖ, переведя их в разряд одного из наиболее эффективно контролируемых заболеваний в связи с возможностью назначения пациентам большого числа эффективных линий терапии.

HER2-low метастатический рак молочной железы

Как уже упоминалось выше до 2023 г. было принято выделение всего двух вариантов статуса экспрессии рецептора эпидермального роста 2 типа (HER2) при РМЖ, что было связано с возможными лечебными стратегиями для HER2-позитивного и HER2-негативного РМЖ. Согласно рекомендациям патологов, РМЖ относился к HER2-позитивному в случае результата ИГХ 3+ или при неопределенном результате, если в опухолевых клетках выявлялась амплификация гена при проведении гибридизации *in situ* (ISH). В случае установления показателя ИГХ, соответствующего 0, 1+ или 2+ с отрицательным ISH, результат трактовался как HER2-отрицательный. Именно такая оценка традиционно использовалась в клинической практике. Однако накопление наших знаний в отношении биологической значимости рецептора HER2, а также создание новых инновационных препаратов, в частности, трастузумаба дерукстекана, заставили по-иному взглянуть на клиническое значение низкого уровня экспрессии. Все это позволило выделить подгруппу больных, отнесенных к так называемому статусу HER2-low, для которых открылись новые возможности высоко эффективной противоопухолевой терапии.

Приблизительно у 50 % пациентов РМЖ наблюдается низкий уровень экспрессии HER2. Эта популяция так же, как и истинная HER2-положительная гетерогенна и включает случаи как люминального, так и нелюминального РМЖ (ранее ТНРМЖ). Прогностическое значение низкого уровня экспрессии HER2 пока до конца не установлено. В настоящее время ведутся весьма активные исследования в этом направлении, хотя их результаты иногда противоречат друг другу. Так, в исследовании наших немецких коллег, оценивших результаты лечения более тысячи

пациентов, было продемонстрировано отсутствие различий в показателях ВВП и ОВ между пациентами со статусом ИГХ 1+ или 2+/ISH-, по сравнению с пациентами истинным HER2-негативным статусом [15]. Напротив, при обобщенном анализе 4 исследований, объединивших более 2 300 больных, было показано, что пациенты с HER2-low опухолями имели значимо большую 3-летнюю выживаемость без признаков болезни (83,4 % vs 76,1 %, $p = 0,0084$) и 3-летнюю ОВ (91,6 % vs 85,8 %, $p = 0,0016$), по сравнению с пациентами, опухоли которых были расценены как HER2, по данным ИГХ [16].

В настоящее время в клинической практике подходы к терапии HER2-low мРМЖ в большинстве случаев пока еще аналогичны лечению HER2-отрицательного мРМЖ, в связи с чем выбор последующих за первой линией терапии ограничен использованием схем гормональной терапии и цитостатиков для гормоно-позитивных опухолей, и в подавляющем числе случаев только цитостатиками для нелюминального подтипа опухоли. Для небольшой подгруппы пациентов с выявленными герминальными мутациями пользу могут принести PARP ингибиторы, а также химио-иммунотерапия для пациентов с наличием экспрессии PD-L1 при формально определенном ТН мРМЖ [1]. Отдельно необходимо отметить неэффективность стандартных режимов анти-HER2 терапии для пациентов группы HER2-low РМЖ. Показательными являются результаты исследования 3 фазы, опубликованного в 2020 г., которые ярко продемонстрировали отсутствие пользы от применения трастузумаба на этапе адьювантного лечения при HER2-low РМЖ [17]. Показатель 5-летней выживаемости (ВЖ) без признаков инвазивного заболевания оказался абсолютно одинаковым при применении только цитостатиков или цитостатиков в сочетании с трастузумабом: 89,8 % vs 89,2 %. Аналогичная закономерность была зафиксирована и в отношении ОВ: к 5 годам оставались живы 95 % и 96 % пациентов экспериментальной и контрольной групп соответственно.

После ряда исследований ранних фаз для подтверждения высокой клинической эффективности трастузумаба дерукстекана был проведен протокол III фазы DESTINY-Breast04, который объединил более 500 пациентов с неоперабельным или метастатическим HER2-low РМЖ, ранее получивших 1 или 2 предшествующие линии ХТ по поводу метастатической фазы заболевания [14]. Для опухолей люминального биологического типа должна была быть зафиксирована рефрактерность к эндокринной терапии. Участники в соотношении 2:1 делились на 2 группы. Исследовательская группа получала T-DXd в дозе 5,4 мг/кг 1 раз в 3 недели, а группа контроля

терапию ТВВ, вариантами которой могли быть капецитабин, эрибулин, гемцитабин, паклитаксел или наб-паклитаксел. Основной первичной точкой была выбрана ВВП среди больных с люминальными опухолями, по оценке независимой экспертизы. Необходимо отметить, что именно гормоно-позитивные опухоли составили подавляющее большинство — такой биологический тип имели 490 из 557 пациентов. В контрольной группе чуть более половины пациентов получали ХТ эрибулином, далее по частоте выбора следовал капецитабин, с равной частотой назначался наб-паклитаксел и гемцитабин и около 8 % больных получили терапию паклитакселом. На момент представления данных (дата среза 11 января 2022 г., медиана наблюдения 18,4 мес.) в экспериментальной группе 15,6 % участников продолжали терапию трастузумабом дерукстеканом, тогда как в группе контроля химиотерапия продолжалась менее чем у 2 % пациентов. Статус HER2-low был определен как HER2 1+ у 58,3 % участников и у 41,7 % — HER2 2+ с отрицательным результатом гибридизации *in situ*. Более 70 % имели метастатическое поражение печени и еще у 30 % зафиксированы метастазы в легких. Среди пациентов с люминальным типом HER2-low РМЖ более 65 % пациентов до включения в протокол получили 3 и более линий предшествующей терапии по поводу метастатической фазы болезни. Максимальное число линий предшествующей эндокринотерапии составляло 7 в экспериментальной группе и 6 — в группе ТВВ, из которых 70 % пациентов ранее получали терапию CDK4/6 ингибиторами. Авторам удалось продемонстрировать безапелляционное преимущество применения T-DXd над любым другим вариантом терапии по выбору врача (ТВВ). В подгруппе больных с люминальными опухолями мВВП составила 10,1 мес. и лишь 5,4 мес. в группе контроля. Относительное снижение риска прогрессирования оказалось 49 %. В общей популяции, т. е. при добавлении участников с отрицательным гормональным рецепторным статусом, сохранилось безусловное преимущество от использования трастузумаба дерукстекана со снижением относительного риска прогрессирования на 50 %. Кроме того, авторы смогли продемонстрировать статистически достоверное преимущество терапии T-DXd и в отношении самой главной с клинической точки зрения цели — общей продолжительности жизни. Ее медиана в экспериментальной группе среди больных с люминальными HER2-low опухолями достигла практически 2 лет (23,9 мес.) и была чуть менее 1,5 лет (17,5 мес.) в группе контроля. Относительное снижение риска смерти составило 36 %. В общей популяции больных сохранялись абсолютно аналогичные показатели

Таблица 2. Сравнительные данные выживаемости из РКИ DESTINY-Breast041, ASCENT, OlympiAD и EMBRACA

Table 2. Comparative survival data from RCTs DESTINY-Breast041, ASCENT, OlympiAD и EMBRACA

Параметр	DESTINY-Breast04 ¹	ASCENT	OlympiAD/ EMBRACA
Медиана ВВП (мес.)	6,3	5,6	8,0/8,6 (5,8) ³
HR (экспериментальная терапия vs ТВВ)	0,29	0,41	0,58 (0,39) ² /0,54 (0,6) ³
Медиана ОВ	17,1	12,1	19,3/19,3
HR (экспериментальная терапия vs ТВВ)	0,58	0,48	0,9/0,85

¹только для больных нелюминальным HER2-low мРМЖ; ²HR в отношении мВВП для подгруппы ТН РМЖ в РКИ OlympiAD; ³данные для подгруппы ТН РМЖ в РКИ EMBRACA

(23,4 мес. vs 16,8 мес., HR 0,64; p 0,001). Однако, несмотря на очень небольшое число участников протокола, имеющих нелюминальный вариант HER2-low мРМЖ, интерес представляют данные, полученные именно у них, с целью решения задачи определения потенциально более приоритетного препарата для 2 линии терапии. Среди 40 пациентов, получающих T-DXd, мВВП при первичном анализе по данным независимой оценки составила 8,5 мес. и 2,9 мес. в группе из 18 пациентов ТВВ (HR 0,46). Показатель мОВ в этот срок достиг 18,2 мес. и 8,3 мес. соответственно (HR 0,48). В обновленном анализе (дата среза данных — 1 марта 2023 г., медиана наблюдения — 32 мес.) по оценке исследователей цифры трансформировались в мВВП 6,3 мес. vs 2,9 мес. (HR 0,29) и мОВ 17,1 мес. vs 8,3 мес. (HR 0,58) для исследовательской и контрольной групп [18].

Как уже упоминалось, трастузумаб дерукстекан имеет характерный спектр ТР. Использование препарата сопровождалось развитием ТР 3 и более степеней у половины пациентов экспериментальной группы, что оказалось ниже, чем в группе ТВВ — 67 %. Прекратить лечение в связи с нежелательными явлениями (НЯ) пришлось 15 % участников основной группы. Главной причиной, приведшей к прекращению терапии исследуемым препаратом, был пневмонит (8,2 %). Однако в большем проценте исследователи прибегали не к отмене препарата, а к редукции дозы, которая потребовалась 20 % больных экспериментальной группы и 37 % пациентам группы ТВВ. Основными причинами редукции дозы T-DXd стали тошнота и утомляемость.

Позитивные результаты клинической эффективности трастузумаба дерукстекана у больных с HER2-low подтипом мРМЖ, полученные в серии исследований DESTINY-Breast, легли в основу внесения его в клинические рекомендации NCCN 2023 г. в качестве предпочтительной терапии 2 линии как пациентов с гормоно-положительными, так и HER2-low гормоно-негативными метастатическими опухолями без мутаций BRCA [4].

К настоящему времени к клиническому применению в РФ из обсужденных выше МАТ зарегистрирован пока только трастузумаб дерукстекан. Однако в случае появления возможности назначения и SG очень важным станет вопрос о приоритизации одного из агентов для использования во 2 линии лечения в особенности у больных с нелюминальными типами мРМЖ. Маловероятно, что будут проведены исследования по прямому сравнению данных лекарственных средств. Представляется интересным сравнить доступные данные из РКИ III фаз с целью формирования собственного суждения о преимуществе того или иного агента. В табл. 2 сведены данные из протоколов DESTINY-Breast04 для популяции нелюминального мРМЖ и больных мТН РМЖ из исследования ASCENT. Дополнительно здесь же рассмотрим известные результаты из РКИ III фаз OlympiAD [19, 20] и EMBRACA [21].

К сожалению, нам сложно вычленил популяцию пациентов с ТН РМЖ в протоколах с PARP ингибиторами в связи с отсутствием детальной информации по всем интересующим нас параметрам. Однако маловероятно, что факт наличия гормональных рецепторов оказывается более значимым, чем наличие мутации в генах BRCA.

Основываясь на непрямом сравнении возможных вариантов 2 линии терапии пациентов мРМЖ, становится более понятным заключение панели экспертов по формированию рекомендаций. Для пациентов с наличием мутаций BRCA использование PARP ингибиторов с большей долей вероятности обеспечит наиболее высокие показатели выживаемости в сравнении даже с новыми современными конъюгатами. Для остальной же популяции становится важным корректное определение уровня экспрессии HER2, что патологам следует детально отражать в своем заключении. Для пациентов с HER2-low статусом наиболее предпочтительно применение исходно трастузумаба дерукстекана, а использование сацитузумаба говитекана следует отложить для последующих линий.

Обсуждение

За рамками традиционных опций терапии в настоящее время продемонстрирована впечатляющая эффективность конъюгатов МАТ-цитостатик в терапии мРМЖ. Доказав исходно свою эффективность у сильно предлеченных пациентов, благодаря последующему изучению, эти оригинальные лекарственные средства переместились в более ранние линии терапии. Особенно важным представляется способность препаратов данной группы улучшить результаты лечения пациентов отдельных биологических типов, имеющих существенно более скромный арсенал эффективных средств лекарственной терапии. В первую очередь речь идет о тройном негативном и HER2-low мРМЖ. Позитивные результаты исследования III фазы DESTINY-Breast04 легли в основу пересмотра традиционных подходов терапии при HER2-low мРМЖ, к которому относятся опухоли с HER2 1+ (ИГХ) или 2+ (ИГХ)/ISH негативный). В данном протоколе с большим числом участников, распределенных в соотношении 2:1 на лечение T-DXd или TBB, как среди общей популяции, так и среди больных с нелюминальным типом опухолей была продемонстрирована более высокая эффективность конъюгата как в отношении мВБП, так и мОВ. Результаты данного исследования также чрезвычайно важны потому, что заставили по-иному взглянуть на концепцию отнесения опухолей к HER2-позитивному и HER2-негативному типу, подчеркнув необходимость выделения особой подгруппы, имеющей любое число рецепторов HER2 на мембране опухолевой клетки. Согласно рекомендациям от марта 2023 г., которые выпускает Колледж американских патологоанатомов, в заключении исследования биомаркеров при РМЖ следует отдельно указывать наличие в опухоли слабоположительного уровня экспрессии рецептора HER2 [22]. Вслед за американскими рекомендациями были внесены изменения и в рекомендации ESMO и отечественные рекомендации ROOM [23, 24, 25].

Необходимо подчеркнуть, что на долю РМЖ с низким уровнем HER2 приходится около 50 % всех случаев этой патологии [26], и до недавнего прошлого пациенты получали лечение согласно принципам терапии HER2-негативного биологического типа, что связано с неэффективностью традиционных анти-HER2 агентов для этого варианта РМЖ. Изменить ситуацию и предложить современные варианты анти-HER2 терапии, способной оказывать противоопухолевое воздействие при опухолях с низким уровнем экспрессии HER2, позволил новый принцип, положенный в основу создания таких препаратов. Каждый новый анализ, проводимый при

увеличении сроков наблюдения за участниками международных исследований, дает возможность подтвердить устойчивое превосходство в отношении ОВ нового конъюгата трастузумаба дерукстекана. Наиболее поздние данные из РКИ DESTINY-Breast04 были представлены на конгрессе ESMO 2023. При медиане наблюдения 32,0 мес. медиана ОВ в объединенной популяции составила 22,9 мес. при использовании T-DXd и 16,8 мес. при TBB (ОР = 0,69). Медиана ВБП по оценке исследователя достигла 8,8 и 4,2 мес. соответственно (ОР = 0,36). Для подгруппы пациентов с опухолями с отрицательными рецепторами гормонов, которая ранее была бы отнесена к трижды негативному типу, эти отношения рисков составляли 0,58 и 0,29 соответственно. Благодаря этим позитивным результатам T-DXd в обновленных в 2023 г. клинических рекомендациях NCCN переместился во 2 линию терапии метастатического HER2-low РМЖ. Однако следует помнить, что решение о назначении препарата пациентам, имеющим в анамнезе пневмонит или страдающих интерстициальной болезнью легких, следует принимать с учетом высоких рисков развития фатальных осложнений (в РКИ данная популяция пациентов представлена не была).

Таким образом, обсуждая лечебные стратегии в отношении отдельно выделенной подгруппы пациентов, опухоли которых имеют низкий уровень экспрессии рецептора HER2, необходимо отметить, что сегодня мы получили дополнительную возможность расширения доступных опций лекарственной терапии с высокой доказанной эффективностью.

Более того, возможно, в ближайшем будущем будет выделена дополнительная подгруппа РМЖ с ультра low HER2, который определяют как позитивный результат между ИГХ более 0, но менее 1+. Решение о целесообразности выделения данной популяции будет принято на основании результатов текущего исследования DESTINY Breast-06 [27].

Еще одно принципиально важное исследование III фазы — ASCENT, позволило предложить к клиническому применению при мТН РМЖ МАТ-цитостатик сацитузумаб говитекан — препарат, нацеленный на другой трансмембранный рецептор — TROP2. TROP2 (трофобластный клеточный поверхностный антиген 2) является трансмембранным гликопротеином и часто сверхэкспрессирован на клетках различных злокачественных опухолей и практически всегда ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Не является исключением и РМЖ. Гиперэкспрессия TROP2 наблюдается независимо от биологического типа РМЖ, в т. ч. не менее чем в 80–90 % при ТН РМЖ, что делает этот рецептор при-

влекательной мишенью для противоопухолевого воздействия. Необходимость расширения панели препаратов, проявляющих эффективность в отношении ТН РМЖ, на долю которого приходится до 10–15 % РМЖ, крайне востребована, т. к. для данного биологического типа арсенал препаратов ограничен. Известно, что ТН РМЖ наиболее часто отмечается у женщин молодого возраста, сопряжен с высоким риском рецидива после первичного лечения и негативным долгосрочным прогнозом. Создание препаратов, нацеленных на рецептор TROP2 в сочетании с высоко активным цитостатиком, а также проведение целой серии исследований, направленных на изучение клинической эффективности SG, дало возможность определить предпочтительный режим для 2 линии метастатического истинного ТН РМЖ пациентов без активирующих мутаций в генах BRCA1,2.

Следует отметить, что для пациентов с наличием герминальных мутаций в генах BRCA1,2 с признаками висцерального криза и/или эндокринной рефрактерности как при нелюминальном, так и люминальном вариантах опухолей предпочтительным вариантом 2 линии лечения являются PARP ингибиторы, если они не назначались в 1 линии.

К сожалению, пока мы не можем убедительно судить о возможности последовательного применения T-DXd и SG для пациентов с HER2-low РМЖ, т. к. в проведенных РКИ, которые стали основой регистрации новых опций, отсутствовала популяция пациентов, получавших один из препаратов в предшествующей линии лечения.

Заключение

Конъюгаты МАТ, нацеленные на различные трансмембранные рецепторы, совмещенные с современными цитостатиками, потенциально кардинальным образом могут изменить структуру лекарственной терапии отдельных типов РМЖ. Однако пока следует отметить, что лишь накопление практического опыта и обобщение его в исследованиях реальной клинической практики позволят нам окончательно определить оптимальное место и сформировать стратегию последовательного применения этих революционных лекарственных средств.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The author declare no conflict of interest.

Финансирование

Работа проведена без спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие автора

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's contribution

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. Ассоциация онкологов России, Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов». Клинические рекомендации: «Рак молочной железы». Ассоциация Онкологов России. 2021; 51. URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/zno_molochnoj_gelezi.pdf. [Association of Oncologists of Russia, All-Russian public organization "Russian Society of Clinical Oncology", All-Russian public organization "Russian Society of Oncomammologists". Clinical guidelines: Breast Cancer. Association of Oncologists of Russia. 2021; 51. URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/zno_molochnoj_gelezi.pdf. (In Rus)].
2. Cardillo T., Govindan S., Sharkey R., et al. Sacituzumab govitecan (IMMU-132), an anti-trop-2/SN-38 Antibody-Drug Conjugate: Characterization and Efficacy in Pancreatic, Gastric, and Other Cancers. *Bioconj Chem.* 2015; 26(5): 919-31.-DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.5b00223>.
3. Bardia A., Hurvitz S.A., Tolaney S.M., et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2021; 384: 1529-154.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028485>.
4. Identification and Disclosure of Relationships with External Entities. National Comprehensive Cancer Network. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-panels-and-disclosure/disclosure-panels>.
5. Daiichi Sankyo. Datopotamab deruxtecan continues to show promising durable response and disease control in patients with metastatic triple negative breast cancer. Press Release, oral presentation (GS1-05) at the 2021 San Antonio Breast Cancer Symposium (#SABCS21). Tokyo. Munich and Basking Ridge, NJ. 2021; 5. URL: <https://daiichisankyo.us/documents/364091/11622249/Dato-DXd+TNBC+SA+BCS+Data+Release+FINAL.pdf/d9080e7c-957d-45b4-5370-6d5972b5cb80>.
6. Wolff A.C., McShane L.M., Hammond M.E.H., et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical practice guideline focused update. *Arch Pathol Lab Med.* 2018; 142(11): 1364-2. URL: <https://meridian.allenpress.com/aplm/article/142/11/1364/103146/Human-Epidermal-Growth-Factor-Receptor-2-Testing> (23.04.2023).
7. Von Minckwitz G., du Bois A., Schmidt M., et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: A German Breast Group 26/Breast International Group 03–05 study. *J Clin Oncol.* 2009; 27(12): 1999-2006.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.6618>.
8. Blackwell K.L., Burstein H.J., Storniolo A.M., et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastu-

- zumab in women with ErbB2-positive trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(7): 1124-1130.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.4437>.
9. Burris H.A. 3rd, Rugo H.S., Vukelja S.J., et al. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J Clin Oncol.* 2011; 29(4): 398-405.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.29.5865>.
 10. Verma S., Miles D., Gianni L., et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012; 367(19): 1783-1791.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209124>.
 11. Nakada T., Sugihara K., Jikoh T. The latest research and development into the antibody-drug conjugate, [fam-] trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), for HER2 cancer therapy. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2019; 67: 173-85.-DOI: <https://doi.org/10.1248/cpb.c18-00744>.
 12. Modi S., Saura C., Yamashita T., et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382(7): 610-621.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914510>.
 13. Chung W.P., Kim S.B., Chung W.-P., et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. *N Engl J Med.* 2022; 386(12): 1143-1154.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115022>.
 14. Modi S., Jacot W., Yamashita T., et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2022; 387(1): 9-20.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203690>.
 15. Hein A., Hartkopf A., Emons J., et al. Prognostic effect of low-level HER2 expression in patients with clinically negative HER2 status. *Eur J Cancer.* 2021; 155: 1-12.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.06.033>.
 16. Denkert C., Seither F., Schneeweiss A., et al. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. *Lancet Oncol.* 2021; 22: 1151-61.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00301-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00301-6).
 17. Fehrenbacher L., Cecchini R.S., Geyer C.E., et al. NSABP B-47/NRG oncology phase III randomized trial comparing adjuvant chemotherapy with or without trastuzumab in high-risk invasive breast cancer negative for HER2 by FISH and with IHC 1+ or 2. *J Clin Oncol.* 2020; 38(5): 444-453.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01455>.
 18. Enhertu. Summary of product characteristics. Pfaffenhofen, Germany: Daiichi Sankyo Europe GmbH. 2023: 47. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_en.pdf.
 19. Robson M., Im S.A., Senkus E., et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2017; 377(6): 523-533.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450>.
 20. Senkus E., Delaloge S., Domchek S.M., et al. Olaparib efficacy in patients with germline BRCA-mutated, HER2-negative metastatic breast cancer: Subgroup analyses from the phase III OlympiAD trial. *Int J Cancer.* 2023; 153(4): 803-814.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.34525>.
 21. Litton J.K., Rugo H.S., Etti J., et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2018; 379(8): 753-63.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802905>.
 22. Fitzgibbons P.L., Dillon D., Alsabeh R., et al. Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med.* 2014; 138(5): 595-601.-DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2013-0566-CP>.
 23. Tarantino P., Hamilton E., Tolane S.M., et al. HER2-Low breast cancer: pathological and clinical landscape. *J Clin Oncol.* 2020; 38(17): 1951-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32330069/> (23.04.2023).
 24. Tarantino P., Viale G., Press M.F., et al. ESMO expert consensus statements (ECS) on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer. *Ann Oncol.* 2023; 34(8): 645-659.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.05.008>.
 25. Апанасевич В.И., Артамонова Е.В., Ашрафян Л.А., et al. Клинические рекомендации Российского общества онкоммаммологов «Золотой стандарт профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных РМЖ». Сайт Российского общества онкоммаммологов POOM. 2024; 297. URL: <https://docs.google.com/document/d/14XU19rSHmmg0v8aL9msY9B1uoscVK7WS/edit?tab=t.0#heading=h.gjdgxs> (25.05.2023). [Apanasevich V.I., Artamonova E.V., Ashrafyan L.A., et al. Clinical recommendations of the Russian Society of Oncology and Mammology “Gold standard for prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with breast cancer”. Website of the Russian Society of Oncomammalogists RSOM. 2024; 297. URL: <https://docs.google.com/document/d/14XU19rSHmmg0v8aL9msY9B1uoscVK7WS/edit?tab=t.0#heading=h.gjdgxs> (25.05.2023). (In Rus)].
 26. Zhang H., Peng Y. Current biological, pathological and clinical landscape of HER2-low breast cancer. *Cancers (Basel).* 2022; 15(1): 126.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15010126>.
 27. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000. Trial ID: NCT04494425. A phase 3, randomized, multi-center, open-label study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus investigator’s choice chemotherapy in HER2-low, hormone receptor positive breast cancer patients whose disease has progressed on endocrine therapy in the metastatic setting (DESTINY-Breast06). 2021-01-21. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-004493-26/IT>.

Поступила в редакцию / Received / 31.01.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 19.02.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 22.02.2024

Сведения об авторах / Author’s information / ORCID

Лариса Владимировна Болотина / Larisa V. Bolotina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>; SPIN-code: 2787-5414.





© А.Д. Колтакова¹, А.М. Ли́ла^{1,2}

Воспалительная ревматическая патология как осложнение гормонотерапии рака молочной железы

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва, Российская Федерация

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

© Anastasia D. Koltakova¹, Aleksandr M. Lila^{1,2}

Inflammatory Rheumatic Disorders as a Complication of Endocrine Therapy for Breast Cancer

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, the Russian Federation

²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, the Russian Federation

Гормоночувствительный рак молочной железы (РМЖ) является распространённым типом злокачественного новообразования. Его терапия подразумевает назначение гормонотерапии, которая зачастую осложняется развитием боли в суставах. Причина развития артралгий у таких больных до сих пор неясна, однако имеются основания полагать, что они могут носить воспалительный характер. В статье представлено текущее понимание данной проблемы, а также возможные патофизиологические аспекты развития аутоиммунной и аутовоспалительной патологии у пациенток, получающих эстроген-депривационную терапию РМЖ.

Ключевые слова: артралгии; ингибиторы ароматазы; тамоксифен; рак молочной железы; скелетно-мышечные заболевания; ревматические заболевания; гормонотерапия

Для цитирования: Колтакова А.Д., Ли́ла А.М. Воспалительная ревматическая патология как осложнение гормонотерапии рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(2): 259-266.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-259-266

Hormone-sensitive breast cancer (HSC) is a common neoplastic disorder. HSC treatment involves endocrine therapy, which is strongly associated with joint pain. The cause of arthralgia in these patients is still unclear, but there are indications that it may be inflammation driven. The article presents the current understanding of this issue and highlights the pathophysiological mechanisms of the autoimmune and auto-inflammatory pathology development in BC patients receiving estrogen deprivation therapy.

Keywords: arthralgia; aromatase inhibitors; tamoxifen; breast cancer; musculoskeletal disorders; rheumatic disorders; hormone therapy

For Citation: Anastasia D. Koltakova, Aleksandr M. Lila. Inflammatory rheumatic disorders as a complication of endocrine therapy for breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(2): 259-266 (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-259-266

✉ Контакты: Колтакова Анастасия Дмитриевна, koltakova.a.d@gmail.com

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) относится к наиболее распространённому типу злокачественных новообразований в мире [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, только за 2020 г. было зарегистрировано более двух миллионов новых случаев этого заболевания [1].

Примерно две трети случаев РМЖ составляют гормоночувствительные опухоли [3], что подразумевает экспрессию их клетками рецепторов, аффинных к женским половым гормонам, чаще всего эстрогенам. Их активация играет непосредственную роль в росте и развитии новообразования. Изучение биологических особенностей этого типа РМЖ способствовали

внедрению в клиническую практику гормонотерапии, в большинстве случаев основанной на эстрогенной депривации, что может достигаться хирургическим (овариэктомия) и лекарственными методами или их комбинацией.

Лекарственная гормонотерапия играет ключевую роль в терапии эстрогензависимых форм РМЖ на современном этапе. Принципы ее проведения подразумевают назначение лекарственных препаратов с различным механизмом действия (табл. 1) на длительный срок, в большинстве случаев на 5 лет и более [4].

Гормонотерапия увеличивает безрецидивную выживаемость пациенток с РМЖ и является важнейшим этапом противоопухолевого лечения. В то же время ее применение сопряжено

Таблица 1. Препараты, используемые для эстрогенной депривации больных гормоночувствительным РМЖ**Table 1. Estrogen suppression drugs used in patients with hormone-sensitive breast cancer**

Класс препаратов	Действующее вещество	Механизм действия
Селективные модуляторы ЭР	Тамоксифен Торемифен	Имеют различную аффинность к ЭРа и ЭРβ и оказывают как про-, так и антиэстрогенную активность на различные типы клеток-мишеней
Антагонисты ЭР	Фулвестрант	Конкурирующий антагонист ЭР, блокирует трофическое действие эстрогенов, не проявляя собственной эстрогеноподобной активности
Ингибиторы ароматазы третьего поколения	Анастрозол Летрозол Эксеместан	Блокируют действие ароматазы — фермента, трансформирующего андрогены в эстрогены; вызывают критическое снижение уровня эндогенного эстрогена в тканях и сыворотке крови
Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона*	Гозерилин Трипторелин Бусерилин Лейпрорелин	Блокируют синтез лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, в результате чего снижается концентрация эстрогенов до постклимактерического уровня

* используются только у больных в менопаузе при необходимости овариальной супрессии, назначаются совместно с селективными модуляторами ЭР или ингибиторами ароматазы; ЭР — эстрогеновые рецепторы

с рядом осложнений, большая часть которых представлена климактерическими, сердечно-сосудистыми, метаболическими и скелетно-мышечными (артралгии, миалгии, остеопороз) проявлениями [5].

Боли в суставах являются одним из наиболее частых осложнений гормонотерапии РМЖ, однако их истинная распространенность остается неизвестной. Так, например, в клинических испытаниях ингибиторов ароматазы представлен большой разброс данных о частоте развития боли в суставах с колебаниями от 20 до 73 % [6].

Тесная взаимосвязь артралгий с терапией ингибиторами ароматазы привела к возникновению термина «артралгии/скелетно-мышечная боль, индуцированная ингибиторами ароматазы», который используется в большинстве научных публикаций. В то же время в ряде работ фигурирует и более общий термин: «артралгия, индуцированная гормонотерапией РМЖ», что, по-видимому, более оправдано: распространенность скелетно-мышечной боли среди пациентов, получающих препараты с другим механизмом действия, в т. ч. тамоксифен, хоть и ниже, чем при лечении ингибиторами ароматазы, но все равно остается достаточно высокой [7, 8].

Развитие артралгий приводит к существенно-му снижению качества жизни и является основной причиной преждевременного отказа пациенток от дальнейшего лечения [9–12]. В свою очередь, снижение комплаенса к гормонотерапии увеличивает смертность пациенток с РМЖ от всех причин [13].

Несмотря на очевидную актуальность проблемы, на настоящий момент отсутствует определение «артралгий, индуцированных гормонотерапией РМЖ». Однако одна из основных теорий, объясняющих это явление, основана на

возможной индукции воспалительного процесса в суставах в условиях дефицита эстрогенов.

История изучения проблемы

Впервые на появление болей в суставах при проведении терапии ингибиторами ароматазы обратил внимание P. Donnellan и соавт. в письме редактору Journal of Clinical Oncology в 2001 г. [14]. Авторы описали истории болезни 77 пациенток с метастатическим РМЖ, которые получали гормонотерапию этими препаратами. У 16 % женщин в период лечения развились боли в кистях, плечевых, коленных, тазобедренных суставах и спине, что побудило каждую четвертую из них прекратить терапию. В каждом случае после прекращения гормонотерапии боли в суставах купировались.

В дальнейшем было показано, что распространенность артралгий у таких больных может быть выше ранее описанной и, по суммарной оценке, достигать 39,7–52 % [6]. Однако их природа оставалась неизвестной: в большинстве публикаций авторы не указывали причину развития боли в суставах, и только в единичных исследованиях проводилась инструментальная оценка состояния пораженных областей скелетно-мышечного аппарата с описанием явлений теносиновита и синовита [15–19].

Развитие воспалительных изменений суставов и периартикулярных тканей у таких пациенток могло быть проявлением системного ревматического заболевания, что показали последующие работы. Так, например, интересные результаты были получены R. Scarpa и соавт. [20], проанализировавших 18 случаев обращений в ревматологическое отделение пациенток со скелетно-мышечными жалобами, получающих терапию ингибиторами ароматазы: у 10 из них имеющиеся поражение суставов было рас-

ценено как недифференцированный спондилоартрит, а у 2 — олигоартрит.

В работе М. Laroche и соавт. [21] были проанализированы истории болезней 24 пациенток с артралгией, развившейся на фоне терапии ингибиторами ароматазы. У 10 из них было отмечено наличие сухости во рту и глазах, а у 9 пациенток — антинуклеарные аутоантитела в титре 1/160 и более, в связи с чем авторы предположили о возможном развитии у них болезни Шегрена. Однако достоверно это заболевание было диагностировано только у одной пациентки. Изучив динамику суставного синдрома у 17 пациенток после отмены гормонотерапии, авторы отметили, что у 10 из них боль купировалась и у 2 — наблюдалось ее уменьшение [22].

На протяжении последних лет были также проведены несколько ретроспективных популяционных когортных исследований, посвященных вопросу распространения ревматических заболеваний у пациенток, получающих гормонотерапию РМЖ.

В одном из исследований, включавшем около 190 620 пациенток с РМЖ, было проанализировано влияние эстроген-депривационной терапии на риски развития таких заболеваний, как ревматоидный артрит и системная красная волчанка. В результате проведенной работы авторами был выявлен повышенный кумулятивный риск развития ревматоидного артрита у женщин, получавших терапию ингибиторами ароматазы, на 32 % — при длительности терапии 2–11 мес. и на 85 % — при длительности терапии более года. В то же время у женщин, получавших терапию селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов, установлен повышенный риск развития как ревматоидного артрита (на 26 % — при длительности терапии 2–11 мес. и на 141 % — при длительности терапии более года), так и системной красной волчанки (на 41 % — при длительности терапии 2–11 мес. и в два раза — при длительности терапии более года) [23].

В свою очередь, М. Carpioli и соавт. [24], проанализировавшие истории болезни 7 533 женщин, выявили повышенный риск развития ревматоидного артрита на 60 % у пациенток, принимавших ингибиторы ароматазы, по сравнению с получающими тамоксифен.

А в работе Н. Chien и соавт. [25] на когорте из 32 055 больных РМЖ было продемонстрировано, что более чем у 10 % женщин, получающих эстроген-депривационную терапию, развивается артрит. При этом у пациенток, получавших терапию ингибиторами ароматазы, в течение первого года терапии был повышенный на 21 % риск развития артрита и на 68 % синдрома

запястного канала, по сравнению с пациентками, принимающими тамоксифен.

Опираясь на эти данные, нами было выполнено пилотное исследование [26], в котором мы изучили выборку из 16 пациенток (средний возраст 61 ± 14 лет) с РМЖ и артралгиями, развившимися в период лечения ингибиторами ароматазы (летрозол, анастрозол, эксеместан) и имеющими причинно-следственную взаимосвязь с проводимой терапией согласно алгоритму Наранжо. У всех пациенток были выявлены воспалительные скелетно-мышечные проявления, подтвержденные данными ультразвукового исследования, в т. ч. синовита — у 15 (94 %), теносиновита — у 15 (94 %). При локализованном опухолевом процессе развитие артралгий сопровождалось повышением скорости оседания эритроцитов более 29 мм/ч и сывороточного уровня С-реактивного белка более 5 мг/л в 6 (38 %) и 7 (44 %) случаях соответственно. Кроме того, у 8 (53 %) из 15 обследованных пациенток был выявлен антинуклеарный фактор на клеточной линии HEp2, в т. ч. титрах $\geq 1:640$ в 4 случаях. При этом специфические антинуклеарные антитела в диагностически значимых титрах были выявлены только у 2 пациенток: у одной они были представлены антителами к Ro/SSA-антигену, у второй — к La/SSB-антигену. В то же время наиболее характерные для ревматоидного артрита серологические маркеры (ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду) мы не обнаружили ни в одном случае. После проведенного обследования чаще всего нами был диагностирован артрит, который у 6 пациенток носил недифференцированный характер, а у 3 соответствовал классификационным или диагностическим критериям ревматических заболеваний: псориатическому артриту, серонегативному ревматоидному артриту и ревматической полимиалгии. Еще у 4 больных было диагностировано воспалительное поражение периартикулярных тканей, включая множественный, часто симметричный, теносиновит и стенозирующий лигаментит, и у 3 — упорный синовит коленных суставов с выраженным экссудативным компонентом [26].

Несмотря на разночтения данных о развитии определенных ревматических нозологий у пациенток, получающих гормонотерапию РМЖ, можно заключить, что наиболее вероятно воспалительные изменения в суставах и периартикулярных тканях являются непосредственной причиной артралгий у таких больных. Это также подкрепляется патофизиологическими механизмами действия препаратов и их возможным влиянием на развитие аутовоспалительных и аутоиммунных реакций.

Влияние дефицита эстрогена на механизмы аутовоспаления и аутоиммунитета в контексте воспалительных заболеваний суставов

Ключевую роль в развитии боли в суставах при лекарственной гормонотерапии РМЖ отводят эстрогенной депривации, что наиболее выражено проявляется при лечении ингибиторами ароматазы. Эти препараты угнетают ферментзависимый синтез эстрогенов из тестостерона в периферических тканях организма, при этом, как упоминалось ранее, их применение тесно ассоциируется с развитием артралгий.

Аналогичное развитие боли в суставах на фоне снижения уровня эстрогенов можно наблюдать у женщин с естественной гормональной перестройкой организма. Так, например, при менопаузе среди всех климактерических симптомов в 20 % случаев доминирует скелетно-мышечная боль [27], при этом у части женщин она приобретает хронический характер, и является одним из симптомов дебютировавшего заболевания суставов, например, ревматоидного артрита или остеоартрита [28–30].

Влияние дефицита эстрогенов на развитие воспалительных заболеваний суставов может быть обусловлено их непосредственным участием в гомеостазе хряща, субхондральной кости и синовиальной ткани [31–33]. Кроме того, эти гормоны проявляют выраженную иммуномодулирующую активность. Так, известно, что эстрадиол способен проявлять как иммуносупрессивное, так и иммуностимулирующее действие в зависимости от типа клеток-мишеней и концентрации гормона, продолжительности его воздействия, а также присутствия других гормонов и их рецепторов [34, 35].

При высокой концентрации, например, в период овуляции или беременности, эстрадиол оказывает супрессивное действие на клетки врожденного и адаптивного иммунитета. Так, он подавляет Т-клеточную аутореактивность и влияет на дифференцировку наивных Т-лимфоцитов, способствуя их трансформации в Th2- клетки и блокируя превращение в Th1- и Th17- клетки [36, 37]. Также эстрадиол регулирует активность внутриклеточных сигнальных путей, в результате чего снижается экспрессия клетками таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-17, ИЛ-6, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерферон- γ (ИФН- γ) [38–41]. Кроме того, этот гормон способен угнетать активность неспецифических воспалительных систем, благодаря чему отмечается снижение синтеза простаноидов и оксида азота [42, 43].

Ингибирующее влияние высоких концентраций эстрогенов на течение воспалительных

реакций нашло свое подтверждение на биологических моделях коллаген-индуцированного артрита, остеоартрита и спондилоартрита [36–38], а также в наблюдениях о влиянии эстрогенной терапии на подавление активности воспалительных заболеваний суставов у человека [44–46].

Наоборот, дефицит эстрогенов (эстрадиола) индуцирует воспалительные реакции [35]. Так, на модели коллаген-индуцированного артрита было показано, что введение животным классического ингибитора ароматазы – анастразола приводило к обострению артрита, что сопровождалось повышением уровня провоспалительных Th1-зависимых цитокинов (ИФН- γ , ИЛ-12) и снижением уровня противовоспалительных Th2-цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10). У таких животных наблюдалось нарушение дифференцировки наивных Т-лимфоцитов до Т-регуляторных клеток и смещение Th1/Th2-баланса в сторону Th1- клеток, и как результат, повышение соотношения IgG2/IgG1 антиколлагеновых антител [47, 48], что способствовало активации каскада комплемента [49]. В свою очередь, было показано, что экспрессия провоспалительных Th1 цитокинов и снижение уровня Т-регуляторных клеток может индуцировать пролиферативную и секреторную активность основных эффекторных клеток синовиальной ткани — макрофагоподобных и фибробластоподобных синовиоцитов [50].

Описанные выше механизмы хоть и упрощенно, но демонстрируют, что развитие воспалительной патологии суставов может быть обусловлено дефицитом эстрогенов и укладывается в текущее понимание последствий ингибирования ароматазы. В то же время последние данные, полученные на биологических моделях, показали, что индукция воспалительных изменений в тканях суставов и периартикулярных тканях может быть и эстроген-независимой.

В частности, было продемонстрировано, что введение летрозола самкам мышей BALB/C-Tg(NFkB-RE-luc)-Xen [с меченым люциферазой ядерным фактором-kB (NF-kB)] вызывало активацию NF-kB и развитие воспалительных изменений в суставах и периартикулярных тканях, сопровождавшихся повышением сывороточной концентрации ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и хемокинового (мотив С-Х-С) лиганда 1 (CXCL1), что не зависело от факта овариоэктомии у мышей и концентрации сывороточного эстрадиола. В результате авторы предположили, что индукция воспалительной реакции в этом случае может быть эстроген-независимой, что требует проведения дальнейших исследований [51, 52].

Другой интригующий аспект о возможных осложнениях терапии ингибиторами ароматазы связан с сообщениями о развитии синдрома

Шегрена у пациенток, принимающих эти препараты [21, 22]. Это также согласуется с данными, полученными на биологических моделях. Так, у мышей с инактивированным геном ароматазы регистрируется повышенная частота спонтанного развития аутоиммунных нарушений. В частности, в их слюнных железах обнаруживаются воспалительные изменения, обусловленные гиперплазией В-клеток и продукцией ими аутоантител, схожих с таковыми при синдроме Шегрена [53, 54].

В то же время точные механизмы, приводящие к индукции описанных изменений при инактивации ароматазы, до конца неизвестны, как и не вполне понятна роль оси ароматаза-эстроген в развитии аутоиммунных заболеваний.

Роль эстрогеновых рецепторов в развитии воспалительной и аутоиммунной патологии при применении гормонотерапии РМЖ

Особенность взаимодействия эстрогенов с клетками-мишенями через специфические эстрогеновые рецепторы (ЭР) является еще одним механизмом возможного влияния гормонотерапии на развитие воспалительных изменений суставов. Активация классических ядерных ЭР — ЭР α и ЭР β , может приводить к неперекрывающимся или даже антагонистическим эффектам. Это определяется множеством факторов, включающих в себя особенности распределения, экспрессии, димеризации и вариативной изоформы ЭР, а также от типа запускаемых сигнальных путей и взаимодействия ЭР со специфическими ко-активаторами или репрессорами.

Проблема в большей степени связана с терапией РМЖ селективными модуляторами ЭР. Эти препараты, в частности, тамоксифен, появились в клинической практике намного раньше ингибиторов ароматазы. При этом стоит отметить, что они способны проявлять как про-, так и антиэстрогенную активность в зависимости от типа клеток-мишеней. Например, тамоксифен является антагонистом ЭР в тканях молочной железы, но агонистом ЭР в костной ткани, эндотелии сосудов и матке. Вместе с тем его влияние на иммунные механизмы и воспаление до сих пор окончательно не изучено [55].

В свете этого интерес вызывает наблюдение J.Y. Chen и соавт. [23], сообщивших об увеличении кумулятивного риска развития системной красной волчанки при применении тамоксифена (но не ингибиторов ароматазы), что не согласуется с предыдущими сообщениями о супрессивном действии этого препарата в отношении биологической модели заболевания [56].

В то же время влияние тамоксифена на течение системной красной волчанки у человека

практически не изучено. Единственная известная нам работа, исследовавшая эту проблему, была выполнена в 1984 г. с малым количеством пациенток ($n = 11$), и ни у одной из них состояние на фоне применения тамоксифена не улучшилось, а у двух и вовсе наблюдалось обострение заболевания [57]. Кроме того, при его применении описаны единичные случаи развития подострой красной волчанки, а также повышение титра антинуклеарных антител [58].

Таким образом, в настоящее время нет достаточного количества исследований, которые могли бы дать однозначный ответ на вопрос о возможности индукции аутоиммунной патологии при применении селективных модуляторов ЭР. Вместе с тем данные ряда авторов о повышении кумулятивного риска системной красной волчанки у женщин с РМЖ требуют более детального изучения проблемы [23].

Заключение

Имеются все основания полагать, что артралгии при применении гормонотерапии РМЖ могут быть проявлением воспалительной скелетно-мышечной патологии. Однако на настоящий момент нет достаточного количества исследований, позволяющих получить окончательный ответ на этот вопрос. Дальнейшее изучение данной проблемы открывает возможность лучшего понимания роли женских половых гормонов в развитии аутоиммунной и аутовоспалительной патологии, а междисциплинарное взаимодействие онкологов с ревматологами видится необходимым условием как для лучшей интерпретации скелетно-мышечных проявлений, так и улучшения терапии пациенток с гормоночувствительным РМЖ.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках научной темы FURS-2022-003 (номер государственного задания 1021051402790-6). Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study has been conducted within the framework of the scientific topic FURS-2022-003 (state assignment № 1021051402790-6). The work was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Authors' contributions

The authors agreed to be accountable for the final version of the manuscript. All the authors made a substantial contribution the conception of the article and to drafting of the manuscript. All the authors have approved the final version of the manuscript.

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>.
- Мерабишвили В.М. Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы среди женского населения. Заболеваемость, смертность, достоверность учета, детальная локализационная и гистологическая структура. (Популяционное исследование на уровне федерального округа). *Вопросы онкологии.* 2022; 68(3): 286-293.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-3-286-293>. URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/1373>. [Merabishvili V.M. The state of cancer care in Russia: breast cancer among the female population. Morbidity, mortality, index of accuracy, detailed localization and histological structure. (Population study at the federal district level). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2022; 68(3): 286-293.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-3-286-293>. URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/1373>. (In Rus)].
- Howlander N., Altekruse S.F., Li C.I., et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst.* 2014; 106(5): dju055.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/dju055>.
- Cardoso F., Senkus E., Costa A., et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol.* 2018; 29(8): 1634-57.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy192>.
- Конonenko И.Б., Снеговой А.В., Гребенникова О.П., et al. Побочные эффекты адъювантной гормонотерапии. *Медицинский совет.* 2018; (10): 64-69.-DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-10-64-69>. [Kononenko I.B., Snegovoi AV, Grebennikova O.P., et al. Adverse effects of adjuvant endocrine therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018; (10): 64-69.-DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-10-64-69>. (In Rus)].
- Beckwée D., Leysen L., Meuwis K., Adriaenssens N. Prevalence of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2017; 25(5): 1673-86.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3613-z>.
- Rangel-Méndez J.A., Rubi-Castellanos R., Sánchez-Cruz J.F., Moo-Puc R.E. Tamoxifen side effects: pharmacogenetic and clinical approach in Mexican mestizos. *Transl Cancer Res.* 2019; 8(1): 23-34.-DOI: <https://doi.org/10.21037/tcr.2018.12.27>.
- Friedman A.J., Juneau-Norcross M., Rein M.S. Adverse effects of leuprolide acetate depot treatment. *Fertil Steril.* 1993; 59(2): 448-50.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)55701-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)55701-x).
- Owens C., Andelkovic V., Pathmanathan S., et al. Early discontinuation rates of aromatase inhibitors due to musculoskeletal side effects. *Breast Cancer Management.* 2016; 5(1):13-20.-DOI: <https://doi.org/10.2217/bmt.15.29>.
- Henry N.L., Azzouz F., Desta Z., et al. Predictors of aromatase inhibitor discontinuation as a result of treatment-emergent symptoms in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 936-42.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.0261>.
- Wendling D., Letho-Gyselinck H., Guillot X., et al. Arthralgia and aromatase inhibitors. *Joint Bone Spine.* 2014; 81(2): 187-8.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.06.011>.
- Chim K., Xie S.X., Stricker C.T., et al. Joint pain severity predicts premature discontinuation of aromatase inhibitors in breast cancer survivors. *BMC Cancer.* 2013; 13: 401.-DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-401>.
- Hershman D.L., Shao T., Kushi L.H., et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 126(2): 529-37.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1132-4>.
- Donnellan P.P., Douglas S.L., Cameron D.A., Leonard R.C. Aromatase inhibitors and arthralgia. *J Clin Oncol.* 2001; 19(10): 2767.
- Moxley G. Rheumatic disorders and functional disability with aromatase inhibitor therapy. *Clin Breast Cancer.* 2010; 10(2): 144-7.-DOI: <https://doi.org/10.3816/CBC.2010.n.019>.
- Henry N.L., Giles J.T., Ang D., et al. Prospective characterization of musculoskeletal symptoms in early stage breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 111(2): 365-72.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9774-6>.
- Lintermans A., Laenen A., Van Calster B., et al. Prospective study to assess fluid accumulation and tenosynovial changes in the aromatase inhibitor-induced musculoskeletal syndrome: 2-year follow-up data. *Ann Oncol.* 2013; 24(2): 350-5.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mds290>.
- Shin D.J., Nam K.E., Song D.H., et al. Carpal tunnel syndrome and tenosynovitis in women with breast cancer associated with hormone therapy: A multi-institutional analysis using a clinical data warehouse. *Medicine (Baltimore).* 2022; 101(5): e28786.-DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028786>.
- Morales L., Pans S., Paridaens R., et al. Debilitating musculoskeletal pain and stiffness with letrozole and exemestane: associated tenosynovial changes on magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Res Treat.* 2007; 104(1): 87-91.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-006-9394-6>.
- Scarpa R., Attenu M., Peluso R., et al. Rheumatic complaints in women taking aromatase inhibitors for treatment of hormone-dependent breast cancer. *J Clin Rheumatol.* 2011; 17(4): 169-72.-DOI: <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e31821bfc48>.
- Laroche M., Borg S., Lassoued S., et al. Joint pain with aromatase inhibitors: abnormal frequency of Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.* 2007; 34(11): 2259-63.
- Laroche M., Seniow M., Roché H., et al. Arthralgia associated with autoimmune abnormalities under aromatase inhibitor therapy: outcome after cessation of treatment. *J Rheumatol.* 2016; 43(10): 1945-6.-DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.160254>.
- Chen J.Y., Ballou S.P. The effect of antiestrogen agents on risk of autoimmune disorders in patients with breast cancer. *J Rheumatol.* 2015; 42(1): 55-9.-DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.140367>.
- Caprioli M., Carrara G., Sakellariou G., et al. Influence of aromatase inhibitors therapy on the occurrence of rheumatoid arthritis in women with breast cancer: results from a large population-based study of the Italian Society for Rheuma-

- tology. *RMD Open*. 2017; 3(2): e000523.-DOI: <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000523>.
25. Chien H.C., Kao Yang Y.H., Kwoh C.K., et al. Aromatase Inhibitors and Risk of Arthritis and Carpal Tunnel Syndrome among Taiwanese Women with Breast Cancer: A Nationwide Claims Data Analysis. *J Clin Med*. 2020; 9(2): 566.-DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9020566>
 26. Колтакова А.Д., Лиля А.М., Алексеева О.Г. Ревматические аспекты артралгий, ассоциированных с терапией ингибиторами ароматазы (анализ серии клинических случаев). *Современная ревматология*. 2023; 17(1): 51-7.-DOI: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2023-1-51-57>. [Koltakova A.D., Lila A.M., Alekseeva O.G. Rheumatic aspects of arthralgias associated with aromatase inhibitor therapy (analysis of a clinical case series). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023; 17(1): 51-57.-DOI: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2023-1-51-57>. (In Rus)].
 27. Szoek C.E., Cicuttini F.M., Guthrie J.R., et al. The relationship of reports of aches and joint pains to the menopausal transition: a longitudinal study. *Climacteric*. 2008; 11(1): 55-62.-DOI: <https://doi.org/10.1080/13697130701746006>.
 28. Goemaere S., Ackerman C., Goethals K., et al. Onset of symptoms of rheumatoid arthritis in relation to age, sex and menopausal transition. *J Rheumatol*. 1990; 17(12): 1620-2.
 29. Cecil R.L., Archer B.H. Arthritis of the menopause: a study of fifty cases. *J Am Med Assoc*. 1925; 84: 75-9.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.1925.02660280001001>.
 30. Magliano M. Menopausal arthralgia: Fact or fiction. *Maturitas*. 2010; 67(1): 29-33.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.04.009>.
 31. Cutolo M., Accardo S., Villaggio B., et al. Presence of estrogen-binding sites on macrophage-like synoviocytes and CD8+, CD29+, CD45RO+ T lymphocytes in normal and rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum*. 1993; 36(8): 1087-97.-DOI: <https://doi.org/10.1002/art.1780360809>.
 32. Richmond R.S., Carlson C.S., Register T.C., et al. Functional estrogen receptors in adult articular cartilage: estrogen replacement therapy increases chondrocyte synthesis of proteoglycans and insulin-like growth factor binding protein 2. *Arthritis Rheum*. 2000; 43(9): 2081-90.-DOI: [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200009\)43:9<2081::AID-ANR20>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200009)43:9<2081::AID-ANR20>3.0.CO;2-I).
 33. Chen X., Cai C., Liu J., et al. Impact of estrogen-related receptor α on the biological characteristics of rat mandibular condylar chondrocytes. *Mol Med Rep*. 2014; 10(1): 195-202.-DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2210>.
 34. Nalbandian G., Kovats S. Estrogen, immunity & autoimmune disease. *Curr Med Chem – Immun, Endoc & Metab Agents*. 2005; 5: 85-91.-DOI: <https://doi.org/10.2174/1568013053005418>.
 35. Straub R.H. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev*. 2007; 28(5): 521-74.-DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2007-0001>.
 36. Josefsson E., Tarkowski A. Suppression of type II collagen-induced arthritis by the endogenous estrogen metabolite 2-methoxyestradiol. *Arthritis Rheum*. 1997; 40(1): 154-63.-DOI: <https://doi.org/10.1002/art.1780400120>.
 37. Wang J.X., Zhang Q.Y., Jin S., et al. Genistein modulate immune responses in collagen-induced rheumatoid arthritis model. *Maturitas*. 2008; 59(4): 405-12.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2008.04.003>.
 38. Jeong H., Bae E.K., Kim H., et al. Estrogen attenuates the spondyloarthritis manifestations of the SKG arthritis model. *Arthritis Res Ther*. 2017; 19(1): 198.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1407-9>.
 39. Liu Y.P., Li J., Xin S.B., X J. Study the relevance between inflammatory factors and estradiol and their association with knee osteoarthritis in postmenopausal women. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018; 22(2): 472-478.-DOI: https://doi.org/10.26355/eurrev_201801_14197.
 40. Vural P., Canbaz M., Akgul C. Effects of menopause and postmenopausal tibolone treatment on plasma TNFalpha, IL-4, IL-10, IL-12 cytokine pattern and some bone turnover markers. *Pharmacol Res*. 2006; 53(4): 367-71.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2006.01.005>.
 41. Afzal S., Khanam A. Serum estrogen and interleukin-6 levels in postmenopausal female osteoarthritis patients. *Pak J Pharm Sci*. 2011; 24: 217-9.
 42. Saito S., Aras R.S., Lou H., et al. Effects of estrogen on nitric oxide synthase expression in rat aorta allograft and smooth muscle cells. *J Heart Lung Transplant*. 1999; 18(10): 937-45.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s1053-2498\(99\)00060-1](https://doi.org/10.1016/s1053-2498(99)00060-1).
 43. Huang N., Wang C., Zhang N., et al. Effect of estrogen on prostaglandin synthetase in bovine oviduct smooth muscle. *Eur J Pharmacol*. 2018; 818: 287-93.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.10.058>.
 44. Jung J.H., Bang C.H., Song G.G., et al. Knee osteoarthritis and menopausal hormone therapy in postmenopausal women: a nationwide cross-sectional study. *Menopause*. 2018; 26(6): 598-602.-DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001280>.
 45. Xiao Y.P., Tian F.M., Dai M.W., et al. Are estrogen-related drugs new alternatives for the management of osteoarthritis? *Arthritis Res Ther*. 2016; 18: 151.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1045-7>.
 46. Jimenez-Balderas F.J., Tapia-Serrano R., Madero-Cervera J.I., et al. Ovarian function studies in active ankylosing spondylitis in women. Clinical response to estrogen therapy. *J Rheumatol*. 1990; 17(4): 497-502.
 47. Cortés M., Canellada A., Miranda S., et al. Placental secreted factors: their role in the regulation of anti-CII antibodies and amelioration of collagen induced arthritis in rats. *Immunol Lett*. 2008; 119(1-2): 42-8.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2008.04.001>.
 48. Jingxuan W., Qingyuan Z., Shi J., et al. Immoderate inhibition of estrogen by anastrozole enhances the severity of experimental polyarthritis. *Experimental Gerontology. Exp Gerontol*. 2009; 44(6-7): 398-405.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2009.03.003>.
 49. Watson W.C., Townes A.S. Genetic susceptibility to murine collagen II autoimmune arthritis. Proposed relationship to the IgG2 autoantibody subclass response, complement C5, major histocompatibility complex (MHC) and nonMHC loci. *J Exp Med*. 1985; 162(6): 1878-9.-DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.162.6.1878>.
 50. Zhao J., Li R., He J., et al. Mucosal administration of an altered CII263–272 peptide inhibits collagen-induced arthritis by suppression of Th1/Th17 cells and expansion of regulatory T cells. *Rheumatol Int*. 2008; 29(1): 9-16.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00296-008-0634-4>.
 51. Young N.A., Hampton J., Sharma J., et al. Aromatase inhibitor induced musculoskeletal inflammation is observed independent of oophorectomy in a novel mouse model. *BioRxiv*. 2022.-DOI: <https://doi.org/10.1101/2022.06.22.497263>.
 52. Young N.A., Hampton J., Sharma J., et al. Aromatase-inhibitor-induced musculoskeletal inflammation is observed independent of oophorectomy in a novel mouse model. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022; 15(12): 1578.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ph15121578>.

53. Shim G.J., Warner M., Kim H.J., et al. Aromatase-deficient mice spontaneously develop a lymphoproliferative autoimmune disease resembling Sjogren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101(34): 12628-33.-DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0405099101>.
54. Iwasa A., Arakaki R., Honma N., et al. Aromatase controls Sjögren syndrome-like lesions through monocyte chemotactic protein-1 in target organ and adipose tissue-associated macrophages. *Am J Pathol*. 2015; 185(1): 151-61.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.09.006>.
55. Fuentes N., Silveyra P. Estrogen receptor signaling mechanisms. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2019; 116: 135-70.-DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2019.01.001>.
56. Sthoeger Z.M., Zinger H., Mozes E. Beneficial effects of the anti-oestrogen tamoxifen on systemic lupus erythematosus of (NZBxNZW)F1 female mice are associated with specific reduction of IgG3 autoantibodies. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62(4): 341-6.-DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.62.4.341>.
57. Sturgess A.D., Evans D.T., Mackay I.R., Riglar A. Effects of the oestrogen antagonist tamoxifen on disease indices in systemic lupus erythematosus. *J Clin Lab Immunol*. 1984; 13(1): 11-4.
58. Mohammed E.A., Sharief N., Abukashawa S., et al., Tamoxifen-induced lupus erythematosus. *J Drug Metab Toxicol*. 2013; 4: 1.-DOI: <https://doi.org/10.4172/2157-7609.1000138>.

Поступила в редакцию / Received / 05.09.2023

Прошла рецензирование / Reviewed / 16.10.2023

Принята в печать / Accepted for publication / 19.10.2023

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Анастасия Дмитриевна Колтакова / Anastasia D. Koltakova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0576-4870> / eLibrary SPIN-код: 1822-2475.

Александр Михайлович Ли́ла / Aleksandr M. Lila / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080> / eLibrary SPIN-код 7287-8555.





© А.В. Панферова, Д.М. Коновалов, А.Е. Друй

Молекулярно-генетическая гетерогенность рабдомиосарком у детей

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Agnesa V. Panferova, Dmitry M. Kononov, Alexander E. Druy

Genetic Heterogeneity in Pediatric Rhabdomyosarcomas

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, the Russian Federation

Результаты молекулярно-генетических исследований позволили приблизиться к пониманию патогенеза рабдомиосарком (РМС), их включение в стандартное тестирование установило новые диагностические критерии для данного вида опухолей. Помимо своей важной роли в диагностике, генетическое тестирование стало необходимым для выбора интенсивности терапии и оценки прогноза у пациентов с РМС. Наиболее значимым диагностическим исследованием является определение химерных генов *PAX3/7::FOXO1* — маркеров альвеолярной РМС (АРМС) и предикторов неблагоприятного прогноза, которое стало широко использоваться для классификации РМС и является основанием для стратификации пациентов в группу высокого риска. АРМС без выявленных перестроек с участием генов *PAX3/7* или *FOXO1* (в т. ч. и с нестандартными генами-партнерами) в настоящее время рассматривается как прогностически более благоприятная форма РМС, близкая с точки зрения молекулярной биологии к эмбриональной РМС (ЭРМС). Стандартная диагностика данных опухолей в настоящее время включает морфологическое, иммуногистохимическое и молекулярное исследования. Во многих случаях рутинная окраска гематоксилином и эозином и характер экспрессии Desmin, MyoD1 и Myogenin достаточны как для подтверждения диагноза РМС, так и для определения гистологического типа. При этом только определение химерных генов *PAX3/7::FOXO1* позволяет однозначно определить АРМС, особенно при солидном гистологическом варианте. Гистологически однородная группа веретенноклеточных/склерозирующих РМС (ВСРМС) характеризуется очень высокой биологической и клинической гетерогенностью, обусловленной большим количеством прогностически значимых генетических вариантов. Ведущая роль в дифференциальной диагностике ВСРМС принадлежит молекулярно-генетическим методам исследования.

Ключевые слова: дети; рабдомиосаркома; классификация; молекулярно-генетическая гетерогенность

Для цитирования: Панферова А.В., Коновалов Д.М., Друй А.Е. Молекулярно-генетическая гетерогенность рабдомиосарком у детей. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(2): 267-277.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-267-277

✉ Контакты: Панферова Агнеса Владимировна, a.panfyorova@gmail.com

Введение

Рабдомиосаркома (РМС) — группа биологически разнообразных опухолей, объединенных по признаку миогенной дифференцировки клеток. Это наиболее распространенная саркома

The results of molecular genetic studies have brought us closer to understanding the pathogenesis of rhabdomyosarcoma (RMS), and their incorporation into standard testing has established new diagnostic criteria for RMS. In addition to its important role in diagnosis, genetic testing has become necessary to select the intensity of therapy and assess the prognosis of patients with RMS. The most important diagnostic study is the determination of *PAX3/7::FOXO1* fusion genes - markers of alveolar RMS (ARMS) and predictors of poor prognosis, which has become widely used for RMS classification and provides the basis for stratifying patients into a high-risk group. ARMS without identified rearrangements involving the *PAX3/7* or *FOXO1* genes (including those with non-standard partner genes) is currently considered to be a prognostically favourable type of RMS that shares biological similarities with embryonal RMS (ERMS). The standard diagnosis of these tumours currently includes morphological, immunohistochemical and molecular studies. In many cases, routine hematoxylin and eosin staining and desmin, MyoD1 and myogenin expression patterns are sufficient to both confirm the diagnosis and determine the histological type. Simultaneously, only the determination of the *PAX3/7::FOXO1* chimeric proteins allows the unambiguous identification of ARMS, especially in cases with solid histological variant. The histologically homogeneous group of spindle cell/sclerosing RMS (SCRMS) is characterized by very high biological and clinical heterogeneity due to a large number of pathogenic and prognostically significant genetic variants. Molecular genetic techniques are leading the way in the differential diagnosis of SCRMS.

Keywords: children; rhabdomyosarcoma; classification; molecular genetic heterogeneity

For Citation: Agnesa V. Panferova, Dmitry M. Kononov, Alexander E. Druy. Genetic heterogeneity in pediatric rhabdomyosarcomas. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(2): 267-277. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-267-277

мягких тканей у детей и подростков, составляющая примерно 5 % солидных опухолей и 50 % сарком мягких тканей в этой возрастной категории [1–3]. В первой классификации Horn-Enterline 1958 г. РМС были разделены на группы в соответствие только с морфологическими

признаками, позднее, с накоплением знаний, классификация стала базироваться на комплексе характеристик в сочетании с клиническим течением заболевания, а с появлением и распространением молекулярно-генетических методов исследования, прослеживается тенденция классификации этих опухолей в соответствие с молекулярно-генетическими маркерами, лежащими в основе патогенеза заболевания.

В актуальной классификации Всемирной организации здравоохранения РМС подразделяется на эмбриональную (ЭРМС), альвеолярную (АРМС), веретенчатую/склерозирующую (ВСРМС) и плеоморфную [2, 4, 5]. Каждый из типов РМС связан с определенными рекуррентными молекулярно-генетическими признаками. Большинство РМС с альвеолярной гистологией имеют химерные гены с участием *FOXO1*. Для ЭРМС характерны разнообразные генетические изменения, в т. ч. потеря гетерозиготности хромосомы 11p15.5 и мутации, связанные с RAS-патией, которые часто сопровождаются глобальными числовыми хромосомными изменениями. В свою очередь, среди ВСРМС были выделены три отдельные группы строго в соответствии с молекулярным маркером: ВСРМС с мутацией *MYOD1* L122R, инфантильные РМС с перестройками генов *NCOA2* и *VGLL2*, а также внутрикостные РМС с перестройкой гена *TFCP2* [2]. Молекулярно-генетические маркеры необходимы для верификации диагноза, используются для стратификации пациентов, определения терапевтических стратегий и разработки молекулярно-направленных препаратов.

FOXO1-перестроенные РМС. Наиболее важным молекулярно-генетическим тестом в диагностике РМС является определение наличия химерных генов *PAX3::FOXO1* или *PAX7::FOXO1* (*PAX3/7::FOXO1*), являющихся высокоспецифичными маркерами альвеолярного типа опухоли и основанием для её однозначной верификации [6–9]. Исследования показывают, что между АРМС без химерного гена *PAX3/7::FOXO1* и ЭРМС нет молекулярно-генетических различий. По этим причинам современная практика приравнивает диагноз АРМС к РМС с химерными генами *PAX3/7::FOXO1*, а варианты без химерных генов, составляющие примерно 15 % от всех РМС с альвеолярной гистологией, считаются примитивной формой ЭРМС, согласно Всемирной организации здравоохранения [1, 2].

При АРМС выделяют две гистологические модели роста: классический альвеолярный и солидный вариант в зависимости от соотношения стромы и клеточных элементов опухоли. Классический вариант АРМС, как следует из названия, демонстрирует формирование альвеолярных и псевдоальвеолярных гнездовых структур [1, 2,

4]. Для диагностики АРМС достаточно альвеолярной гистологии в чистом или «смешанном» виде; в смешанных опухолях, согласно исследованиям Children Oncology Group и Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group, требуется не менее 50 % объема опухоли с альвеолярной морфологией. Вторым вариантом АРМС — солидный, характеризуется значительным преобладанием клеточных элементов над стромой и более сложен в плане дифференциальной диагностики с ЭРМС и определение наличия химерного гена *PAX3/7::FOXO1* становится принципиальным: солидные варианты АРМС без химерных генов *PAX3/7::FOXO1* или других более редких перестроек являются ЭРМС с примитивным фенотипом. Единичные круглые гигантские опухолевые клетки являются характерными чертами АРМС, хотя их присутствие не является уникальным признаком.

При АРМС выявляют классические и неклассические варианты химерных генов. К классическим химерным генам относятся *PAX3::FOXO1* и *PAX7::FOXO1*, которые встречаются в подавляющем большинстве (> 95 %) случаев [4]. Около 70 % случаев АРМС несут хромосомную транслокацию t(2;13)(q36;q14), реже, в 15 % — t(1;13)(p36;q14), которые приводят к образованию химерных генов *PAX3::FOXO1* и *PAX7::FOXO1* соответственно [1]. Общая выживаемость при АРМС с *PAX3::FOXO1* хуже, чем у пациентов с *PAX7::FOXO1* — 64 % и 87 % соответственно [7]. *PAX3* и *PAX7* представляют собой транскрипционные факторы, играющие важную роль в миогенезе. Химерные белки *PAX3/7::FOXO1* функционируют как онкопротеины, влияющие на рост и дифференцировку клеток через активацию многочисленных нижестоящих генов-мишеней, таких как *MET*, *ALK*, *FGFR4*, *MYCN*, *IGF1R* и *MYOD1* [1]. Амплификация геномных участков 2p24 (в составе онкогена *MYCN*) и 12q13-q14 (в составе онкогена *CDK4*) встречаются чаще всего в АРМС с *PAX3::FOXO1*, амплификация 1p36 (который включает локус *PAX7*) и 13q31 (с *MIR17HG*) специфически связаны с АРМС с перестройкой *PAX7::FOXO1* [1]. Редко выявляют инактивирующие мутации в генах *TP53* и *CDKN2A/CDKN2B*, а также активирующие мутации *FGFR4* [3]. Увеличение числа копий гена *ALK* и цитоплазматическая гиперэкспрессия белка *ALK* характерны для подавляющего большинства АРМС; однако применение таргетных препаратов *in vivo* не показывает терапевтической эффективности [10]. Характерные профили рекуррентных соматических мутаций, экспрессии генов и метилирования ДНК характеризуют АРМС с наличием химерных генов, при этом молекулярные профили АРМС без

соответствующих химерных конструкций, аналогичны профилям ЭРМС [8, 11–13].

В клетках АРМС редко встречаются неклассические варианты химерных генов: *PAX3::NCOA1*, *PAX3::FOXO4*, *PAX3::INO80D* и *FOXO1::FGFR1* [14, 15]. Важно отметить, что во всех случаях неканонических перестроек, одним из генов-партнёров является либо *PAX3*, либо *FOXO1*. Молекулярный патогенез данных опухолей менее изучен, но, очевидно, отличается от классических АРМС. Опухоли с перестройкой генов-гомологов *NCOA1* и *NCOA2*, которые кодируют белки – гистон-ацетилтрансферазы — коактиваторы транскрипции, связанные с рецепторами ядерных гормонов (стероидных, тиреоидных, ретиноидов и витамина D), имеют вариабельную морфологию и молекулярный профиль и могут соответствовать как АРМС, так и ВСРМС (врожденной или внутрикостной эпителиоидноклеточной), принципиально отличающимися по прогнозу. Учитывая неспецифический характер перестроек генов *NCOA1/2*, выявление конкретной перестройки с идентификацией обоих генов-партнёров, становится решающим в верификации диагноза [12–16].

РМС без перестроек PAX3/7 и FOXO1: эмбриональная рабдомиосаркома. ЭРМС встречается у относительно маленьких детей, при этом одна треть случаев приходится на детей младше 5 лет. В возрастной группе до 20 лет ЭРМС составляет примерно от 50 % до 70 % случаев [1]. Опухоль характеризуется вариативными гистологическими проявлениями с широким диапазоном формы и размера клеточных элементов, включая веретеновидные, звёздчатые, округлые, а также непостоянными свойствами стромы, которая носит волокнистый или миксоидный характер. Типичным гистологическим проявлением ЭРМС является неравномерно выраженная клеточность и объём стромы, встречающиеся в довольно широком диапазоне — от гипоклеточных ботриодных ЭРМС до ЭРМС с полностью солидным типом строения. Сольидная ЭРМС может соответствовать ЭРМС с примитивным фенотипом и быть ошибочно интерпретирована, как АРМС без химерного гена *PAX3/7::FOXO1*. Для ЭРМС не характерно образование химерных генов, в целом, и *PAX3/7::FOXO1*, в частности, что является ключевым дифференциально-диагностическим критерием [15]. Молекулярно-генетическое исследование может являться методом выбора, поскольку обладает высокой аналитической чувствительностью. Для ЭРМС описаны другие рекуррентные геномные изменения: паттерны увеличения количества копий протяженных регионов на хромосомах 2, 8, 11, 12, 13 и/или 20 и потери генетического материала на хромосомах 10 и 15, потеря гетерозиготности на локусе

11p15.5 [17]. Мутации в гене *TP53* происходят примерно в 10 % ЭРМС и могут быть связаны с анапластической морфологией [4]. Исследование, включавшее более 600 пациентов с РМС, показало, что мутации в гене *TP53* связаны с худшим исходом РМС [18]. Мутации в генах семейства RAS (*NRAS*, *KRAS* и *HRAS*) встречаются примерно в 50 % ЭРМС, а также наблюдаются повторяющиеся мутации эффекторов PI3K (*PTEN*, *PIK3CA*). Генетические варианты в *NRAS* часто встречаются при ЭРМС у подростков, тогда как мутации *HRAS* и *KRAS* встречаются в 70 % случаев ЭРМС младенцев [1, 2].

Ботриодный вариант ЭРМС представляет собой морфологический вариант, обнаруживаемый в органах, выстланных слизистой оболочкой: в общем желчном протоке, мочевом пузыре, орофациальной зоне и влагалище, и обычно представлен в виде полиповидных масс, похожих на гроздь. При гистологическом исследовании обнаруживается заметный слой камбия, линейная гиперклеточная область, плотно прилегающая к поверхности эпителия, которая служит диагностическим критерием. Однако в некоторых случаях слой камбия может быть узким или отсутствовать, что сильно затрудняет диагностику. У детей с ботриодным РМС прогноз лучше, чем при других вариантах РМС [4]. Несмотря на то, что ботриодный вариант РМС был отдельным подтипом в классификации Горна – Энтерлайна, в настоящее время он относится к ЭРМС, а лучший прогноз может быть связан с локализацией опухоли, а не с её биологическим поведением. Анаплазия при ЭРМС, которая может быть очаговой или диффузной, определяется наличием заметно увеличенных гиперхроматических ядер (по меньшей мере, в 3 раза больше соседних) с крупными атипичными причудливыми многополярными митотическими фигурами или без них, встречается в 3–13 % случаев ЭРМС и коррелирует с худшим прогнозом [19, 20]. Амплификация гена *ERBB2* в виде экстрахромосомных «double minutes» часто встречается при ЭРМС с анаплазией [20, 21].

В отличие от РМС с химерными генами *PAX3/7::FOXO1*, являющихся спорадическими опухолями, до 5 % ЭРМС возникают на фоне наследственных синдромов предрасположенности к онкологическим заболеваниям, таких как Ли-Фраумени, Беквита-Видеманна, нейрофиброматоз 1 типа, Нунана, Костелло и Горлина. Синдром Нунан — RAS-патия, в основе которой лежат мутации в генах *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1* и *KRAS*, а синдром Костелло представляет собой RAS-патию, вызванную герминальными мутациями *HRAS* [22]. При синдроме Горлина выявляются патогенные герминальные варианты в генах *SUFU*, *PTCH1*.

Опухоли, имеющие морфологическое сходство с ЭРМС и развивающиеся в матке, могут быть ассоциированы с *DICER1*-синдромом, при котором также наблюдаются разнообразные новообразования: плевропульмональная бластома (ППБ), кистозная нефрома, пинеобластома, опухоль из клеток Сертоли-Лейдига и др. [22, 23]. Ген *DICER1* является частью семейства рибонуклеаз III и играет важную роль в модуляции экспрессии генов на посттранскрипционном уровне посредством процессинга микроРНК [24]. Исследования показали, что рекуррентные герминальные и соматические мутации *DICER1* возникают в большинстве ЭРМС тела и шейки матки [22]. В то же время, сообщалось лишь о редких случаях *DICER1*-ассоциированной ЭРМС внематочной локализации, преимущественно в мочеполовых путях [25–27]. Кроме того, описано несколько случаев ЭРМС с мутацией в *DICER1*, возникающих в широкой связке матки, яичнике или фаллопиевой трубе [26]. Однако в большинстве случаев РМС влагалища или мочевыводящих путей имеют гистологическое строение, типичное для РМС и не ассоциированы с мутациями в гене *DICER1* [11, 15]. В статье Appellaniz-Ruiz и соавт. было сделано предположение, что мутации в *DICER1* могут предрасполагать к развитию опухолей в тканях мюллеровского происхождения [28]. Мюллеровы протоки онтогенетически дают начало верхней части влагалища, шейке и телу матки, а также фаллопиевым трубам, что потенциально может объяснить тенденцию развития опухолей с мутацией *DICER1* в этих органах. Мутации в генах процессинга микроРНК (*DICER1*, *DROSHA*) описаны с частотой до 20 % при нефробластоме, возникающей из примитивной метанефрогенной мезенхимы (бластомы), которая при нормальном развитии почки получает стимулы к пролиферации и выживанию клеток от мочеточникового зачатка, имеющего происхождение из мезонефрального (Вольфова) протока. При этом случаи РМС, ассоциированной с мутациями в гене *DICER1*, в органах вольфовского происхождения не описаны.

Результаты исследований указывают на клинические различия между РМС с мутацией в *DICER1* и типичной ЭРМС. В отдельных исследованиях было показано, что РМС с мутациями в *DICER1* связана с более старшим возрастом пациентов на момент постановки диагноза (средний возраст 36 лет против 5 лет для классической ЭРМС) [29]. Напротив, результаты метаанализа показали более молодой средний возраст манифестации, *DICER1*-ассоциированной РМС женских половых органов вне зависимости от локализации — 16 лет [28]. При локализации в мочеполовом тракте РМС с мутацией *DICER1*

может иметь более благоприятное клиническое течение, по сравнению с типичной ЭРМС (без мутации в *DICER1*) аналогичной локализации. Интересно, что РМС мочеполового тракта, возникающие в локализациях вне мочевого пузыря и предстательной железы, таких как влагалище или матка, ведут себя менее агрессивно, независимо от статуса мутации *DICER1*, что было показано в двух исследованиях [29]. Хотя клинической информации о *DICER1*-ассоциированных РМС немного, появляются публикации случаев, демонстрирующих потенциально агрессивное поведение этих опухолей [26, 29]. Учитывая вышеизложенное, очевидна необходимость дальнейшего исследования биологических характеристик и клинического поведения *DICER1*-ассоциированной РМС.

Гистологически ЭРМС мочеполового тракта (с локализацией в органах, выстланных эпителием, таких как влагалище, мочевого пузыря и матка) часто напоминают ботриоидные. Несмотря на схожую или в некоторых случаях даже идентичную морфологию, в *DICER1*-ассоциированных РМС было описано наличие хрящевых узелков [26], в некоторых случаях с формированием остеоида, [26, 28, 29]. Таким образом, идентификация хрящевых узелков и/или остеоидных образований при РМС мочеполового тракта, включая матку, может указывать на ассоциацию с *DICER1*-синдромом, поэтому пациенты с данным диагнозом должны быть направлены на генетическое консультирование.

В настоящее время доминирующей остается гипотеза происхождения РМС от миогенных предшественников, которая подтверждается экспрессией в опухолевых клетках маркеров мышечной дифференцировки *desmin* и *myogenin* и транскрипционных факторов, регулирующих ее (*MYOD1*) [30]. Тем не менее показана возможность развития РМС из дифференцирующихся немиеогенных клеток, например, из клеток-предшественниц эндотелия [31]. Клеточное происхождение РМС не идентифицировано однозначно и может варьироваться в зависимости от контекста, в т. ч. и в случаях РМС с мутацией *DICER1*. В новообразованиях, связанных с *DICER1*-синдромом, мутации с потерей функции белка (нонсенс, сдвиг рамки считывания) обычно возникают вместе с характерной соматической миссенс-мутацией на втором аллеле гена *DICER1* [24]. Однако также описаны спорадические случаи *DICER1*-ассоциированных опухолей, связанных с биаллельными соматическими мутациями *DICER1* при отсутствии герминальных: описывают комбинации мутаций с потерей функции белка с нуклеотидными заменами в «горячих точках» кодирующей последовательности рибонуклеазного домена [11,

29]. Другие случаи РМС, связанной с *DICER1*-синдромом или явлением соматического мозаицизма, имеют множественные миссенс-мутации или гомозиготные мутации в «горячих точках» гена *DICER1*. Интересно, что локус 14q, где располагается *DICER1*, не показал каких-либо изменений числа копий, в частности, делеций/микроделеций [29]. Однако нельзя исключать, что в этих случаях возможна инактивация второго аллеля дикого типа *DICER1* за счет потери гетерозиготности без аномалий числа копий. Анализ числа копий генов в образцах ЭРМС выявил схожие структурные вариации с частыми дупликациями на хромосомах 2, 3 и 8, независимо от статуса гена *DICER1*. РМС с мутациями в *DICER1* и без мутаций в *DICER1* имеют схожий генетический профиль: описаны идентичные паттерны анеуплоидии, а также мутации *TP53* и мутации, активирующие сигнальный каскад RAS (*KRAS*, *NRAS*). Однако анализ профиля метилирования геномной ДНК показал, что РМС с мутацией *DICER1* сегрегированы от других образцов РМС: АРМС, веретеночлеточных/склерозирующих РМС с мутацией *MYOD1*, типичной ЭРМС [29]. Результаты исследований показывают, что РМС с мутацией в *DICER1* может быть квалифицирован в отдельную нозологическую категорию в последующих классификациях.

РМС без перестроек PAX3/7 и FOXO1: веретеночлеточная/склерозирующая РМС. В 2013 г. классификация опухолей мягких тканей и костей Всемирной организации здравоохранения предложила выделить веретеночлеточные и склерозирующие РМС (ВСРМС) в отдельную категорию в качестве единой нозологической формы [2]. Молекулярно-генетические данные, накопленные с того времени, позволяют разделить ВСРМС по меньшей мере на три подгруппы: врожденная/инфантильная ВСРМС с перестройками *VGLL2/NCOA2/CITED2*; ВСРМС с мутацией *MYOD1* p.Leu122Arg и преимущественно внутрикостная РМС с *EWSR1::TFCP2*, *FUS::TFCP2* или *MEIS1::NCOA2* [16, 32–34]. ВСРМС составляет от 3 % до 10 % РМС и встречается во всех возрастных категориях [16]. Веретеночлеточные РМС состоят из фасцикулярно или сториформно организованных клеточных элементов различного размера веретеновидной формы [2]. Склерозирующий вариант имеет выраженную гиалинизацию и склероз стромы с опухолевыми клетками, расположенными в виде тяжей, гнезд или трабекул, иногда с «микроальвеолярным» видом. Иммуногистохимически ВСРМС характеризуется диффузной экспрессией Desmin, MyoD1 и фокальной экспрессией Myogenin [2].

Примерно у 5–10 % пациентов РМС диагностируется в течение первого года жизни [36].

Инфантильная форма ВСРМС встречается почти исключительно у детей младше 5 лет, часто младше 3 лет, и вовлекает только мягкие ткани. Морфологически большинство опухолей имеют смешанные веретеночлеточные и склеротические признаки и подразделяются на два типа: склерозирующий или клеточный в зависимости от представленности опухолевых клеток и стромы. Врожденный/инфантильный подтип ВСРМС представляет собой опухоли низкой степени злокачественности, характеризуется индолентным течением и благоприятным исходом, редко бывают локальные рецидивы [2]. Однако было показано, что у некоторых пациентов эта опухоль может иметь склонность к трансформации, которая приводит к локальному прогрессированию и отдаленному метастазированию [36].

Из-за редкой встречаемости инфантильная ВСРМС была выделена только с 2013 г., при этом идентифицированы повторяющиеся реаранжировки гена *NCOA2* в небольшом количестве врожденных/инфантильных ВСРМС с участием генов-партнеров *SRF* и *TEAD1* [37]. А позднее, в 2016 г. R. Alaggio с соавт. сообщили о других химерных генах при инфантильной ВСРМС: *TEAD1::NCOA2*, *VGLL2::CITED2* и *VGLL2::NCOA2* [16]. *NCOA2* (Nuclear Receptor Coactivator 2 ко-активатор ядерных рецепторов) является членом семейства генов-ко-активаторов стероидных рецепторов p160, которое состоит из *NCOA1* (SRC-1), *NCOA2* (SRC-2) и *SRC-3* [38]. Эти ко-активаторы не кодируют транскрипционные факторы, но взаимодействуют с ядерными рецепторами, связанными с лигандами, рекрутируя гистон-ацетилтрансферазы и метилтрансферазы в специфические области энхансера/промотора, что облегчает ремоделирование хроматина, сборку общих факторов транскрипции и транскрипцию генов-мишеней. В С-концевой части пептида, присутствующей в химерном белке, имеются два внутренних домена активации транскрипции, TAD1 и TAD2, которые отвечают за взаимодействие с общими коинтеграторами транскрипции, такими как p300 и CBP, а также с гистоновыми метилтрансферазами CARM1 (ко-активатор-ассоциированная аргининметилтрансфераза 1) и PMRT1 (белковая аргининметилтрансфераза 1) [38]. Ген *VGLL2* (vestigial-like family member 2) кодирует белок с доменом взаимодействия с энхансером транскрипционного фактора 1 (TEF-1), который может действовать как ко-фактор экспрессии генов, регулируемой TEF-1, во время развития скелетных мышц [36]. Оба белка *VGLL2* и *NCOA2* являются коактиваторами транскрипции, но их функция в составе химерных онкопротеинов не изучена. *VGLL2* (ранее называвшийся VITO-1) играет роль в развитии мышц и рекрутирует

факторы транскрипции, содержащие домен TEA (TEAD), в соответствующие контексты в процессе дифференцировки [36–37]. *NCOA2* является общим 3-партнером химерных генов при различных опухолях, например, *HEY1::NCOA2* при мезенхимальной хондросаркоме и ангиофибросе (*AHRR::NCOA2*) и остром миелоидном и бифенотипическом лейкозах (*MYST3::NCOA2* и *ETV6::NCOA2*); *MEIS1::NCOA2* при веретеноклеточных саркомах мочевого пузыря и гинекологического тракта и внутрикостных РМС и *PAX3::NCOA2* при АРМС [39–41]. Химерные гены *TEAD1::NCOA2* также были идентифицированы при инфантильной РМС, что указывает на аналогичные процессы развития отдельных вариантов ВСРМС, значительно различающихся между собой [42]. Таким образом, исследования показывают, что *NCOA2* участвует в подмножестве врожденных и детских веретеноклеточных РМС, будучи перестроен с ключевыми транскрипционными факторами, участвующими в дифференцировке скелетных мышц, такими как *SRF* и *TEAD1*.

РМС с мутацией в гене *MYOD1* впервые описана в 2013 г. и связана с соматической миссенс-мутацией *MYOD1* p.Leu122Arg. Опухоль выявляют в любой возрастной категории (от 2 до 94 лет), но чаще у взрослых с преобладанием лиц женского пола. Наиболее распространенные локализации — голова и шея (у 30 %), конечности и туловище. Большинство опухолей демонстрируют гибридный характер роста, но иногда можно увидеть чисто склерозирующий или веретенообразный паттерн. В некоторых случаях очагово наблюдается рабдомиобластная дифференцировка. *Desmin* и *MyoD1* диффузно позитивны с очагово позитивным *Myogenin*. ВСРМС с мутацией *MYOD1* представляет собой опухоль высокой степени злокачественности с неблагоприятным исходом [32, 43, 44].

Ген *MYOD1*, расположенный на хромосоме 11 в регионе 11p15.1, кодирует белок, который является членом семейства основных регуляторных факторов развития мышц, содержащих мотив спираль-петля-спираль (basic helix-loop-helix). *MYOD1* необходим для дифференцировки мышечных волокон, а трансфекция *MYOD1* в мезенхимальные клетки-предшественницы индуцирует миогенную дифференцировку и ингибирует пролиферацию клеток [45]. Миогенная дифференцировка с помощью *MYOD1* регулируется сигнальными путями MAPK и PI3K-AKT [46]. Экспрессия *MYOD1* также может регулироваться специфическими микроРНК, которые также связаны с генами, участвующими в клеточной пролиферации [32, 44].

Иммуногистохимическая ядерная экспрессия *MYOD1* не коррелирует с наличием соот-

ветствующей мутации и является результатом транскрипционной активации гена *MYOD1* сигнальными путями YAP/TAZ и Wnt/ β -catenin [45]. *MYOD1* транслоцируется в ядро и активирует *Myogenin* и другие миогенные факторы транскрипции. Таким образом, отсутствие ядерного белка предполагает отсутствие или нарушение миогенной дифференцировки и более примитивный пролиферативный фенотип. Было показано, что *MYOD1* играет универсальную роль в развитии опухоли, регулируя пролиферацию и апоптоз.

Замена Leu122Arg усиливает связывание белка *MYOD1* с промоторными регионами генов семейства MYC, что приводит к активации MYC-like транскрипционной программы и ингибирует функцию *MYOD1* «дикого типа» доминантно-негативным способом [45]. Миссенс-мутация встречается при ВСРМС в 33–56 %, при этом чаще (33–100 %) — при склерозирующем гистологическом типе ВРМС (который у детей наблюдается реже). При опухолях с преобладанием веретенообразных клеток, данная мутация описана в 25–41 % [16, 45, 46]. Хотя прогноз при ВСРМС с мутацией *MYOD1* у детей лучше, чем у взрослых, в целом, эти опухоли характеризуются неблагоприятным исходом с высокой частотой рецидивов/метастазирования [45].

При ВСРМС с мутацией *MYOD1* Leu122Arg Kohsaka с соавт. отметили сопутствующие мутации в горячих точках *PIK3CA* (E542K, E545K, H1047R), которые встречается в около 30 % случаев как среди детей, так и среди взрослых [32]. Подавляющее большинство опухолей с мутациями *PIK3CA* имеют склерозирующую морфологию. Кроме дополнительных мутаций в *PIK3CA* были выявлены мутации в генах сигнального пути RAS: мутации горячей точки *NRAS* (Q61L) и *HRAS* (G13R). Клиническое значение этих дополнительных мутаций в *PIK3CA*, *NRAS* и *HRAS*, остается неопределенным.

Внутрикостный вариант РМС впервые описан в 2018 г., локализуется чаще всего в костях лицевого скелета (чаще в верхней или нижней челюсти); описаны единичные случаи локализации первичных очагов в других отделах скелета (тазовые кости, позвоночник и др.), брюшной и паховой области [2, 35]. На макроскопическом уровне выявляется солидная ткань с выраженной деструкцией костных трабекул и сосудистой инвазией, с тенденцией к инфильтрации мягких тканей. Возраст пациентов варьируется в широких пределах (11–86 лет) со средним значением в третьей декаде жизни. В структуре заболеваемости отмечено небольшое преобладание женщин (1,7:1) [47]. Морфологически внутрикостный вариант ВСРМС в большинстве случаев имеет смешанный веретенообразный и эпите-

лиоидный клеточный паттерн, но в одной трети случаев наблюдается чисто эпителиоидный или редко — фасцикулярный паттерн [34, 35]; выраженная рабдомиобластная дифференцировка в большинстве случаев отсутствует. Однако опухолевые клетки обычно экспрессируют Desmin, MyoD1 и в меньшей степени Myogenin, хотя экспрессия последнего может быть очаговой. В большинстве случаев также экспрессируются эпителиальные маркеры, такие как панцитокератины (клон AE1/AE3) и дополнительные маркеры — ALK, SATB2 и S100. Подобно другим подтипам РМС, особенно АРМС, РМС с перестройкой *TFCP2* может распространяться как лимфогенным путем в регионарные лимфатические узлы, так и гематогенно в дистальные отделы (другие кости или легкие). Этот подтип РМС представляет собой опухоль высокой степени злокачественности с медианой выживаемости 8 мес. [2, 3]. На данный момент описаны три варианта химерных генов, ассоциированных с этим подтипом ВСРМС: *EWSR1::TFCP2*, *FUS::TFCP2* и, реже, *MEIS1::NCOA2*, хотя не все РМС с химерным геном с участием *TFCP2* являются внутрикостными [4, 35]. Ген *EWSR1* (22q12.2) кодирует мультифункциональный РНК-связывающий белок, родственные белкам FUS и TAF15 [47]. Непрерывная транскрипционная нагрузка на локус *EWSR1* сопряжена с высоким риском соматических хромосомных перестроек. При слиянии фрагментов хромосом может образоваться химерный транскрипт с 5'-концом *EWSR1* и 3'-концом другого гена (в частности, *TFCP2*). Такие химерные варианты выступают в качестве регуляторов транскрипции с нарушенной специфичностью и характеризуются высоким онкогенным потенциалом. Для значительной группы опухолей костей и мягких тканей (саркома Юинга, десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль, склерозирующая эпителиоидная фибросаркома и проч.) перестройки генов *EWSR1/FUS* являются специфичными, а их идентификация является золотым стандартом диагностики [2]. При этом обнаружение химерного транскрипта (с идентификацией обоих генов-партнеров) является однозначным маркером конкретного типа опухоли.

Ген *TFCP2* (12q13.12) описан только в качестве 3'-партнера в перестройках *EWSR1::TFCP2* и *FUS::TFCP2*, патогномоничных для внутрикостных РМС. Данный ген кодирует белок LSF, проявляющий функции транскрипционного фактора, который рассматривается в качестве новой терапевтической мишени. Ингибиторы LSF или ингибиторы фактора хинолинона (от «Factor Quinolinone Inhibitors» — FQIs) показали устойчивую противоопухолевую активность без наблюдаемой токсичности в нескольких доклини-

ческих моделях. Функциональные исследования показали, что специфическое ингибирование LSF малыми молекулами или микроРНК приводит к митотическим дефектам, ведущим к гибели или старению клеток [48]. Эти результаты обосновывают актуальность и перспективность использования LSF в качестве мишени в отсутствие эффективности стандартных терапевтических опций. Кроме того, гиперэкспрессия ALK в клетках внутрикостных РМС может указывать на потенциальную эффективность ингибиторов ALK, однако данные об их применении очень ограничены, а результаты неоднозначны [35]. Генетически опухоль характеризуется сложным кариотипом и гомозиготными делециями *CDKN2A*. В нескольких случаях описаны делеции в экзонах и интронах *ALK* [35]. Таким образом, вариант веретенноклеточной РМС, локализующийся в кости и включающий эпителиоидный компонент, встречается крайне редко, в связи с чем представляет серьезную диагностическую проблему, имея обширный дифференциально-диагностический ряд. В таких случаях постановка точного диагноза влияет на выбор тактики лечения и прогноз заболевания. Для наиболее точной верификации диагноза, морфологическое и иммуногистохимическое исследование должно дополняться поиском специфичных молекулярно-генетических маркеров.

У детей опухоли с веретенноклеточной гистологией чаще возникают в парастекикулярной области [35, 45]. Многие из этих случаев имеют смешанную гистологическую картину — состоят из эмбриональных и веретенообразных клеток и чаще всего интерпретируются, как ЭРМС. Принадлежность данных опухолей к отдельному молекулярному подтипу ВСРМС или варианту ЭРМС является предметом исследований. Гистологическая картина ВСРМС неоднородна, для диагностики необходимо наличие не менее 80 % веретенообразных клеток в опухоли, чтобы дифференцировать его от некоторых вариантов ЭРМС, которые имеют и круглые и веретенообразные опухолевые клетки. Поскольку морфологически ВСРМС имитирует лейомиосаркому, фибросаркому и другие опухоли веретенноклеточного строения, следует помнить об этих дифференциальных диагнозах. Экспрессия Myogenin и MyoD1 помогает отличить их от лейомиосаркомы, а Desmin, Myogenin и MyoD1 — от фибросаркомы. Молекулярно-генетическое исследование ВСРМС (определение мутации *MYOD1* Leu122Arg, перестроек *VGLL2/NCOA2/CITED2* и *TFCP2*) является принципиально важным, поскольку позволяет не только однозначно верифицировать диагноз, но и определить прогноз, значительно отличающийся среди пациентов с различными типами ВСРМС.

Т. Butel с соавт. в 2020 г. описали три случая ВРМС, верифицированные на основании экспрессии *Desmin* и *Myogenin*, при этом имеющих признаки фибросаркомы: морфологически они состояли из веретенообразных клеток, расположенных в виде пучков, имеющих «фибросаркомоподобный» вид [49]. При молекулярно-генетическом исследовании были найдены химерные транскрипты с участием генов семейства рецепторных или цитоплазматических протеинкиназ *TPM3::NTRK1*, *SYPL1::BRAF* и *TOP2B::RAF1*, ранее описанные при других злокачественных мезенхимальных опухолях, включая инфантильную фибросаркому [50, 51]. Нозологический статус этой подгруппы остается неопределенным. Подобные ВРМС могут представлять собой «серую зону» между РМС и другими опухолями мягких тканей, а с точки зрения терапии могут иметь преимущество в виде возможности применения молекулярно-направленного (таргетного) лечения [52, 53, 54].

Иммуногистохимия как замена молекулярного тестирования. Исследование иммунофенотипа является неотъемлемой частью диагностики РМС, при этом количественная оценка экспрессии мышечных маркеров, таких как *Desmin*, *Myogenin* и *MyoD1*, играет важную роль в прогнозировании молекулярного подтипа опухоли, в частности, статуса химерных генов *PAX3/7::FOXO1*. Как правило, *Myogenin* силь-

но и диффузно экспрессируется в АРМС, тогда как его экспрессия имеет тенденцию быть менее диффузной или очаговой (окрашивание от 10 % до 90 % опухолевых клеток) в ЭРМС [2]. С другой стороны, ВСРМС с мутацией в гене *MYOD1* обычно характеризуется выраженной диффузной экспрессией *MyoD1*, значительно превосходящей экспрессию *Myogenin*, которая может быть даже отрицательной [55]. Несмотря на то, что разделение на АРМС и ЭРМС является принципиальным этапом диагностики, в настоящее время очевидно, что прогноз заболевания определяется, в первую очередь, статусом химерных генов *PAX3/7::FOXO1*.

Исследования экспрессии генов показали, что некоторые белки могут использоваться как суррогатные маркеры при тестировании на химерные гены *PAX3/7::FOXO1*: гиперэкспрессия AP-2beta, NOS1 и Р-кадгерина характерна для *FOXO1*-положительной РМС, а гиперэкспрессия *HMGA2* и *EGFR*, напротив, при перестройке *FOXO1* не выявляется [37, 56]. Комбинация этих маркеров имеет специфичность более чем 90 % и обеспечивает чувствительность больше 60 % [4]. В 2021 г. E. Forgo с соавт. показали исключительную специфичность и высокую чувствительность экспрессии мембранно-ассоциированного гликопротеина *MUC4* в РМС в отношении фьюжн-позитивных АРМС (98,6 и 81 % соответственно), что было подтверждено и другими

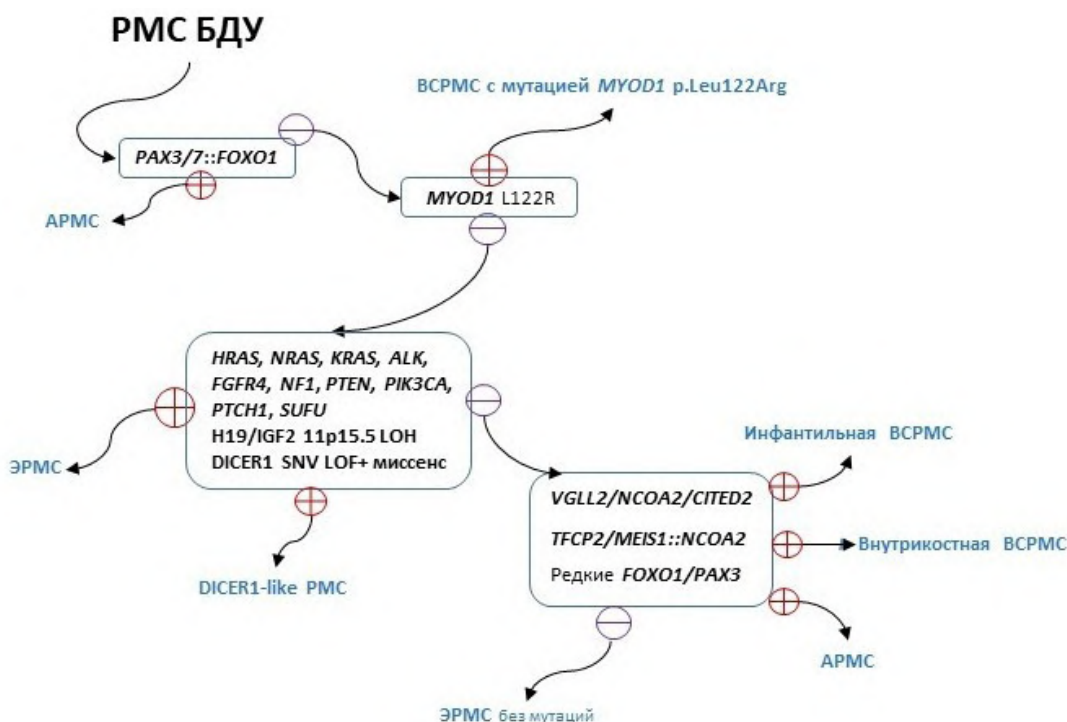


Схема диагностического алгоритма РМС. БДУ — без дополнительных уточнений; SNV (от «single nucleotide variant») — мутация по типу однонуклеотидной замены; LOH (от «loss of heterozygosity») — потеря гетерозиготности; LOF (от «loss of function») — мутация потери функции; DICER1-like РМС — DICER1-ассоциированная РМС

Diagram of the diagnostic algorithm FIG. DBU – without additional clarifications; single nucleotide variant (SNV) is mutation by type of single nucleotide substitution; loss of heterozygosity (LOH) is loss of heterozygosity; loss of function (LOF) is mutation of loss of function; DICER1-like RMS is DICER1-associated RMS

исследовательскими группами [57, 58]. Также было установлено высокое предиктивное значение экспрессии суррогатного маркера OLIG2 в определении генетического статуса АРМС, позволяющее с высокой специфичностью предсказать выявление перестройки гена *FOXO1* [57, 59, 60]. В сочетании с молекулярным тестированием, таким как полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией или флуоресцентная гибридизация *in situ*, вышеупомянутые суррогатные маркеры могут использоваться для однозначного определения статуса химерных генов *PAX3/7::FOXO1*.

Заключение

РМС — генетически гетерогенное заболевание с различными драйверными событиями. Прогноз во многом определяется молекулярным вариантом опухоли, особенно в случае ВСРМС, которые имеют сходные морфологические признаки. Для определения прямых молекулярно-генетических маркеров, высокоспецифичных для различных типов РМС может быть предложен диагностический алгоритм (рисунок), предполагающий использование различных методов молекулярно-генетической диагностики. Использование в рутинной практике ПЦР систем позволяет выявить большинство прогностически неблагоприятных РМС (*PAX3/7::FOXO1* и *MYOD1* p. Leu122Arg). При этом учитывая значительную вариабельность драйверного молекулярно-генетического события, для исчерпывающей характеристики РМС необходимо применение расширенного молекулярного тестирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Панферова А.В. — идея публикации, обработка материала, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных;

Коновалов Д.М. — критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, техническое редактирование;

Друй А.Е. — критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, техническое редактирование.

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

Authors' contributions

Panferova A.V. — proposed the idea for publication, edited the material, wrote the article, performed data analysis and interpretation;

Kononov D.M. — performed a critical review of the publications on the topics related to the subject of the article, performed technical editing;

Druy A.E. — carried out a critical review of publications on topics related to the subject of the article, and provided technical editing assistance.

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

- Skapek S.X., Ferrari A., Gupta A.A., et al. Rhabdomyosarcoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5(1): 1.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0051-2>.
- Fletcher C.D.E. WHO classification of tumors: soft tissue and bone tumors. 5th ed. Lyon, France: World Health Organization, International Agency for *Research in Cancer*. 2020.
- Leiner J., Le Loarer F. The current landscape of rhabdomyosarcomas: an update. *Virchows Arch*. 2020; 476(1): 97-108.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00428-019-02676-9>.
- Parham D.M., Barr F.G. Classification of rhabdomyosarcoma and its molecular basis. *Adv Anat Pathol*. 2013; 20(6): 387-397.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PAP.0b013e3182a92d0d>.
- Rudzinski E.R., Kelsey A., Vokuhl C., et al. Pathology of childhood rhabdomyosarcoma: a consensus opinion document from the Children's Oncology Group, European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group, and the Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe. *Pediatr Blood Cancer*. 2021; 68(3): e28798.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.28798>.
- Hibbitts E., Chi Y.Y., Hawkins D.S., et al. Refinement of risk stratification for childhood rhabdomyosarcoma using FOXO1 fusion status in addition to established clinical outcome predictors: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer Med*. 2019; 8(14): 6437-6448.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.2504>.
- Skapek S.X., Anderson J., Barr F.G., et al. PAX-FOXO1 fusion status drives unfavorable outcome for children with rhabdomyosarcoma: a Children's Oncology Group report. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60(9): 1411-1417.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.24532>.
- Williamson D., Missiaglia E., de Reyniès A., et al. Fusion gene-negative alveolar rhabdomyosarcoma is clinically and molecularly indistinguishable from embryonal rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol*. 2010; 28(13): 2151-2158.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.3814>.
- Missiaglia E., Williamson D., Chisholm J., et al. PAX3/FOXO1 fusion gene status is the key prognostic molecular marker in rhabdomyosarcoma and significantly improves current risk stratification. *J Clin Oncol*. 2012; 30(14): 1670-1677.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.5591>.
- Wierdl M., Tsurkan L., Chi L., et al. Targeting ALK in pediatric RMS does not induce antitumor activity in vivo. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018; 82(2): 251-63.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00280-018-3615-7>.
- Seki M., Nishimura R., Yoshida K., et al. Integrated genetic and epigenetic analysis defines novel molecular subgroups in rhabdomyosarcoma. *Nat Commun*. 2015; 6: 7557.-DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms8557>.

12. Nguyen T.H., Barr F.G. Therapeutic approaches targeting PAX3-FOXO1 and its regulatory and transcriptional pathways in rhabdomyosarcoma. *Molecules*. 2018; 23(11): E2798.-DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules23112798>.
13. Sun W., Chatterjee B., Shern J.F., et al. Relationship of DNA methylation to mutational changes and transcriptional organization in fusion-positive and fusion-negative rhabdomyosarcoma. *Int J Cancer*. 2019; 144(11): 2707-17.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.32006>.
14. Liu J., Guzman M.A., Pezanowski D., et al. FOXO1-FGFR1 fusion and amplification in a solid variant of alveolar rhabdomyosarcoma. *Mod Pathol*. 2011; 24(10): 1327-35.-DOI: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.98>.
15. Shern J.F., Chen L., Chmielecki J., et al. Comprehensive genomic analysis of rhabdomyosarcoma reveals a landscape of alterations affecting a common genetic axis in fusion-positive and fusion-negative tumors. *Cancer Discov*. 2014; 4(2): 216-231.-DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-0639>.
16. Alaggio R., Zhang L., Sung Y.-S., et al. A molecular study of pediatric spindle and sclerosing rhabdomyosarcoma: identification of novel and recurrent vgl12-related fusions in infantile cases. *Am J Surg Pathol*. 2016; 40(2): 224-35.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000538>.
17. Gripp K.W. Tumor predisposition in Costello syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2005; 137C(1): 72-77.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30065>.
18. Shern J.F., Selve J., Izquierdo E., et al. Genomic classification and clinical outcome in rhabdomyosarcoma: a report from an international consortium. *J Clin Oncol*. 2021; 39(26): 2859-2871.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03060>.
19. Qualman S., Lynch J., Bridge J., et al. Prevalence and clinical impact of anaplasia in childhood rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2008; 113(11): 3242-3247.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.23929>.
20. Bridge J.A., Liu J., Qualman S.J., et al. Genomic gains and losses are similar in genetic and histologic subsets of rhabdomyosarcoma, whereas amplification predominates in embryonal with anaplasia and alveolar subtypes. *Genes Chromosomes Cancer*. 2002; 33(3): 310-321.-DOI: <https://doi.org/10.1002/gcc.10026>.
21. Dias P., Chen B., Dilday B., et al. Strong immunostaining for myogenin in rhabdomyosarcoma is significantly associated with tumors of the alveolar subclass. *Am J Pathol*. 2000; 156(2): 399-408.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64743-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64743-8).
22. Dehner L.P., Jarzembowski J.A., Hill D.A. Embryonal rhabdomyosarcoma of the uterine cervix: a report of 14 cases and a discussion of its unusual clinicopathological associations. *Mod Pathol*. 2012; 25(4): 602-614.-DOI: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.185>.
23. Schultz K.A.P., Williams G.M., Kamihara J., et al. DICER1 and associated conditions: identification of at-risk individuals and recommended surveillance strategies. *Clin Cancer Res*. 2018; 24: 2251-61.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3089>.
24. Foulkes W.D., Priest J.R., Duchaine T.F. DICER1: mutations, microRNAs and mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2014; 14: 662-72.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc3802>.
25. de Kock L., Rivera B., Revil T., et al. Sequencing of DICER1 in sarcomas identifies biallelic somatic DICER1 mutations in an adult-onset embryonal rhabdomyosarcoma. *Br J Cancer*. 2017; 116: 1621-6.-DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.147>.
26. McCluggage W.G., Apellaniz-Ruiz M., Chong A.L., et al. Embryonal rhabdomyosarcoma of the ovary and fallopian tube rare neoplasms associated with germline and somatic DICER1 mutations. *Am J Surg Pathol*. 2020; 44: 738-47.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001442>.
27. Chen K.S., Stuart S.H., Stroup E.K., et al. Distinct DICER1 hotspot mutations identify bilateral tumors as separate events. *JCO Precis Oncol*. 2018; 2: 1-9.-DOI: <https://doi.org/10.1200/PO.17.00113>.
28. Apellaniz-Ruiz M., McCluggage W.G., Foulkes W.D. DICER1-associated embryonal rhabdomyosarcoma and adenocarcinoma of the gynecologic tract: pathology, molecular genetics, and indications for molecular testing. *Genes Chromosomes Cancer*. 2021; 60(3): 217-233.-DOI: <https://doi.org/10.1002/gcc.22913>.
29. Kommos F.K.F., Stichel D., Mora J., et al. Clinicopathologic and molecular analysis of embryonal rhabdomyosarcoma of the genitourinary tract: evidence for a distinct DICER1-associated subgroup. *Mod Pathol*. 2021; 34: 1558-69.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00804-y>.
30. Sesillo F.B., Fox D., Sacco A. Muscle stem cells give rise to rhabdomyosarcomas in a severe mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Cell Rep*. 2019; 26: 689-701.e686.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.12.089>.
31. Drummond C.J., Hanna J.A., Garcia M.R., et al. Hedgehog pathway drives fusion-negative rhabdomyosarcoma initiated from non-myogenic endothelial progenitors. *Cancer Cell*. 2018; 33: 108-24.e105.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.12.001>.
32. Kohsaka S., Shukla N., Ameer N., et al. A recurrent neomorphic mutation in MYOD1 defines a clinically aggressive subset of embryonal rhabdomyosarcoma associated with PI3K-AKT pathway mutations. *Nat Genet*. 2014; 46(6): 595-600.-DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.2969>.
33. Agaram N.P., LaQuaglia M.P., Alaggio R., et al. MYOD1-mutant spindle cell and sclerosing rhabdomyosarcoma: an aggressive subtype irrespective of age. A reappraisal for molecular classification and risk stratification. *Mod Pathol*. 2019; 32(1): 27-36.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0120-9>.
34. Agaram N.P., Zhang L., Sung Y.S., et al. Expanding the spectrum of intraosseous rhabdomyosarcoma: correlation between 2 distinct gene fusions and phenotype. *Am J Surg Pathol*. 2019; 43(5): 695-702.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001227>.
35. Le Loarer F., Clevon A.H.G., Bouvier C., et al. A subset of epithelioid and spindle cell rhabdomyosarcomas is associated with TFCP2 fusions and common ALK upregulation. *Mod Pathol*. 2020; 33(3): 404-419.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0323-8>.
36. Cyrta J., Gauthier A., Karanian M., et al. Infantile rhabdomyosarcomas with vgl12 rearrangement are not always an indolent disease: a study of 4 aggressive cases with clinical, pathologic, molecular, and radiologic findings. *Am J Surg Pathol*. 2021; 45(6): 854-867.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001702>.
37. Mosquera J.M., Sboner A., Zhang L., et al. Recurrent NCOA2 gene rearrangements in congenital/infantile spindle cell rhabdomyosarcoma genes chromosomes. *Cancer*. 2013; 116(6): 538-50.-DOI: <https://doi.org/10.1002/gcc.22050>.
38. Xu J., O'Malley B.W. Molecular mechanisms and cellular biology of the steroid receptor coactivator (SRC) family in steroid receptor function. *Rev Endocr Metab Disord*. 2002; 3: 185-192.-DOI: <https://doi.org/10.1023/a:1020016208071>.
39. Xing D., Meyer C.F., Gross J.M., et al. Uterine MEIS1:NCOA2 fusion sarcoma with lung metastasis: a case report and

- review of the literature. *Int J Gynecol Pathol.* 2023.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000951>.
40. Kao Y.-C., Bennett J.A., Suurmeijer A.J.H., et al. Recurrent MEIS1-NCOA2/1 fusions in a subset of low-grade spindle cell sarcomas frequently involving the genitourinary and gynecologic tracts. *Mod Pathol.* 2021; 34(6): 1203-1212.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00744-7>.
 41. Jour G., Serrano J., Koelsche C., et al. Primary CNS alveolar rhabdomyosarcoma: importance of epigenetic and transcriptomic assays for accurate diagnosis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2019; 78(11): 1073-1075.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnen/nlz083>.
 42. Tan G.Z.L., Saminathan S.N., Chang K.T.E., et al. A rare case of congenital spindle cell rhabdomyosarcoma with TEAD1-NCOA2 fusion: A subset of spindle cell rhabdomyosarcoma with indolent behavior. *Pathol Int.* 2020; 70(4): 234-236.-DOI: <https://doi.org/10.1111/pin.12908>.
 43. Rudzinski E.R., Anderson J.R., Lyden E.R., et al. Myogenin, AP2beta, NOS-1, and HMG2 are surrogate markers of fusion status in rhabdomyosarcoma: a report from the soft tissue sarcoma committee of the Children's Oncology Group. *Am J Surg Pathol.* 2014; 38(5): 654-659.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000195>.
 44. Elnour I.E., Dong D., Wang X., et al. Bta-miR-885 promotes proliferation and inhibits differentiation of myoblasts by targeting MyoD1. *J Cell Physiol.* 2020; 235: 6625-6636.-DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.29559>.
 45. Rekhi B., Upadhyay P., Ramteke M.P., et al. MYOD1 (L122R) mutations are associated with spindle cell and sclerosing rhabdomyosarcomas with aggressive clinical outcomes. *Mod Pathol.* 2016; 29: 1532-1540.-DOI: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.144>.
 46. Owosho A.A., Huang S.-C., Chen S., et al. A clinicopathologic study of head and neck rhabdomyosarcomas showing FOXO1 fusion-positive alveolar and MYOD1-mutant sclerosing are associated with unfavorable outcome. *Oral Oncol.* 2016; 61: 89-97.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.08.017>.
 47. Chrisinger J.S.A., Wehrli B., Dickson B.C., et al. Epithelioid and spindle cell rhabdomyosarcoma with FUS-TFCP2 or EWSR1-TFCP2 fusion: report of two cases. *Virchows Arch.* 2020; 477(5): 725-732.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00428-020-02870-0>.
 48. Willoughby J.L.S., George K., Roberto M.P., et al. Targeting the oncogene LSF with either the small molecule inhibitor FQ11 or siRNA causes mitotic delays with unaligned chromosomes, resulting in cell death or senescence *BMC Cancer.* 2020; 20: 552.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07039-1>.
 49. Butel T., Karanian M., Pierron G., et al. Integrative clinical and biopathology analyses to understand the clinical heterogeneity of infantile rhabdomyosarcoma: A report from the French MMT committee. *Cancer Med.* 2020; 9(8): 2698-2709.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.2713>.
 50. Kao Y.-C., Fletcher C.D.M., Alaggio R., et al. Recurrent BRAF gene fusions in a subset of pediatric spindle cell sarcomas: expanding the genetic spectrum of tumors with overlapping features with infantile fibrosarcoma. *Am J Surg Pathol.* 2018; 42(1): 28-38.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000938>.
 51. Suurmeijer A.J.H., Dickson B.C., Swanson D., et al. A novel group of spindle cell tumors defined by S100 and CD34 co-expression shows recurrent fusions involving RAF1, BRAF, and NTRK1/2 genes. *Genes Chromosomes Cancer.* 2018; 57(12): 611-621.-DOI: <https://doi.org/10.1002/gcc.22671>.
 52. Al-Rohil R.N., Tarasen A.J., Carlson J.A., et al. Evaluation of 122 advanced-stage cutaneous squamous cell carcinomas by comprehensive genomic profiling opens the door for new routes to targeted therapies. *Cancer.* 2016; 122(2): 249-257.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.29738>.
 53. Doebele R.C., Davis L.E., Vaishnavi A., et al. An oncogenic NTRK fusion in a patient with soft-tissue sarcoma with response to the tropomyosin-related kinase inhibitor LOXO-101. *Cancer Discov.* 2015; 5(10): 1049-1057.-DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-0443>.
 54. Amatu A., Sartore-Bianchi A., Siena S. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open.* 2016; 1(2): e000023.-DOI: <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2015-000023>.
 55. Fan R., Parham D.M., Wang L.L. An integrative morphologic and molecular approach for diagnosis and subclassification of rhabdomyosarcoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2022; 146(8): 953-959.-DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2021-0183-RA>.
 56. Grass B., Wachtel M., Behnke S., et al. Immunohistochemical detection of EGFR, fibrillin-2, P-cadherin and AP2beta as biomarkers for rhabdomyosarcoma diagnostics. *Histopathology.* 2009; 54(7): 873-879.-DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2009.03303.x>.
 57. Forgo E., Hornick J.L., Charville G.W. MUC4 is expressed in alveolar rhabdomyosarcoma. *Histopathology.* 2021; 78(6): 905-908.-DOI: <https://doi.org/10.1111/his.14321>.
 58. Tarakanova A.V., Sharlay A.S., Konovalov D.M. Alveolar rhabdomyosarcoma: novel surrogate markers associated with oncogenic translocation. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii.* 2023; 85(1): 10-15.-DOI: <https://doi.org/10.17116/ptol20238501110>.
 59. Kaleta M., Wakulińska A., Karkucińska-Więckowska A., et al. OLIG2 is a novel immunohistochemical marker associated with the presence of PAX3/7-FOXO1 translocation in rhabdomyosarcomas. *Diagn Pathol.* 2019; 14(1): 103.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13000-019-0883-4>.
 60. Raghavan S.S., Mooney K.L., Folpe A.L., et al. OLIG2 is a marker of the fusion protein-driven neurodevelopmental transcriptional signature in alveolar rhabdomyosarcoma. *Hum Pathol.* 2019; 91: 77-85.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2019.07.003>.

Поступила в редакцию / Received / 19.10.2023
 Прошла рецензирование / Reviewed / 04.12.2023
 Принята к печати / Accepted for publication / 21.12.2023

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Агнеса Владимировна Панферова / Agnesa V. Panferova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8580-3499>.
 Дмитрий Михайлович Коновалов / Dmitry M. Konovalov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>.
 Александр Евгеньевич Друй / Alexander E. Druy / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>.





© В.Н. Анисимов, И.В. Мизгирев, А.В. Панченко, Ю.Д. Вон,
А.А. Осипов, Е.И. Федоров

Влияние полифенольной композиции ВР-С2 на скорость реверсии опухолей печени у трансгенного потомства облученных рыб *Danio rerio*

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

© Vladimir N. Anisimov, Igor V. Mizgirev, Andrey V. Panchenko, Yulia D. Von, Aleksei A. Osipov,
Elena I. Fedoros

Effect of Polyphenol Composition BP-C2 on the Rate of Liver Tumor Reversion of Transgenic Progeny of Irradiated Fish *Danio Rerio*

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

Введение. Отдаленными последствиями использования радиотерапии или химиотерапии у онкологических пациентов могут быть вторые первичные опухоли, нарушения фертильности, а также негативное влияние на здоровье потомства. Поэтому поиск средств сопроводительной терапии, уменьшающих данные эффекты, является важным направлением экспериментальных исследований.

Цель. Изучение влияния полифенольной композиции ВР-С2 на скорость реверсии опухолей печени у трансгенного потомства рыб *Danio rerio*, полученного от облученных самцов.

Материалы и методы. Взрослые не трансгенные самцы рыб в возрасте 8 месяцев были облучены рентгеновскими лучами в дозе 5 Гр, после чего половина рыб содержалась в растворе ВР-С2 50 мг/л на протяжении 24 часов. Контрольную группу составили интактные рыбы. Через 85 дней от начала опыта самцы опытных и контрольной групп (F_0) были использованы для получения потомства (F_1) от самок трансгенной индуцибельной линии Tg (fabp10:TA; TRE:xmrk; krt4:GFP), развивающей обратимые гепатоцеллюлярные карциномы под воздействием доксициклина (DOX). Рыбы поколения F_1 в возрасте 6 месяцев обрабатывались DOX (60 мкг/мл) на протяжении 25 дней и через 10 дней после окончания экспозиции были подвергнуты эвтаназии с последующим гистологическим исследованием печени.

Результаты. Показано, что в процессе нормализации уровень гиперплазии печени у трансгенных рыб, оцениваемый по количеству ядер гепатоцитов на срезах, был существенно выше у потомства облученных рыб ($906,8 \pm 27,3$), чем у потомства контрольных ($691,6 \pm 34,1$, $p = 0,0003$) или самцов, получавших ВР-С2 после облучения ($761,3 \pm 27,4$, $p = 0,0069$).

Заключение. Композиция ВР-С2 способствовала нормализации скорости реверсии опухолей печени у трансгенного потомства облученных рыб, что позволяет рассматривать её как средство профилактики трансгенерационных последствий облучения.

Ключевые слова: *Danio rerio*; онкология; радиация; канцерогенез; ВР-С2; полифенолы

Introduction. Chemo- and radio- therapy in oncology patients may lead to late effects including development of second primary tumors, impairment of fertility, and negative effects on offspring health. Therefore, the unmet needs in concomitant therapy to reduce these effects requires further experimental research.

Aim. To study effects of polyphenolic composition BP-C2 on the rate of the liver tumor reversion in transgenic progeny of irradiated males of zebrafish *Danio rerio*.

Materials and Methods. Adult non-transgenic 8-month-old male fish were irradiated with 5 Gy X-ray. Then half of the fish was exposed to BP-C2 solution (50 mg/L for 24 h). Intact fish were used as control. 85 days after irradiation male fish (F_0) of irradiated and control groups were crossed with heterozygous transgenic Tg (fabp10:TA; TRE:xmrk; krt4:GFP) female fish to produce F_1 progeny. This transgenic fish are able to develop reversible hepatocellular carcinomas under doxycycline (DOX) treatment. Six-month-old F_1 fish were exposed to DOX (60 $\mu\text{g}/\text{ml}$) for 25 days and after 10-day recovery in clean water were euthanized for histopathological liver examination.

Results. The number of hepatocyte nuclei per tissue sections was used as marker for liver hyperplasia. As a result, hepatocyte nuclei count was significantly higher in the progeny of the irradiated fish ($906,8 \pm 27,3$), than in the progeny of the control male fish ($691,6 \pm 34,1$, $p = 0,0003$) or of males treated with BP-C2 post-irradiation ($761,3 \pm 27,4$, $p = 0,0069$).

Conclusion. BP-C2 composition facilitated of normalization of liver tumors reversion rate in transgenic progeny of irradiated fish. It could be considered as a promising approach for prevention of transgenerational effects of irradiation.

Keywords: *Danio rerio*; oncology; radiation; carcinogenesis; BP-C2; polyphenols

Для цитирования: Анисимов В.Н., Мизгирев И.В., Панченко А.В., Вон Ю.Д., Осипов А.А., Федорос Е.И. Влияние полифенольной композиции ВР-С2 на скорость реверсии опухолей печени у трансгенного потомства облученных рыб *Danio rerio*. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(2): 278-285.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-278-285

For Citation: Vladimir N. Anisimov, Igor V. Mizgirev, Andrey V. Panchenko, Yulia D. Von, Aleksei A. Osipov, Elena I. Fedoros. Effect of polyphenol composition ВР-С2 on the rate of liver tumor reversion of transgenic progeny of irradiated fish *Danio rerio*. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(2): 278-285. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-278-285

✉ Контакты: Федорос Елена Ивановна, elenafedoros@gmail.com

Введение

Химио- и лучевая терапия успешно используются в современной онкологии для лечения злокачественных новообразований, в ряде случаев обеспечивая полную пожизненную ремиссию. В то же время применение лучевой терапии и алкилирующих препаратов, обладающих потенциальными канцерогенными эффектами, связывают с увеличением в 1,4–2,2 раза относительного риска развития у пациента второго первичного злокачественного новообразования [1–2]. В экспериментальных исследованиях показано, что ионизирующее излучение или использование химических генотоксикантов способствуют развитию нестабильности генома, увеличивая чувствительность организма к следующему канцерогенному воздействию; более того, такая повышенная чувствительность передается потомкам [3–5].

В качестве стратегии предотвращения описанных рисков можно рассматривать полное исключение этиологического фактора [6] или применение химиофилактических средств.

В данном исследовании в качестве потенциального химиофилактического средства использовалась новая полифенольная композиция, полученная из лигнина, с молибдатом аммония (ВР-С2). Ранее было показано, что ВР-С2 эффективно подавляет развитие опухолей легкого у потомков облученных мышей [7].

В качестве модельной системы использовались рыбы *Danio rerio*, которые находят широкое применение во многих областях биомедицинских исследований, включая оценку последствий воздействия ионизирующего излучения [8]. Цель исследования — изучение влияния полифенольной композиции ВР-С2 на скорость реверсии опухолей печени у трансгенного потомства рыб *Danio rerio*, полученного от облученных самцов.

Материал и методы

Животные. Родительское поколение (F_0) экспериментальных животных было представлено не трансгенными самцами рыб *D. rerio* и самкой трансгенной линии Tg (fabp10:TA; TRE:xmrk; krt4:GFP), несущей индуцибельный трансген в гетерозиготном состоянии. Данная линия характеризуется развитием гепатоцеллюлярных кар-

цином при действии индуктора доксициклина (DOX) и их регрессом после его отмены.

Вещества/препараты. Разведения композиции ВР-С2 (производитель ООО «Нобель», серия M220321D33, срок годности до 01.03.2023) до рабочей концентрации 50 мг/л были выполнены из базового 2 % водного раствора *ex tempore* для уменьшения вероятности распада композиции в водной среде. Индуктор трансгена DOX (Alfa Aesar, Lot # F15X005) был разведен в воде в концентрации 60 мкг/мл.

Условия содержания. Половозрелых рыб содержали в стандартных условиях (температура 28,5 °С, световой режим 14/10 ч. свет/темнота) в рециркуляционной системе, за исключением периодов экспозиции к исследуемой композиции ВР-С2 и индукторе трансгена DOX. Кормление рыб производилось ежедневно. При заборе материала все животные (личинки и взрослые) были подвергнуты эвтаназии посредством помещения их на 30 мин. в 0,01 % раствор трикаина (Sigma-Aldrich, США).

Параметры облучения. Взрослые самцы рыб F_0 в возрасте 8 мес. были облучены рентгеновскими лучами в дозе 5 Гр (400 сГр/мин, расстояние от источника излучения 1000 мм) на линейном ускорителе Novalis-TX (Varian, США) в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Облучение проводилось в пластиковых культуральных флаконах объемом 250 мл с минимальным количеством воды.

Обработка ВР-С2 и формирование экспериментальных групп. В течение 60 мин. после облучения взрослые самцы F_0 были разделены на две группы: группу F_0-1 , получившую лучевое воздействие в дозе 5 Гр и далее подвергнутую воздействию композиции ВР-С2 в дозе 50 мг/л на протяжении 24 ч. ($n = 7$) и группу F_0-2 , облученную без воздействия ВР-С2 ($n = 7$). Дополнительно были сформированы группа не облученного интактного контроля (F_0-3 , $n = 7$) и группа самцов не облученного контроля (F_0-4 , $n = 7$), подвергнутая воздействию композиции ВР-С2 в дозе 50 мг/л на протяжении 24 ч. Рыбы во всех группах содержались в стандартных условиях на протяжении 85 дней до момента их использования в разведении.

Искусственное оплодотворение. При разведении рыб использовалось искусственное оплодотворение, как описано в руководстве [9].

Кратко, смесь спермы от 4 самцов из каждой группы была использована для оплодотворения яйцеклеток, полученных от трансгенной Tg (fabp10:TA; TRE:xmrk; krt4:GFP) гетерозиготной самки.

Сортировка личинок. Сортировка личинок в возрасте 72 ч. по критерию наличия у них трансгена krt4:GFP (зеленое свечения эпидермиса) генетически сцепленного с индуцибельным трансгеном xmrk, проводилась под флуоресцентным стереомикроскопом SMZ1500 (Nikon, Japan). Отобранные трансгенные и не трансгенные личинки были помещены в отдельные 400 мл стаканы из расчета 25–30 личинок на 300 мл воды для дальнейшего культивирования.

Оценка скорости роста личинок. Не трансгенные личинки поколения F_1 , полученные от самцов групп F_0-1 , F_0-2 и F_0-3 и составившие группы F_1-1 ($n = 30$), F_1-2 , ($n = 30$) и F_1-3 ($n = 30$), соответственно, в возрасте 15 дней были помещены в 0,01 % раствор трикаина и после обездвиживания сфотографированы под стереомикроскопом. Длина тела личинок измерялась на индивидуальных изображениях в программе ImageJ. Личинки группы F_1-3 были выращены до взрослого состояния и использованы на следующих этапах эксперимента (составили группы F_1-4 и F_1-6).

Индукция и реверсия опухолей. Трансгенные личинки генерации F_1 , полученные от самцов групп F_0-1 (группа F_1-1tg , $n = 29$, 19M/10F), F_0-2 (группа F_1-2tg , $n = 30$, 16M/14F), F_0-3 (группа F_0-3tg , $n = 26$, 18M/8F) в возрасте 6 мес. подвергнуты воздействию DOX (60 мкг/мл) на протяжении 25 дней при температуре 26 ± 1 °C и плотности посадки 0,5 л на рыбу. Смена раствора производилась еженедельно. Такому же воздействию были подвергнуты не трансгенные потомки интактных самцов группы F_0-3 (группа F_1-4 , $n = 10$, 5M/5F) и самцов группы F_0-4 (группа F_1-5 , $n = 10$, 5M/5F). В качестве контроля были использованы не трансгенные рыбы — потомки самцов группы F_0-3 , не подвергавшиеся никакому воздействию (группа F_0-6 , $n = 10$, 5M/5F). Сразу после отмены воздействия DOX рыбы были переведены в системные аквариумы для запуска процесса нормализации состояния печени и через 10 дней подвергнуты эвтаназии. По три рыбы из каждой группы были подвергнуты эвтаназии сразу после отмены индуктора для изучения тканей печени на пике морфологических изменений.

Гистологическая обработка. После эвтаназии образцы печени рыб вместе с прилегающими висцеральными органами были помещены на 48 ч. в 4 % нейтральный раствор формалина (ООО «БиоВитрум», Россия) для фиксации. После рутинной гистологической проводки и за-

ливки в парафин изготавливали срезы толщиной 5 мкм, которые затем были депарафинированы и окрашены гематоксилин-эозином по стандартной методике.

Количественная оценка гиперплазии гепатоцитов. Гистологические срезы печени от каждой рыбы были оцифрованы с помощью камеры RT slider (Diagnostic Instruments, США), установленной на микроскопе Axioskop 40 FL (Karl Zeiss, Германия) с использованием $\times 40$ объектива. С каждого образца получали не менее 3 изображений. Для морфометрического анализа выбирались изображения, на которых сопутствующие структуры (кровеносные сосуды, гиперпластические изменения холдангилярного эпителия, некрозы) отсутствовали или были представлены в минимальном количестве. Для количественной оценки уровня гиперплазии гепатоцитов использовалось программное обеспечение QuPath v.032, которое было настроено на выявление ядер гепатоцитов. Во всех случаях для подсчета ядер использовалась вся площадь изображения.

Статистический анализ. Количественные данные представлены в виде $M \pm m$. Проверяли гипотезу об отсутствии влияния используемой терапии на исход экспериментального воздействия, в связи с чем применяли двусторонние статистические тесты. Для оценки статистической значимости количественных различий между выборками использовали t-критерий в случае нормального распределения (оценивали по критерию Шапиро – Уилка). Для оценки различий в частоте гибели использовали точный критерий Фишера. Расчеты выполнены в пакете Statistica v. 10 (StatSoft, Россия).

Результаты

Выживаемость облученных рыб F_0 . На протяжении всего срока наблюдения от момента облучения до времени использования рыб в размножении (85 дней) в группе F_0-3 (интактном контроле) остались живы все животные, в экспериментальной группе F_0-1 наблюдалась гибель одной, а в группе F_0-2 — двух рыб (табл.). Статистически значимых различий по выживаемости выявлено не было (точный критерий Фишера).

Эмбриональное и личиночное развитие рыб поколения F_1 . При анализе развивающихся трансгенных и не трансгенных эмбрионов, полученных от облученных и не облученных самцов, не было выявлено каких-либо различий между группами по таким критериям, как процент оплодотворения, количество аномалий и темп выхода личинок из яйцевых оболочек. Тем не менее, оценка длины тела личинок в возрасте

15 дней выявила статистически значимое отставание в темпе роста потомков облученных животных (группа F₁₋₂, n = 30), по сравнению с потомками интактных (группа F₁₋₃, n = 27, p < 0,0001, t-критерий) и подвергнутого воздействию облучения и композиции ВР-С2 (группа F₁₋₁, n = 25, p < 0,0001, t-критерий). При этом статистически значимых различий между группами F₁₋₁ и группой F₁₋₃ выявлено не было (рис. 1).

Выживаемость рыб поколения F1 при экспозиции к доксициклину. Поддержание трансгенных и не трансгенных рыб поколения F₁ в системных аквариумах на протяжении 6 мес. не выявила у них каких-либо признаков патологических процессов или случаев спонтанной гибели за весь период наблюдения. Дальнейшая субхроническая экспозиция трансгенных рыб к DOX на протяжении 25 дней выявила высокую токсичность этого препарата для рыб обоего пола. Характерными внешними проявлениями токсичности было развитие асцита в брюшной полости, бледность покровов и потеря аппетита с последующей гибелью ослабленного животного в течение нескольких дней от момента обнаружения описанных признаков.

Данные по выживаемости рыб в эксперименте с DOX представлены в таблице. К концу

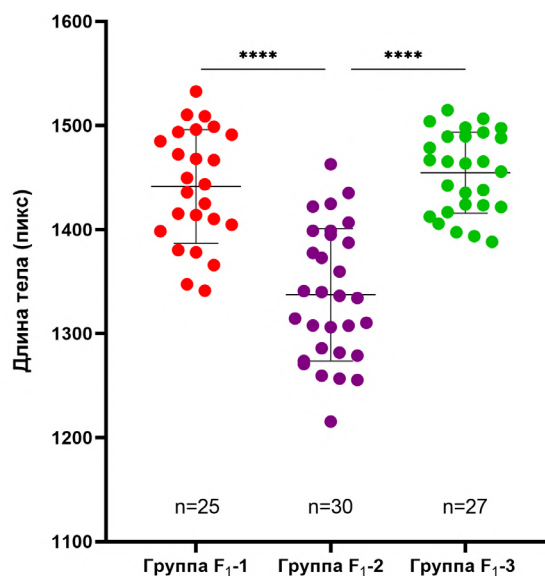


Рис. 1. Влияние рентгеновского облучения (5 Гр) взрослых самцов *Danio rerio* на длину тела их потомства в возрасте 15 дней

Группа F₁₋₁ — потомки рыб F₀₋₁, подвергнутых облучению и обработке композиции ВР-С2, группа F₁₋₂ — потомки рыб F₀₋₂, подвергнутых облучению и группа F₁₋₃ — потомки не облученных контрольных рыб F₀₋₃. **** — p < 0,0001, t-критерий

Fig. 1. Effect of X-ray irradiation (5 Gy) on body length of offspring from adult male *Danio rerio* at 15 days of age. Offspring were grouped as follows: F₁₋₁ — offspring of irradiated and treated with BP-C2 male fish F₀₋₁; F₁₋₂ — offspring of irradiated male fish F₀₋₂; F₁₋₃ — offspring of non-irradiated control fish F₀₋₃. **** — p < 0,0001, t-test

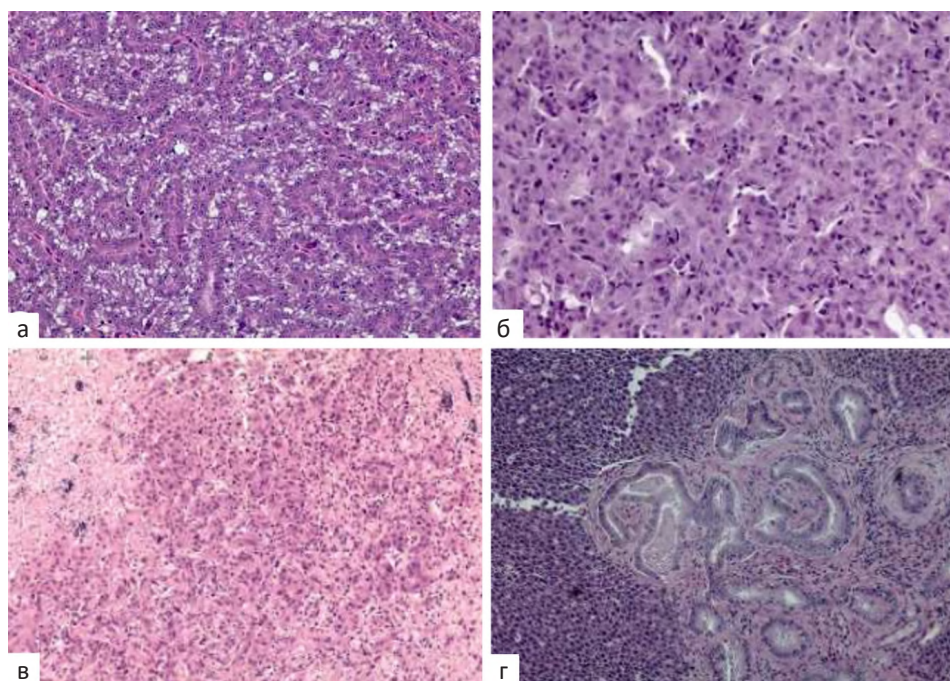


Рис. 2. Микрофотографии печени рыб

а — нормальная морфология печени рыбы, характеризующаяся наличием балочной структуры; б — гепатоцеллюлярная карциномы, индуцированная у трансгенной рыбы при действии доксициклина. Опухоль характеризуется потерей балочной структуры, выраженным ядерным и клеточным полиморфизмом, наличием многоядерных клеток и большим количеством митотических фигур; в — некротические изменения ткани печени трансгенной рыбы при действии доксициклина; г — пролиферация холангиолярного эпителия и развитие фиброзной ткани у трансгенной рыбы через 10 дней после отмены экспозиции к доксициклину. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400

Fig. 2. Microphotographs of fish liver

а — tubular architecture of normal fish liver; б — doxycycline induced hepatocellular carcinoma (HCC) in transgenic fish. The HCC display a loss of tubular architecture, pronounced cellular and nuclear polymorphism, the presence of multinucleated cells, and a large number of mitotic figures; в — necrotic changes in the liver tissue of transgenic fish upon doxycycline treatment; г — proliferation of biliary epithelial cells and development of fibrous tissue in transgenic fish 10 days after doxycycline withdrawal. (H&E, × 400)

Выживаемость рыб после экспериментальных воздействий Survival rate of the fish under experimental condition

Группы F0	Воздействие	Количество рыб, выживших после облучения		Группы F1	Воздействие	Количество рыб, выживших в период экспозиции к DOX		Количество рыб, выживших после отмены DOX	
		на 1 день	на 85 день			на 1 день	на 25 день	на 26 день*	на 35 день
F0-1	облучение + BP-C2	7	6	F1-1tg	DOX	29	21	18	16
F0-2	облучение	7	5	F1-2tg	DOX	30	24	21	21
F0-3	---	7	7	F1-3tg	DOX	26	20	17	16
				F1-4	DOX	10	10	7	7
				F1-6	---	10	10	7	7
F0-4	BP-C2	7	7	F1-5	DOX	10	10	7	7

* — по 3 рыбы из каждой группы были взяты для гистологического анализа

экспозиции индуктора в группе F₁-1tg в живых осталось 72,4 % рыб, в группе F₁-2tg — 80 % и в группе F₁-3tg — 76,9 % (различия между группами не значимы по точному критерию Фишера). К этому времени визуально печень выживших рыб имела увеличенные размеры, по сравнению с рыбами из группы интактного контроля F₁-6.

Сразу после отмены DOX по 3 особи из каждой группы трансгенных рыб были подвергнуты эвтаназии, после чего проводилось гистологическое исследование структуры печени на пике действия индуктора. После перевода оставшихся рыб в чистую воду за 10 дней погибло 2 особи из группы F₁-1tg и одна из группы F₁-3tg. Каких-либо признаков токсичности, развивающейся у трансгенных животных, у не трансгенных рыб из групп F₁-4 и F₁-5, подвергнутых воздействию DOX на протяжении 25 дней, не наблюдалось. В целом, спонтанная гибель трансгенных рыб в эксперименте была статистически значимо выше, чем не трансгенных (23/66 vs 0/24, $p < 0,01$, точный тест Фишера).

Гистологический анализ печени. Гистологический анализ печени у интактных (группа F1-6) и не трансгенных рыб, подвергнутых воздействию DOX (группы F1-4 и F1-5), не выявил каких-либо отклонений от нормы. Ткань печени таких рыб имела выраженную, хотя и в меньшей степени, чем у млекопитающих, балочную структуру. Гепатоциты содержали отчетливые округлые ядра с хорошо выраженными ядрышками и однородную эозинофильную цитоплазму (рис. 2, а).

На момент отмены индуктора печень трансгенных рыб из групп F₁-1tg, F₁tg и F₁-3tg имела характерные признаки умеренно дифференцированной гепатоцеллюлярной карциномы и характеризовалась полной потерей балочной структуры, выраженным полиморфизмом ядер и клеток, наличием гигантских и многоядерных клеток, неоднородной окраской цитоплазмы и присутствием большого количества митозов (рис. 2, б).

У некоторых рыб были обнаружены обширные, захватывающие большую часть объема печени, некротические изменения (рис. 2, в).

Гистологическая картина печени рыб, подвергнутых эвтаназии через 10 дней после перевода в чистую воду, характеризовалась гиперпластической реакцией гепатоцитов различной степени выраженности. Окраска цитоплазмы гепатоцитов была однородной и варьировала в разных

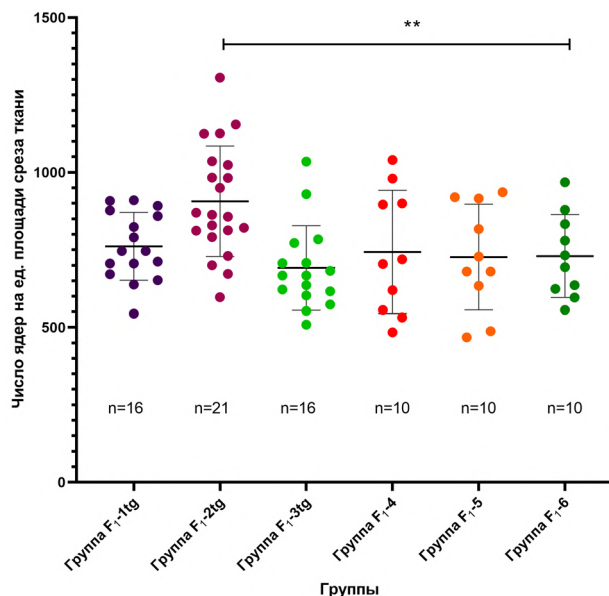


Рис. 3. Количество ядер гепатоцитов на площадь среза ткани печени рыб через 10 дней после отмены DOX

Группы F₁-1-5 подверглись воздействию DOX. Группа F₁-1tg — трансгенное потомство облученных и обработанных BP-C2 самцов, группа F₁-2tg — трансгенное потомство облученных самцов, группа F₁-3tg — трансгенное потомство необлученных самцов, группа F₁-4 — не трансгенное потомство интактных самцов, группа F₁-5 — не трансгенное потомство самцов, обработанных BP-C2. Группа F₁-6 — не трансгенные рыбы, не подвергавшиеся каким-либо воздействиям. ** — $p < 0,01$, t-критерий

Fig. 3. Number of hepatocyte nuclei per liver tissue area in fish 10 days after DOX withdrawal

Groups F₁-1 to F₁-5 were exposed to DOX. F₁-1tg: Transgenic offspring of irradiated and BP-C2-treated males; F₁-2tg: Transgenic offspring of irradiated males; F₁-3tg: Transgenic offspring of non-irradiated males; F₁-4: Non-transgenic offspring of intact males; F₁-5: Non-transgenic offspring of BP-C2-treated males; F₁-6: Non-transgenic fish that were not exposed to any treatment. ** — $p < 0.01$, t-test

образцах от слабо базофильной до выраженной эозинофильной. Крайне редко обнаруживались остаточные некротические изменения паренхимы печени и небольшие очаговые пролифераты холангиолярного эпителия (рис. 2, г).

Оценка уровня гиперплазии после отмены DOX. Основным количественным критерием степени нормализации был выбран уровень гиперплазии гепатоцитов. Учитывая отсутствие значимых различий в уровне гиперплазии в зависимости от пола рыб внутри групп, данные, полученные от самцов и самок, были объединены. В результате исследования было обнаружено, что среднее количество ядер гепатоцитов на микрофотографиях печени трансгенных рыб составило $761,3 \pm 27,4$, $906,8 \pm 38,9$ и $691,6 \pm 34,1$ в группах F_1 -1tg; F_1 -2tg и F_1 -3tg соответственно. Среднее количество гепатоцитов на изображениях печени не трансгенных рыб в группах F_1 -4; F_1 -5 и F_1 -6 (объединены данные со сроков 25 и 36 дни опыта) составило $743,1 \pm 62,9$, $726,7 \pm 53,9$ и $729,8 \pm 42,3$ соответственно.

Обнаружено, что количество гепатоцитов у трансгенных рыб в группах F_1 -1tg и F_1 -3tg и у не трансгенных рыб, подвергнутых действию DOX в группах F_1 -4 и F_1 -5, статистически значимо не отличалось от значения этого показателя для рыб в группе интактного контроля F_1 -6 ($p > 0,05$, t-критерий) (рис. 3). В то же время количество ядер гепатоцитов в печени трансгенных потомков облученных рыб в группе F_1 -2tg статистически значимо ($p < 0,01$, t-критерий) превышало значения данного показателя у рыб во всех остальных группах.

Обсуждение

Облучение самцов в дозе 5 Гр не привело в нашем исследовании к каким-либо существенным отклонениям от нормы у их потомства на эмбриональной стадии, кроме отставания в темпах роста. Известно, что продолжительное непрерывное низкодозовое (8,7 мГр/ч, кумулятивная доза за месяц 5,2 Гр) гамма-облучение рыб *D. rerio* приводит к значительному снижению репродуктивной способности как через месяц, так и через год после облучения, нарушению развития эмбрионов, повышению уровня окислительного стресса и повреждений ДНК у потомков [10–11]. В нашем эксперименте самцы были облучены однократно в дозе 5 Гр при 400 сГр/мин (24 Гр/ч) и участвовали в размножении только через 85 дней, что позволяет предположить естественную элиминацию как зрелых поврежденных сперматозоидов, так и незрелых предшественников со значительными повреждениями ДНК. Соответственно, грубые нарушения развития потомства в данном исследовании не

обнаруживались, однако наблюдаемое у потомства облученных рыб (группа F_1 -2) отставание в росте от групп F_1 -1 и F_1 -3 могло возникнуть за счет радиационно-индуцированных нелетальных мутаций или наследуемых эпигенетических изменений, ведущих к геномной нестабильности [3, 8].

Одним из воздействий, влияющих на базовые функции клетки, такие как пролиферация, рост и дифференцировка, является гиперэкспрессия мутантных форм протоонкогенов или измененная функция некоторых рецепторов, активирующих важнейшие сигнальные каскады клетки [12]. К этой категории относится и гиперэкспрессия мутантной формы эпидермального фактора роста (EGFR) и его аналога у рыб *xmrk* [13], усиление активности которого при воздействии индуктора DOX приводит к формированию в печени трансгенных организмов гепатоцеллюлярных карцином, способных подвергаться реверсии при прекращении действия индуктора [14]. Следует отметить, что экспозиция к DOX обладает выраженным токсическим действием только на трансгенных рыб, приводя за 25 дней к гибели от 30 до 40 % экспериментальных животных, вследствие нарастающей дисфункции печени. При этом по морфологическим [15], молекулярным [16] и системным [17] проявлениям, индуцибельные опухоли печени у трансгенных *D. rerio* не отличаются от спонтанных или индуцированных канцерогенами гепатоцеллюлярных карцином рыб и млекопитающих.

При отмене индуктора вызванные им морфологические и функциональные изменения подвергаются регрессии за счет апоптоза или нормализации трансформированных клеток в органе мишени, а также образования *de novo* гепатоцитов (гиперплазии) из клеток предшественников [14].

Полученные нами результаты свидетельствуют, что у трансгенных потомков облученных самцов процесс нормализации ткани печени протекает медленнее, чем у потомков не облученных самцов, или облученных и подвергнутых воздействию композиции ВР-С2. Принимая во внимание данные литературы, можно предположить, что наиболее вероятно это явление связано с нарушением апоптоза в гепатоцитах трансгенных рыб [8, 14] и/или повышенной чувствительностью печени к стимулам пролиферации. При этом потомки самцов, подвергнутых воздействию композиции ВР-С2, могут нести меньший груз наследственных мутаций и, по этой причине, иметь практически нормальную чувствительность к факторам, стимулирующим пролиферативные процессы.

Защитное действие полифенольной композиции косвенно подтверждается и тем, что

многие природные полифенольные соединения рассматриваются в качестве радиопротекторов, геропротекторов, антимутагенных, антиканцерогенных и противоопухолевых средств. Это определяется способностью этих веществ связывать активные формы кислорода, обеспечивая защиту ДНК от индуцированных повреждений, они могут стимулировать репарацию ДНК, индуцировать апоптоз, модулировать сигнальные пути, регулировать клеточный цикл и оказывают другие эффекты [18–21].

Выводы

Наше исследование показало, что у потомков облученных рыб наблюдается замедление роста и изменение чувствительности клеток к действию онкогенных и антионкогенных стимулов, а также выявило потенциальную возможность профилактики трансгенерационных последствий облучения с помощью полифенольных соединений, в частности ВР-С2.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Этические принципы

Этические принципы обращения с лабораторными животными соблюдались в соответствии с требованиями документа «Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. СЕД 123». Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Протокол № 8 от 18.06.2020).

Ethical Principles

The ethical principles for the treatment of laboratory animals were followed in accordance with the requirements of the document «European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental or Other Scientific Purposes. ETS 123». The research protocol was reviewed and approved by the local Ethics Committee of the N.N. Petrov NMRC of Oncology (Protocol No. 8 of 18.06.2020).

Финансирование

Публикация подготовлена при поддержке РФФ (грант № 20-15-00330-П).

Funding

The publication was supported by RSF (grant No. 20-15-00330-П).

Участие авторов

Анисимов В.Н. — концепция, планирование эксперимента, редактирование рукописи;
Мизгирев И.В. — проведение эксперимента, обработка результатов;
Панченко А.В. — подготовка рукописи и иллюстративного материала;
Вон Ю.Д. — патоморфологические исследования;
Осипов А.А. — подбор доз и проведения облучения рыб F₀;

Федорос Е.И. — редактирование рукописи.

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

Authors' contributions

Anisimov V.N. — idea of publication, experiment planning, manuscript editing;

Mizgirev I.V. — conducting the experiment, results processing;
Panchenko A.V. — preparation of the manuscript and illustrative material;

Von Y.D. — pathomorphological studies;

Osipov A.A. — selection of doses and irradiation of fish F₀;
Fedoros E.I. — manuscript 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

1. Friedman D.L., Whitton J., Leisenring W., et al. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102: 1083-1095.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djq238>.
2. Choi D.K., Helenowski I., Hijiya N. Secondary malignancies in pediatric cancer survivors: perspectives and review of the literature. *Int J Cancer.* 2014; 135(8): 1764-73.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.28991>.
3. Воробцова И.Е. Трансгенерационная передача радиационно-индуцированной нестабильности генома и предрасположенности к канцерогенезу. Вопросы онкологии. 2008; 54(4): 490-493. [Vorobtsova I.E. Transgenerational transmission of radiation-induced genomic instability and predisposition to carcinogenesis. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2008; 54(4): 490-493. (In Rus)].
4. Little M.P., Goodhead D.T., Bridges B.A., et al. Evidence relevant to untargeted and transgenerational effects in the offspring of irradiated parents. *Mutat Res.* 2013; 753: 50-67.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2013.04.001>.
5. Панченко А.В., Пигарев С.Е., Федорос Е.И., и др. Трансгенерационный канцерогенез, индуцированный уретаном, у потомков мышей-самцов BALB/C, подвергнутых общему равномерному гамма-облучению. *Вопросы онкологии.* 2023; 69(2): 246-252.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-2-246-252>. [Panchenko A.V., Pigarev S.E., Fedoros E.I., et al. Urethane-induced trans-generational carcinogenesis in the offsprings of BALB/c male mice exposed to total body gamma irradiation. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2023; 69(2): 246-252. (In Rus)].-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-2-246-252>.
6. Lewandowska A., Lewandowski T., Rudzki M., et al. Cancer prevention – review paper. *Ann Agric Environ Med.* 2021; 28(1): 11-19.-DOI: <https://doi.org/10.26444/aaem/116906>.
7. Пигарев С.Е., Панченко А.В., Федорос Е.И., и др. Влияние полифенольной композиции ВР-С2 на индуцированный уретаном канцерогенез лёгкого у потомства облучённых самцов мышей линии BALB/c. *Бюл. экпер. биол.* 2023; 176(8): 237-241.-DOI: <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2023-176-8-237-241>. [Pigarev S.E., Panchenko A.V., Fedoros E.I., et al. Effect of polyphenolic composition ВР-С2 on lung carcinogenesis induced with urethane in progeny of irradiated BALB/c male mice. *Bull Exp Biol Med.* 2023; 176(8):

- 237-241. (In Rus)].-DOI: <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2023-176-8-237-241>.
8. Kong E.Y., Cheng S.H., Yu K.N. Zebrafish as an In Vivo Model to Assess Epigenetic Effects of Ionizing Radiation. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(12): 2108.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms17122108>.
 9. Westerfield M. The zebrafish book. A guide for the laboratory use of zebrafish (*Danio rerio*). 4th ed. Univ of Oregon Press, Eugene. 2020. URL: https://zfin.org/zf_info/zfbook/zfbk.html.
 10. Hurem S., Gomes T., Brede D.A., et al. Parental gamma irradiation induces reprotoxic effects accompanied by genomic instability in zebrafish (*Danio rerio*) embryos. *Environ Res.* 2017; 159: 564-578.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.07.053>.
 11. Hurem S., Gomes T., Brede D.A., et al. Gamma irradiation during gametogenesis in young adult zebrafish causes persistent genotoxicity and adverse reproductive effects. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2018; 154: 19-26.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.02.031>.
 12. Haschek W.M., Rousseaux C.G., Wallig M.A. Manifestations of toxic cell injury. In Ed. by Wallig M.A., Haschek W.M., Rousseaux C.G., Bolon B. *Fundamentals of Toxicologic Pathology.* Elsevier. 2010: 9-42.- DOI: <https://doi.org/10.1016/C2015-0-02486-8>.
 13. Meierjohann S., Mueller T., Schartl M., Buehner M. A structural model of the extracellular domain of the oncogenic EGFR variant Xmrk. *Zebrafish.* 2006; 3(3): 359-69.-DOI: <https://doi.org/10.1089/zeb.2006.3.359>.
 14. Li Y., Agrawal I., Gong Z. Reversion of tumor hepatocytes to normal hepatocytes during liver tumor regression in an oncogene-expressing transgenic zebrafish model. *Dis Model Mech.* 2019; 12(10): dmm039578.-DOI: <https://doi.org/10.1242/dmm.039578>.
 15. Nakayama J., Gong Z. Transgenic zebrafish for modeling hepatocellular carcinoma. *MedComm.* 2020; 1(2): 140-156.-DOI: <https://doi.org/10.1002/mco2.29>.
 16. Zheng W., Li Z., Nguyen A.T., et al. Xmrk, kras and myc transgenic zebrafish liver cancer models share molecular signatures with subsets of human hepatocellular carcinoma. *PLoS One.* 2014; 9(3): e91179.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091179>.
 17. Zhao Y., Huang X., Ding T.W., Gong Z. Enhanced angiogenesis, hypoxia and neutrophil recruitment during Myc-induced liver tumorigenesis in zebrafish. *Sci Rep.* 2016; 6: 31952.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091179>.
 18. Cháirez-Ramírez M.H., de la Cruz-López K.G., García-Carrancá A. Polyphenols as antitumor agents targeting key players in cancer-driving signaling pathways. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 710304.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.710304>.
 19. Obrador E., Salvador-Palmer R., Pellicer B., et al. Combination of natural polyphenols with a precursor of NAD⁺ and a TLR2/6 ligand lipopeptide protects mice against lethal γ radiation. *J Adv Res.* 2023; 45: 73-86.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2022.05.005>.
 20. Yoshioka Y., Ohishi T., Nakamura Y., et al. Anti-cancer effects of dietary polyphenols via ros-mediated pathway with their modulation of microRNAs. *Molecules.* 2022; 27(12): 3816.-DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27123816>.
 21. Панченко А.В., Тындык М.Л., Федорос Е.И., и др. Сравнительный анализ экспериментальных данных о влиянии различных полифенолов на продолжительность жизни и старение. Усп. Геронтологии. 2019; 32(3): 325-330. [Panchenko A.V., Tyndyk M.L., Fedoros E.I., et al. Comparative analysis of experimental data on the effects of different polyphenols on lifespan and aging. *Adv Gerontol.* 2019; 32(3): 325-330. (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 08.09.2023
 Прошла рецензирование / Reviewed / 14.10.2023
 Принята в печать / Accepted for publication / 19.10.2023

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Владимир Николаевич Анисимов / Vladimir N. Anisimov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3683-861x>.
 Игорь Викторович Мизгирев / Igor V. Mizgirev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0710-4094>.
 Андрей Владимирович Панченко / Andrey V. Panchenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5346-7646>.
 Юлия Дюсековна Вон / Yulia D. Von / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5161-5940>.
 Алексей Александрович Осипов / Aleksei A. Osipov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-7505-0870>.
 Елена Ивановна Федорос / Elena I. Fedoros / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2426-9843>.





© В.А. Александров¹, Ю.Г. Змитриченко¹, А.Н. Стуков¹, Н.Н. Харитонова²,
О.А. Беляева¹, Д.Н. Сулов¹, А.О. Нюганен¹, Г.В. Точильников¹, Д.Х. Латипова¹, Т.Ю. Семглазова¹

Сравнительная активность хлонизола и ломустина у мышей с трансплантированной внутриглазничной карциномой Эрлиха

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

²Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Valery A. Alexandrov¹, Yuliya G. Zmitrichenko¹, Alexander N. Stukov¹, Natalia N. Kharitonova²,
Olesya A. Belyaeva¹, Dmitry N. Suslov¹, Anna O. Nyuganen¹, Grigory V. Tochilnikov¹,
Dilorom Kh. Latipova¹, Tatiana Yu. Semglazova¹

Comparative Activity of Chlonisol and Lomustine in Mice with Intraorbital Transplant of Ehrlich Carcinoma

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, the Russian Federation

²Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg, the Russian Federation

Цель. Моделировать опухолевое поражение глазницы путем внутриглазничной трансплантации карциномы Эрлиха (КЭ) у мышей и оценить на этой модели активность отечественного соединения 2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,3-пропандиола (хлонизола) в сравнении с его структурным аналогом ломустином.

Материал и методы. Для моделирования внутриглазничных опухолей у 40 мышей BALB/c использовали клетки стандартного штамма КЭ (1×10^6 клеток в 0,05 мл стерильного 0,9 % раствора натрия хлорида), которые вводили с помощью тонкой иглы трансконъюнктивально в полость правой глазницы над ее нижней стенкой. При отработке метода (на 10 мышках) показано, что опухоль быстро растет, разрушая структуры, и распространяется за пределы глазницы. Другие мыши были разделены на три группы (по 10 животных) с однократным введением: ломустина (50 мг/кг, per os), хлонизола (20 мг/кг, в/б) или растворителя (контроль). Противоопухолевая активность препаратов оценивалась по торможению роста трансплантированной опухоли и выживаемости животных.

Результаты. Оба препарата ингибировали рост опухоли: ломустин — на 59–72 %, а хлонизол — на 95–100 % в сравнении с контролем ($p < 0,01$ – $0,0001$). Ингибирующая активность хлонизола была статистически значимо выше, чем у ломустина. Медиана продолжительности жизни при лечении ломустином увеличилась в сравнении с контролем на 28 % ($p = 0,006$), а при лечении хлонизолом — на 212 % ($p < 0,0001$). При сравнении эффективности препаратов этот показатель был выше после применения хлонизола, чем ломустина на 144 % ($p = 0,0005$). Половина мышей в группе с хлонизолом прожили без рецидивов свыше 90 дней, что можно рассматривать как излечение.

Заключение. У мышей с трансплантированной в глазницу КЭ противоопухолевая активность соединения

Aim. To model the orbital tumor by intraorbital transplantation of Ehrlich carcinoma (EC) in mice and to evaluate the activity of the domestic compound 2-[3-(2-chloroethyl)-3-nitrosoureido]-1,3-propanediol (chlonisol) in this model in comparison with its structural analogous drug lomustine.

Materials and Methods. To model intraorbital tumors in 40 BALB/c mice, tumor cells of the standard EC strain (1×10^6 cells in 0.05 ml of sterile 0.9 % sodium chloride solution) were used, which were injected using a thin needle transconjunctivally into the cavity of the right orbit above its lower wall. When testing the method (on 10 mice), it was shown that the tumor grows rapidly, destroys the structures, and spreads beyond the orbit. Other mice were divided into three groups (10 animals each) with a single dose of lomustine (50 mg/kg, per os), chlonisol (20 mg/kg, i.p.) or vehicle (control). The antitumor activity of the drugs was assessed by the inhibition of the transplanted tumor growth and the survival rate of the animals.

Results. Both the drugs inhibited tumor growth: lomustine — by 59–72 %, and chlonisol — by 95–100 % compared with the control ($p < 0,01$ – $0,0001$). The inhibitory activity of chlorinisol was statistically significantly higher than that of lomustine. Median lifespan was increased by 28 % ($p = 0.006$) with lomustine treatment compared to control, and 212 % ($p < 0.0001$) with chlorinisol treatment. Median lifespan was increased by 28 % ($p = 0.006$) with lomustine treatment, and 212 % ($p < 0.0001$) with chlorinisol treatment compared to control. When the efficacy of the drugs was compared, chlorinisol showed a 144 % higher rate of efficacy than lomustine ($p = 0.0005$). Half of the mice in the chlorinisol group lived more than 90 days without recurrence, which can be considered as cure.

Conclusion. In mice with EC transplanted into the orbit, the antitumor activity of the compound 2-[3-(2-chloroeth-

2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,3-пропандиола (хлонизола) статистически значимо выше, чем у его структурного аналога — препарата ломустина.

Ключевые слова: хлонизол; ломустин; внутриглазная трансплантация опухолей; карцинома Эрлиха; противоопухолевая активность

Для цитирования: Александров В.А., Змитриченко Ю.Г., Стуков А.Н., Харитонов Н.Н., Беляева О.А., Суслов Д.Н., Нюганен А.О., Точильников Г.В., Латипова Д.Х., Семиглазова Т.Ю. Сравнительная активность хлонизола и ломустина у мышей с трансплантированной внутриглазнично карциномой Эрлиха. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(2): 286-291.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-286-291

✉ Контакты: Александров Валерий Анатольевич, alexandrov.valeri@yandex.ru

Введение

Опухоли органа зрения относятся к редким локализациям. Ежегодная заболеваемость составляет 100–120 на 1 млн населения [1]. Наиболее распространенными являются опухоли придаточного аппарата глаза (веки, конъюнктивы) — 70–80 %, тогда как опухоли глазницы составляют 18–25 % [1, 2]. В глазнице могут возникать как доброкачественные, так и злокачественные новообразования. Спектр злокачественных опухолей включает первичные (из структур глазницы) и вторичные (прорастающие из прилежащих тканей), а также метастатические [1]. По гистогенезу наиболее часто встречаются рак слезной железы, злокачественная меланома, плоскоклеточный рак конъюнктивы, глиома зрительного нерва и неходжкинские лимфомы орбиты [3]. В область орбиты нередко метастазируют рак молочной железы и предстательной железы, а также рак легкого и меланома кожи [4].

Основными методами лечения глазничных опухолей являются хирургическое удаление и лучевая терапия. Химиотерапия показана в определенных случаях как дополнительный метод с учетом гистогенеза опухоли [5].

До недавнего времени отсутствовала информация о моделировании опухолевого поражения различных отделов глаза в опытах на животных. Между тем результаты таких исследований могут быть важными для оценки активности тех или иных препаратов и разработки рациональных схем химиотерапии в онкоофтальмологии. В предыдущей работе мы описали модели опухолей века у мышей путем локальной трансплантации опухолевых клеток ряда штаммов и показали использование таких моделей для оценки противоопухолевой активности нового отечественного соединения (2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,3-пропандиола (хлонизола) [6].

Следующим шагом было, во-первых, моделирование опухолей различных отделов органа зрения путем введения опухолевых клеток в полость глазницы, используя трансплантацию карциномы Эрлиха, и, во-вторых, на этой мо-

дели продолжить изучение противоопухолевой активности нового потенциального соединения хлонизола (7,8) в сравнении с его ближайшим структурным аналогом — препаратом ломустинном (CCNU), который применяется при опухолях головного мозга [9, 10]. Цель исследования — моделировать опухолевое поражение глазницы путем внутриглазничной трансплантации карциномы Эрлиха (КЭ) у мышей и оценить на этой модели активность отечественного соединения 2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,3-пропандиола (хлонизола) в сравнении с его структурным аналогом ломустинном.

Keywords: chlonisol; lomustine; intraorbital transplantation of tumors; Ehrlich Carcinoma; antitumor activity

For Citation: Valery A. Alexandrov, Yuliya G. Zmitrichenko, Alexander N. Stukov, Natalia N. Kharitonova, Olesya A. Belyaeva, Dmitry N. Suslov, Anna O. Nyuganen, Grigory V. Tochilnikov, Dilorom Kh. Latipova, Tatiana Yu. Semiglazova. Comparative activity of chlonisol and lomustine in mice with intraorbital transplant of ehrlich carcinoma. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(2): 286-291. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-286-291

Материал и методы

Эксперименты проводили на половозрелых мышках самках линии BALB/c, которые содержались в стандартных условиях вивария при световом режиме 12/12 ч. (свет/темнота), проточно-вытяжной вентиляции и температуре 20–24 °С. Животные получали стандартный комбинированный корм (ООО «Лабораторкорм», Москва) и питьевую воду *ad libitum*.

Все эксперименты выполнялись с соблюдением правил, изложенных в директивах 2010/63/EU Европейского парламента и Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях (от 22.09.2010), а также под контролем Этического комитета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург (протокол № 25 от 28.01.2021).

Для моделирования внутриглазничных опухолей использовали клетки стандартного штамма КЭ (10⁶ клеток в 0,05 мл стерильного 0,9 % раствора натрия хлорида), которые вводили мышам трансконъюнктивально с помощью шприца с иглой 29G в полость правой глазницы над ее нижней стенкой.

Всего трансплантация этим способом была произведена у 40 мышей, из которых на 10 мышках был отработан метод трансконъюнктивальной трансплантации с динамическим морфологическим контролем развития опухоли-трансплантата в тканях глазницы.

Во второй части (30 мышей) на модели трансплантированной внутриглазнично КЭ была изучена противоопухолевая активность хлонизола (20 мг/кг, в/б; n = 10) и ломустина (50 мг/кг, перорально; n = 10) в максимально переносимых дозах в сравнении с контролем (растворитель). Препараты вводили однократно через 24 ч. после трансплантации КЭ. Терапевтический эффект оценивался по общепринятым критериям [11]: а) торможению роста опухоли (Т%) с учетом динамики размеров опухоли (внеглазничной части), и б) по увеличению продолжительности жизни животных с опухолями, принимая в расчет общую выживаемость (ОВ).

Статистика. Результаты экспериментов обрабатывали статистически с использованием программы GraphPad Prism, версия 8,0. Для сравнения количественных данных использовали критерий Манна – Уитни. Данные по ОВ животных были представлены графически в виде кривых Каплана – Майера. Для сравнения кривых применяли логранговый критерий. Все критерии были двусторонними. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Отношение рисков (Hazard Ratio, HR) и границы его 95 % доверительного интервала (95 % ДИ) рассчитывали с помощью регрессионной модели Кокса.

Результаты

При отработке модели в контроле (моделирование) на 5–6-й день после трансплантации КЭ у 3 из 10 мышей уже имелась макроскопически определяемая опухоль глазницы в виде небольшого возвышения и покраснения вокруг глаза. К 10-у дню у всех мышей развились опухоли: визуально в виде деформации периорбитальной области и распространения опухоли за пределы глазницы по ипсилатеральной стороне лицевого черепа (рис. 1).

На гистологических срезах в глазнице определялся инфильтративный рост опухоли, выраженная её инвазия в окружающие ткани с обширной деструкцией предшествующих костей орбиты к концу второй недели после трансплантации (рис. 2).

Во второй части исследования установлено, что оба испытываемых препарата тормозят рост трансплантированной КЭ, что можно было четко видеть после 13-го дня в результате её разрастания за пределы глазницы. При расчете ингибирующей активности (Т%) эффект хлонизола был достоверно выше, чем у ломустина (табл. 1).

Показатели выживаемости животных также демонстрируют значительное превосходство эффекта у хлонизола (рис. 3).

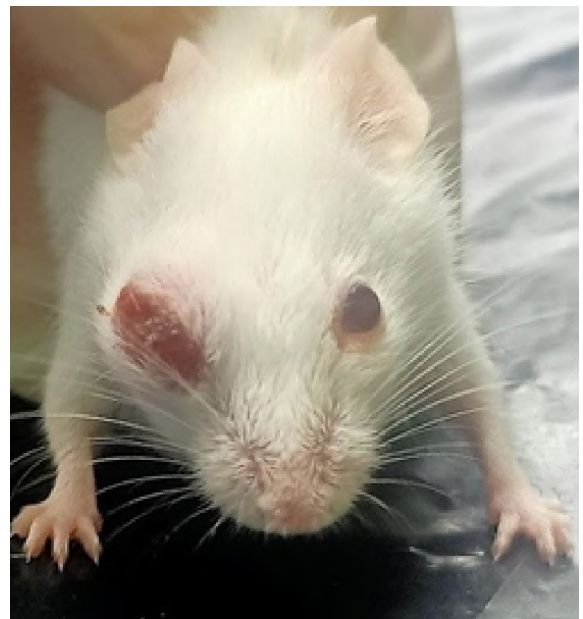


Рис. 1. Мышь с внеглазничным разрастанием опухоли после трансплантации КЭ в правую глазницу
Fig. 1. Mouse with extraorbital tumor growth after EC transplantation into the right orbit

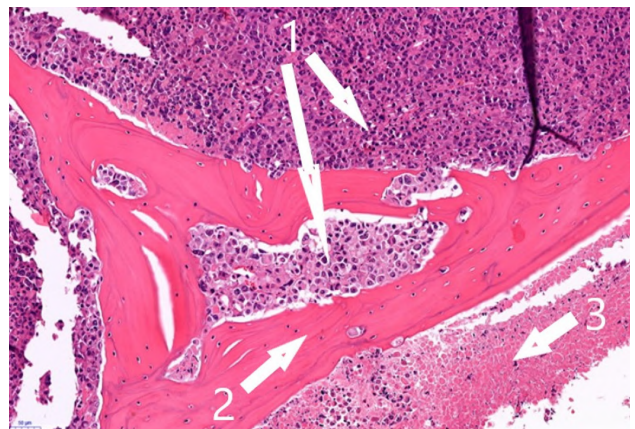


Рис. 2. Инвазия КЭ в кости глазницы на 15-й день после трансплантации (гистологический срез): 1 — опухолевые инфильтраты, 2 — костные структуры орбиты, 3 — зона некроза. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 186
Fig. 2. EC invasion into the bones of the orbit on the 15th day after transplantation (histological section): 1 — tumor infiltrates, 2 — bone structures of the orbit, 3 — a zone of necrosis. H&E staining. Magnification ($\times 186$)

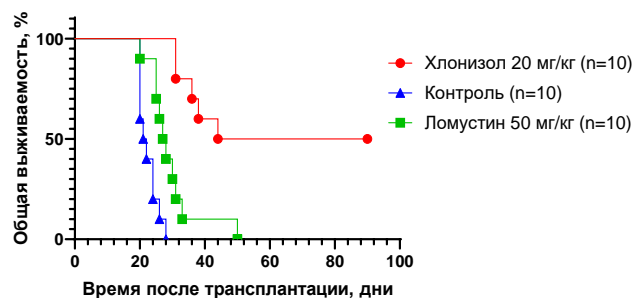


Рис. 3. Кривые Каплана – Майера общей выживаемости (по медианам) мышей с трансплантированной в глазницу КЭ в сравниваемых группах
Fig. 3. Kaplan – Meier curves of overall survival (by medians) of mice with EC transplanted into the orbit in the compared groups

Таблица 1. Влияние ломустина и хлонизола на рост трансплантированной внутриглазнично КЭ
Table 1. Effect of lomustine and chlonisol on the growth of intraorbital EC transplant

День после перевивки	Группа	Число живых мышей	Объём опухоли, мм ³	T%	p
13	I.Контроль	10	215 ± 36	71,6	0,0015 (I)
	II.Ломустин	10	61 ± 18	100,0 (I)	< 0,0001 (I)
	III.Хлонизол	10	0 ± 0	100,0 (II)	0,01 (II)
15	I.Контроль	10	216 ± 30	58,8	0,0100 (I)
	II.Ломустин	10	89 ± 22	100,0 (I)	< 0,0001 (I)
	III.Хлонизол	10	0 ± 0	100,0 (II)	0,0007 (II)
17	I.Контроль	10	349 ± 40	67,3	0,0002 (I)
	II.Ломустин	10	114 ± 24	93,4 (I)	< 0,0001 (I)
	III.Хлонизол	10	23 ± 15	79,8 (II)	0,0013 (II)
20	I.Контроль	6	360 ± 57	60,6	0,0042 (I)
	II.Ломустин	9	142 ± 29	95,8 (I)	0,0001 (I)
	III.Хлонизол	10	15 ± 10	89,4 (II)	0,0007 (II)

Примечания: измерялась внеглазничная часть опухоли; T% — процент торможения роста опухоли; (I) и (II) — T% и p соответственно к I и II группе

Таблица 2. Влияние ломустина и хлонизола на выживаемость и на медиану продолжительности жизни мышей с трансплантированной внутриглазнично КЭ
Table 2. Effect of lomustine and chlonisol on survival and on the median life expectancy of mice with intraorbital EC transplant

Группа	Число мышей исходно/ живы к 90 дню	МПЖ	95 % ДИ	УПЖ	p
I.Контроль	10/0	21,5	20,0–26,0		
II.Ломустин	10/0	27,5	25,0–33,0	28 %	0,0060 (II)
III.Хлонизол	10/5 p = 0,03 (I, II)	67,0	31,0–90,0	212 % (I) 144 % (II)	< 0,0001 (I) 0,0006 (II)

Обозначения: МПЖ — медиана продолжительности жизни; 95 % ДИ — доверительный интервал; УПЖ — увеличение продолжительности жизни; (I) и (II) — УПЖ и p соответственно к I и II группе

Лечение хлонизолом снизило риск смерти мышей от трансплантированной внутриглазнично опухоли на 85 %, по сравнению с контролем (HR = 0,1543; 95 % CI = 0,04684–0,5083; p < 0,0001), и на 80 %, по сравнению с ломустином (HR = 0,2004; 95 % CI = 0,06538–0,6139; p = 0,0005), тогда как ломустин снизил риск смерти, по сравнению с контролем, только на 65 % (HR = 0,3474; 95 % CI = 0,1276–0,9462; p = 0,0036).

Медиана продолжительности жизни мышей возросла под влиянием хлонизола на 212 %, в сравнении с группой контроля (p < 0,0001), и на 144 %, в сравнении с группой ломустина (p = 0,0006). При наблюдении свыше 90 дней в контрольной группе и в группе ломустина погибли все 10 мышей, тогда как в группе хлонизола — только 5 из 10 мышей, что может рассматриваться как их излечение (табл. 2).

Обсуждение

Представленные результаты опытов на мышах по разработке модели опухолей глазницы, как и ранее опубликованные данные по моделированию опухолей века [6], демонстрируют возможность путем трансплантации воспроизвести опухолевое поражение различных отделов органа зрения, что может быть использо-

вано в онкоофтальмологии. В частности, в этих экспериментах установлена высокая активность 2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,3-пропандиола (хлонизола), созданного в ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург), который проходит доклинические испытания [7, 8]. Хлонизол принадлежит к классу нитрозоалкилмочевин (НАМ) и является производным алкилнитрозоуреидопропандиолов — особой группы соединений этого класса.

Известно, что для НАМ как противоопухолевых препаратов характерно: 1) широта спектра терапевтического действия в отношении многих экспериментальных моделей опухолей; 2) способность проникать через гематоэнцефалический барьер, и связанная с этим активность при опухолях ЦНС; 3) циклонеспецифичность действия, выражающейся в индуцировании необратимых летальных повреждений как в пролиферирующих, так и в покоящихся клетках; 4) отсутствие перекрестной устойчивости и возможностью совместного применения (одновременного или последовательного) с препаратами других групп [12].

Вполне возможно 2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,3-пропандиол как соединение, благодаря присутствию в молекуле пропандиоловой группы, приобретает новые химические и физико-химические свойства и, прежде всего,

оптимальный гидрофильно-гидрофобный баланс для взаимодействия с опухолевыми клетками. Скорее всего это обеспечивает высокую биодоступность хлонизола и, соответственно, его эффективность при таких локализациях как опухоли глаз и придатков глаза, где возможности химиотерапии остаются ограниченными. Полученные результаты свидетельствуют о высокой активности хлонизола на модели внутриглазной опухоли у мышей и его преимуществе, в сравнении с ближайшим структурным аналогом — ломустином. Эти данные еще более расширяют спектр противоопухолевой активности хлонизола, который ранее тестировался со многими штаммами опухолей при их трансплантации стандартным способом [7, 8] или интракраниально в ткань головного мозга [13–15].

Заключение

Отечественное противоопухолевое соединение 2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,3-пропандиол (хлонизол) проявляет высокую терапевтическую активность на разработанной нами модели внутриглазной опухоли КЭ у мышей. Противоопухолевый эффект хлонизола на данной модели значительно выше, чем у референтного препарата ломустина, используемого в клинической практике. Дальнейшее доклиническое изучение хлонизола целесообразно как потенциального противоопухолевого препарата.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Этические принципы

Этические принципы обращения с лабораторными животными соблюдались в соответствии с требованиями документа «Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. СЕД 123». Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Протокол № 25 от 28.01.2021).

Ethical Principles

The ethical principles for the treatment of laboratory animals were followed in accordance with the requirements of the document «European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental or Other Scientific Purposes. ETS 123». The research protocol was reviewed and approved by the local Ethics Committee of the N.N. Petrov NMRC of Oncology (Protocol No. 25 of 28.01.2021).

Финансирование

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Financing

The work was carried out within the framework of the State assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Участие авторов

Александров В.А. — разработка плана исследования, анализ полученных результатов, написание статьи;

Змитриченко Ю.Г., Беляева О.А., Суслов Д.Н. Латипова Д.Х. — проведение экспериментов, систематизация полученных результатов;

Стуков А.Н., Харитонов Н.Н. — разработка концепции исследования, проведение экспериментов;

Нюганен А.О. — гистологическая обработка материала, микроскопия препаратов;

Точильников Г.В. — анализ и интерпретация результатов;

Семиглазова Т.Ю. — обсуждение и утверждение финального варианта статьи.

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

Authors' contributions

Alexandrov V.A. — developed the research plan, analysed the results, wrote the article;

Zmitrichenko Yu.G., Belyaeva O.A., Suslov D.N. Latipova D. Kh. — conducted experiments, systematized the results obtained;

Stukov A.N., Kharitonova N.N. — developed the concept of the research, conducted experiments;

Nyuganen A.O. — performed histological processing of the material and microscopy and sample preparation;

Tochilnikov G.V. — analysed and interpreted the results;

Semiglazova T.Yu. — discussed and approved the final version of the article.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Бровкина А.Ф. Внутриглазные опухоли. Гл. 11: 725-795. Опухоли и опухолеподобные заболевания орбиты. Гл. 12: 796-886. В кн. под ред. А.Ф. Бровкиной и Ю.С. Астахова. Руководство по клинической офтальмологии. Изд. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2014: 960. [Brovkina A.F. Intraocular tumors. Ch. 11: 725-795. Tumors and tumor-like diseases of the orbit. Ch. 12: 796-886. In Ed. by A.F. Brovkina and Yu.S. Astakhov. Guide to clinical ophthalmology. Moscow: Medical Information Agency. 2014: 960. (In Rus)].
- Williams B.K. Jr, Di Nicola M. Ocular Oncology - Primary and metastatic malignancies. *Med Clin North Am.* 2021; 105(3): 531-50.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.02.005>.
- Taylor T.D., Gupta D., Dalley R.W., et al. Orbital neoplasms in adults: clinical, radiologic, and pathologic review. *Radiographics.* 2013; 33(6): 1739-58.-DOI: <https://doi.org/10.1148/rg.336135502>.
- Гришина Е.Е. Метастатическое поражение органа зрения. *Клиническая офтальмология.* 2001; 2(1): 15-7. [Grishina E.E. Metastatic damage to the organ of vision. *Clinical ophthalmology.* 2001; 2(1): 15-7. (In Rus)].
- Wilson M.W., Czechonska G., Finger P.T., et al. Chemotherapy for eye cancer. *Surv Ophthalmol.* 2001; 45(5): 416-44.-DOI: [10.1016/s0039-6257\(00\)00210-1](https://doi.org/10.1016/s0039-6257(00)00210-1).
- Стуков А.Н., Харитонов Н.Н., Куликов А.Н., и др. Активность отечественного противоопухолевого соединения хлонизол на моделях опухолей век (экспериментальное исследование). *Вестник офтальмологии.* 2022; 138(4): 6-14. [Stukov A.N., Kharitonova N.N., Kulikov A.N., et al. Activity of domestic antitumor compound chlonizol on

- models of eyelid tumors (experimental study). *Bulletin of Ophthalmology*. 2022; 138(4): 6-14. (In Rus)].
7. Островская Л.А., Филов В.А., Ивин Б.А., и др. Хлонизол – новый эффективный противоопухолевый препарат из класса нитрозоалкилмочевин. *Российский биотерапевтический журнал*. 2004; 3(1): 37–48. [Ostrovskaya L.A., Filov V.A., Ivin B.A., et al. Chlonisol – the new alkylnitrosourea drug with antitumor activity. *Russian Biotherapeutic Journal*. 2004; 3(1): 37-48. (in Rus)].
 8. Stukov A.N., Esikov K.A., Usmanova L.M., et al. Synthesis and antitumor activity of 2-[3-(2-chloroethyl)-3-nitrosoureido]-1,3-propanediol (chlonisol). *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2020; 54(6): 579-81.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11094-020-02242-7>.
 9. Насхлеташвили Д.Р., Банов С.М., Бекашев А.Х., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению метастатических опухолей головного мозга. В кн. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO №3s2. 2020; 10.08. [Nashkletashvili D.R., Banov S.M., Bekyashev A.Kh., et al. Practical guidelines for drug treatment of metastatic brain tumors. In book: Malignant Tumors: RUSSCO Practice Guidelines No. 3s2. 2020; 10.08. (In Rus)].
 10. Weller M., Le Rhun E. How did lomustine become standard of care in recurrent glioblastoma? *Cancer Treat Rev*. 2020; 87: 102029.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102029>.
 11. Трещалина Е.М., Жукова О.С., Герасимова Г.К., и др. Глава 39. Методические рекомендации по доклиническому изучению противоопухолевой активности лекарственных средств. 640–654 сс. В кн. под ред. А.Н. Миронов и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая: в двух томах. Изд. Москва: Гриф и К. 2012; 1: 944. [Treshchalina E.M., Zhukova O.S., Gerasimova G.K., et al. Chapter 39. Guidelines for the preclinical study of the antitumor activity of drugs. 640-654 p. In Ed. by A.N. Mironov, et al. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one: in two volumes. Moscow: Grif and K. 2012; 1: 944. (In Rus)].
 12. Островская Л.А., Корман Д.Б., Дементьева Н.П., и др. Препараты класса алкилнитрозомочевин в отечественной противоопухолевой химиотерапии. *Российский биотерапевтический журнал*. 2004; 3(1): 24-36. [Ostrovskaya L.A., Korman D.B., Dementieva N.P., et al. Drugs of the alkylnitrosourea class in domestic antitumor chemotherapy. *Russian Biotherapeutic Journal*. 2004; 3(1): 24-36. (In Rus)].
 13. Змитриченко Ю.Г., Стуков А.Н., Александров В.А., и др. Активность 2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,3-пропандиола (хлонизола) в сравнении с ломустином на модели интракраниально трансплантированных опухолей у мышей. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2022; (3): 3-9.-DOI: <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-3-26-32>. [Zmitrichenko Yu.G., Stukov A.N., Aleksandrov V.A., et al. Activity of 2-[3-(2-chloroethyl)-3-nitrosoureido]-1,3-propanediol (chlonisol) versus lomustine in intracranial transplanted tumor model in mice. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2022; (3): 26-32. -DOI: <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-3-26-32>. (In Rus)].
 14. Alexandrov V.A., Stukov A.N., Zmitrichenko Y.G., Tochilnikov G.V. Comparative activity of chlonisol and temozolomide in mice after intracranial transplantation of Ehrlich carcinoma and HER2-positive breast cancer. *Pharmaceutical Chemistry J*. 2022; 56 (9): 1179-182.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11094-022-02773-1>.
 15. Муразов Я.Г., Стуков А.Н., Змитриченко Ю.Г., Точильников Г.В. Влияние отечественного противоопухолевого соединения из класса нитрозоалкилмочевин хлонизола на общую выживаемость лабораторных грызунов с интракраниальными опухолями: метаанализ результатов доклинических исследований. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2022; (2).-DOI: <https://doi.org/10.29296/2618723X-2022-02-05>. [Murazov Ya.G., Stukov A.N., Zmitrichenko Yu.G., Tochilnikov G.V. The effect of the domestic antitumor compound chlonisol from the class of nitrosoalkylureas on the overall survival of laboratory rodents with intracranial tumors: a metaanalysis of preclinical studies. *Laboratornye Zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy = Laboratory Animals for Science*. 2022; (2).-DOI: <https://doi.org/10.29296/2618723X-2022-02-05>. (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 21.11.2023
 Прошла рецензирование / Reviewed / 15.12.2023
 Принята к печати / Accepted for publication / 21.12.2023

Сведения об авторах / Author’s information / ORCID

Валерий Анатольевич Александров / Valery A. Alexandrov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0019-2685>.
 Юлия Геннадьевна Змитриченко / Yuliya G. Zmitrichenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9137-9532>; SPIN-code: 6122-3450.
 Александр Николаевич Стуков / Alexander N. Stukov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1741-6630>; SPIN-code: 4652-8674.
 Наталья Николаевна Харитоновна / Natalia N. Kharitonova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8550-7171>; SPIN-code: 3214-2016.
 Олеся Александровна Беляева / Olesya A. Belyaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-2201-5796>; SPIN-code: 674727.
 Дмитрий Николаевич Суслов / Dmitry N. Suslov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3431-2630>; SPIN-code: 28785.
 Анна Олеговна Нюганен / Anna O. Nyuganen / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2685-5093>; SPIN-code: 2357-6059.
 Григорий Викторович Точильников / Grigory V. Tochilnikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4232-8170>; SPIN-code: 2357-6059.
 Дилором Хамидовна Латипова / Dilorom Kh. Latipova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8906-0370>; SPIN-code: 5124-5881.
 Татьяна Юрьевна Семглазова / Tatiana Yu. Semglazova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>; SPIN-code: 9773-3759.





© С.Н. Новиков¹, Н.Д. Ильин¹, Ю.С. Мельник¹, О.И. Пономарева¹,
Р.В. Новиков¹, Ю.О. Мережко¹, Е.Е. Самарцева¹, М.Ю. Готовчикова¹, А.И. Арсеньев¹,
Ф.Е. Антипов¹, В.К. Карандашов², С.М. Гозалишвили², Н.О. Кузнецов³, С.В. Канаев¹

Опыт использования стереотаксической лучевой терапии в качестве метода радикального лечения больных раком предстательной железы с низким и промежуточным риском рецидива

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

²Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное 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

© Sergey N. Novikov¹, Nikolay D. Ilin¹, Yulia S. Melnik¹, Olga I. Ponomareva¹, Roman V. Novikov¹, Yuriy O. Merezko¹, Ekaterina E. Samartseva¹, Maria Yu. Gotovchikova¹, Andrey I. Arsenyev¹, Filipp E. Antipov¹, Vasily K. Karandashov², Sergey M. Gozalishvili², Nikita O. Kuznetsov³, Sergey V. Kanaev¹

Experience of Using Stereotactic Ablative Radiotherapy for Radical Treatment of Low and Intermediate Risk Prostate Cancer

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

²Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg, the Russian Federation

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Цель. Оценить эффективность и безопасность стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) рака предстательной железы в группах низкого и промежуточного риска прогрессирования (НПРП).

Материалы и методы. С апреля 2014 г. по июнь 2018 г. СТЛТ использовалась в качестве метода монотерапии у 111 первичных больных раком предстательной железы НПРП. СТЛТ проводилась в режиме 5 фракций по 7,25 Гр по стандартной технологии: после установки 2-3 маркеров, выполнения топометрических исследований на магнитно-резонансном и рентгеновском компьютерном (КТ) томографах и планирования на системе Eclipse с применением техники объемно-модулированной лучевой терапии арками (ОМЛТ). Оценивалась пятилетняя выживаемость без признаков биохимического рецидива (ВБПБР) в соответствии с критериями биохимического рецидива «Phoenix definition». Токсичность оценивалась в соответствии с критериями RTOG и СТАЕ.

Результаты. Медиана наблюдения составила 78 (60–110) мес. 5-летняя ВБПБР для обеих групп составила 91 %: 95,5 % для низкого риска и 88,2 % для пациентов из группы промежуточного риска прогрессирования. Локальный контроль был достигнут у 97,3 % больных. Поздние осложнения со стороны мочевыводящих путей соответствующие II степени отмечались в 11 случаях (10 %), III степени — в 1 случае (0,9 %). Токсичность со стороны

Aim. To evaluate efficacy and safety of stereotactic ablative radiotherapy (SABR) as a radical treatment of low and intermediate risk prostate cancer (LIRPC).

Material and Methods. From April 2014 to June 2018, 111 primary patients with clinically localized LIRPC were treated with SABR as a monotherapy. SABR was delivered in 5 fractions of 7.25 Gy according to the standard technology: after 2–3 marker placement, MRI, X-ray computed tomography (CT) scanners, and using the Eclipse treatment planning system with the volumetric-modulated arc therapy (VMAT) planning. Five-year biochemical recurrence-free survival (BRFS) was assessed according to the «Phoenix definition» biochemical recurrence criteria. Toxicity was scored according to the RTOG and STAЕ.

Results. The median follow-up time was 78 (60–110) months. BRFS for both the groups was 91 %: 95.5 % - for low risk and 88.2 % - for intermediate risk patients. Local control was 97.3 %. Grade II genitourinary toxicity was detected in 11 cases (10 %) and grade III in 1 case (0.9 %). Grade II rectal toxicity was observed in 6 patients (5.4 %), while no grade III toxicity was observed.

прямой кишки II степени была отмечена у 6 пациентов (5,4 %), III степени — не наблюдалась.

Выводы. Результаты 5-летнего наблюдения после СТЛТ у больных РПЖ НППР доказали высокую эффективность и безопасность метода, что позволяет рекомендовать его для широкого клинического использования.

Ключевые слова: стереотаксическая лучевая терапия; рак предстательной железы

Для цитирования: Новиков С.Н., Ильин Н.Д., Мельник Ю.С., Пономарева О.И., Новиков Р.В., Мережко Ю.О., Самарцева Е.Е., Готовчикова М.Ю., Арсеньев А.И., Антипов Ф.Е., Карандашов В.К., Гозалишвили С.М., Кузнецов Н.О., Канаев С.В. Опыт использования стереотаксической лучевой терапии в качестве метода радикального лечения больных раком предстательной железы с низким и промежуточным риском рецидива. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(2): 292-298.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-292-298

Conclusion. The results of the 5-year follow-up after SABR in LIRPC patients demonstrated the high efficacy and safety of the procedure, allowing it to be recommended for wide clinical use.

Keywords: stereotactic radiotherapy; prostate cancer

For Citation: Sergey N. Novikov, Nikolay D. Ilin, Yulia S. Melnik, Olga I. Ponomareva, Roman V. Novikov, Yuriy O. Merezko, Ekaterina E. Samartseva, Maria Yu. Gotovchikova, Andrey I. Arsenev, Filipp E. Antipov, Vasily K. Karandashov, Sergey M. Gozalishvili, Nikita O. Kuznetsov, Sergey V. Kanaev. Experience of using stereotactic ablative radiotherapy for radical treatment of low and intermediate risk prostate cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(2): 292-298. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-292-298

✉ Контакты: Ильин Николай Дмитриевич, ilinnd@rambler.ru

Результаты проспективных многоцентровых рандомизированных исследований указывают на отсутствие достоверных различий в безрецидивной выживаемости после хирургического или лучевого лечения больных раком предстательной железы (РПЖ) низкого и промежуточного риска (НППР) возникновения рецидива [1, 2]. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что выбор оптимального метода лечения этой категории больных, в первую очередь, определяется предполагаемой частотой, степенью выраженности и спектром возможных осложнений лечения [3]. Результаты зарубежных исследований и накопленный нами клинический опыт указывает на то, что брахитерапия источниками высокой мощности дозы (БТВМД) может рассматриваться в качестве метода выбора при лучевом лечении больных РПЖ, т. к. она характеризуется высокой эффективностью и безопасностью — частота биохимических рецидивов не превышает 2–8 %, а риск возникновения клинически значимых осложнений лечения не превышает 1–4 % [4, 5, 6, 7]. Вместе с тем, инвазивный характер процедуры, ограниченная доступность брахитерапии препятствуют ее широкому использованию в клинической практике. В связи с этим в последние десятилетия активно изучаются возможности другого прецизионного метода облучения предстательной железы — стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) на линейных ускорителях. На сегодняшний день имеются сообщения о том, что гипофракционированная лучевая терапия с точным подведением дозы к предстательной железе обеспечивает высокую эффективность и безопасность при лечении РПЖ НППР [8, 9, 10]. Проведенные нами ранее дозиметрические исследования подтвердили высокую точность подведения дозы при СТЛТ РПЖ [11, 12]. В настоящее время мы представляем клинические результаты СТЛТ РПЖ НППР.

Материалы и методы

Стереотаксическая лучевая терапия РПЖ в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России проводится с 2014 г. В период с марта 2014 г. по декабрь 2019 г. СТЛТ РПЖ получили 390 пациентов из них 270 в режиме монотерапии, а остальные — в качестве компонента сочетанного облучения. В настоящее исследование включены 111 больных РПЖ низкого (44 пациента) и промежуточного (67 пациентов) риска возникновения рецидива, согласно классификации National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [13]. В эту группу входили больные РПЖ с величиной ПСА менее 20 нг/мл, суммой баллов по шкале Глисона не более 7, клинической стадией заболевания T1N0M0 – T2cN0M0. Во всех случаях лучевая терапия проводилась не позднее мая 2018 г., таким образом, сроки наблюдения за больными от момента окончания лечения составляли не менее 60 мес. (среднее время наблюдения — 78 мес.; 60–110 мес.)

Методика проводимой нами СТЛТ РПЖ была детально описана ранее [11, 12]. Следует отметить, что в ходе проведения предлучевой подготовки в обязательном порядке под ультразвуковым контролем осуществлялось введение в ткань предстательной железы от двух до трех золотых рентгенконтрастных маркеров. После чего выполнялась топометрическая магнитно-резонансная томография (МРТ) предстательной железы и топометрическая компьютерная томография (КТ) в положении лечебной укладки. После экспорта томографических изображений в планирующую систему «Eclipse» на основании положения золотых маркеров выполнялось совмещение (fusion) КТ и МРТ изображений. Оконтуривание предстательной железы и проксимальной трети семенных пузырьков проводилось на МРТ-изображениях и корректировалось по КТ-снимкам. Оконтуривание критических органов (кожа и подкожная

клетчатка, головки бедренных костей, мочевого пузыря, прямая кишка, кишечник) и костей выполнялось на КТ изображениях. Всем пациентам, вошедшим в исследование, СТЛТ проводилась на линейных ускорителях электронов в режиме 5 фракций по 7,25 Гр, ежедневно или через день, до суммарной очаговой дозы 36,25 Гр. Предлечебная подготовка включала в себя диету, клизмы для опорожнения прямой кишки, контроль за наполнением мочевого пузыря перед симуляцией и каждым сеансом лучевой терапии. После создания дозиметрического плана больной размещался на столе линейного ускорителя без использования средств дополнительной фиксации. Контроль и коррекция положения мишени (предстательной железы) на столе ускорителя осуществлялся с помощью КТ в конусном пучке по референсным структурам — золотым маркерам, контурам прямой кишки и мочевого пузыря. Смещение мишени за время каждого сеанса облучения оценивалось по золотым маркерам с помощью повторной КТ в конусном пучке. Основной задачей проводимого анализа была оценка пятилетней выживаемости без признаков биохимического рецидива. В соответствии с имеющимися клиническими рекомендациями основным критерием биохимического рецидива РПЖ после проведения радикальной лучевой терапии является повышение уровня ПСА более 2 нг/мл выше минимального значения ПСА, зарегистрированного после завершения лечения. Клинические рецидивы диагностировались с помощью ПЭТ-КТ с простатспецифическим мембранным антигеном (ПСМА), меченным ^{68}Ga или ^{18}F , МРТ, ОФЭКТ-КТ с остеотропными радиофармпрепаратами. Оценка лучевых реакций и осложнений после завершения СТЛТ осуществлялась в соответствии общепринятыми критериями RTOG/EORTC и с учетом терминологических рекомендаций СТСАЕ v 4.0 [14].

Статистический анализ полученных данных выполнялся с помощью пакета программ «SAS 9.4». Безрецидивная выживаемость оценивалась по методу Каплана – Майера с построением графиков кривых выживаемости.

Результаты

Клинические и демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице. Пятилетняя выживаемость без признаков биохимического рецидива составила 91 % (рис. 1). Отмечались незначительные различия в показателях пятилетней безрецидивной выживаемости у больных низкого (95,5 %) и промежуточного (88,2 %) риска возникновения рецидива (рис. 2). У 8 из 10 пациентов с признаками биохимического рецидива РПЖ после проведения инструментального об-

следования (ПЭТ-КТ с ПСМА, меченным ^{68}Ga или ^{18}F , МРТ или ОФЭКТ-КТ) был установлен клинический рецидив РПЖ: только в предстательной железе — в 2 (1,8 %) случаях, сочетанным поражением тазовых ЛУ и предстательной железы — в 1 (0,9 %), с поражением только тазовых ЛУ — в 3 (2,7 %), сочетанным поражением тазовых ЛУ и костей — в 1 (0,9 %), метастатическим поражением костей — еще в 1 (0,9 %) наблюдении. Таким образом, пятилетний локальный контроль был достигнут в 97,3 % случаев. У 2 пациентов с локальным рецидивом, после проведения мультифокальной биопсии предстательной железы, выполнена спасительная брахитерапия источником высокой мощности дозы в режиме 3 фракции по 10 Гр. В настоящее время оба пациента находятся в ремиссии. Третий пациент, имевший сочетанное поражение ЛУ и предстательной железы, от дальнейшего лучевого лечения отказался и в настоящее время так же, как и пациенты с генерализацией РПЖ, получает антиандрогенную терапию и находится под наблюдением.

Уже отмечалось ранее, что частота, степень выраженности и структура осложнений лечения являются определяющими факторами при выборе метода лечения больных РПЖ НППР. В настоящем исследовании мы оценили частоту и тяжесть поздних лучевых осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей.

Поздние осложнения со стороны мочевыводящих путей отмечались у 26 из 111 пациентов (23,2 %), получавших СТЛТ. Из них у 18 пациентов отмечались жалобы на непроизвольные позывы к мочеиспусканию (ургентность), а у 8 — с обструктивной симптоматикой. У 14 пациентов жалобы носили кратковременный, слабо выраженный характер и не потребовали назначения медикаментозного лечения (степень I), в 11 случаях (10 %) для купирования симптоматики потребовалось назначение лекарственной терапии (степень II). У одного пациента (0,9 %), который еще до начала СТЛТ предъявлял жалобы на дизурию, после завершения лучевой терапии, в связи с массивным образованием камней в мочевом пузыре, потребовалось выполнение хирургического вмешательства (степень III).

Поздние осложнения со стороны прямой кишки были зафиксированы у 6 пациентов (5,4 %). Во всех случаях отмечались жалобы на периодические болевые ощущения в области прямой кишки, которые у 2 (1,8 %) больных разрешились самостоятельно (степень I), в 4 (3,6 %) случаях потребовали кратковременного назначения противовоспалительной и обезболивающей терапии (степень II). Осложнений 3 и более степени со стороны прямой кишки не отмечалось.

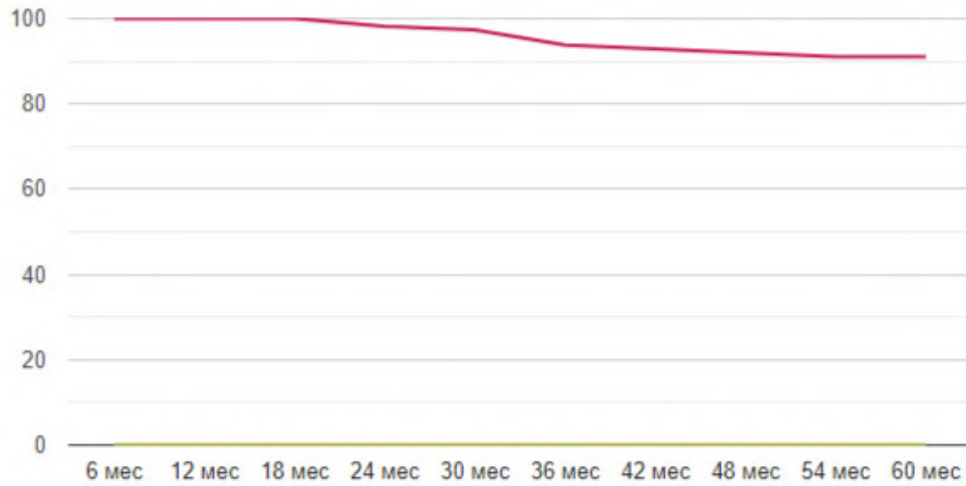


Рис. 1. Выживаемость без признаков биохимического рецидива
Fig. 1. Survival without signs of biochemical recurrence

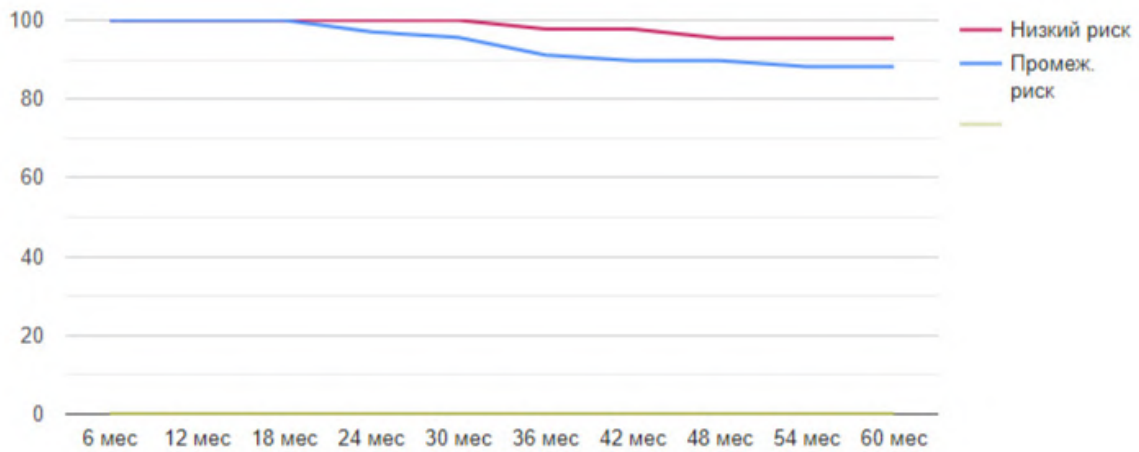


Рис. 2. Выживаемость без признаков биохимического рецидива в группах низкого и промежуточного риска
Fig. 2. Survival without signs of biochemical recurrence in low and intermediate risk groups

Распределение клинических и патоморфологических характеристик среди 112 мужчин в когорте исследования

Distribution of clinical and pathomorphological characteristics among 112 men in the study cohort

Признак	Количество пациентов	
	Абс.	%
Возраст	От 44 до 85 лет	
Риск прогрессирования по NCCN		
Низкий	44	39,3
промежуточный	68	60,7
Категория cT		
cT1	17	15,1
cT2a	45	40,5
cT2b	33	29,4
cT2c	27	24
Исходный уровень ПСА		
До 10 нг/мл	50	44,5
10 нг/мл-20 нг/мл	62	55,5
Gl. Grade		
1	52	46,3
2	33	29,5
3	27	24,2

Для оценки состояния эректильной функции выполняется отдельное исследование, которое будет представлено позднее.

Обсуждение

Полученные нами данные подтверждают высокую эффективность СТЛТ при лечении больных РПЖ НППР — показатели 5 летней выживаемости без признаков биохимического рецидива составили 88,2–95,5 %, локальный контроль достигнут у 97,3 % больных, канцер-специфическая выживаемость составила 100 %. Надо отметить, что эти данные соответствуют результатам, полученным в других одно- и многоцентровых исследованиях [8, 15]. В частности, ретроспективный анализ базы данных международного радиохирургического общества показал, что проведение СТЛТ у 2 000 больных РПЖ НППР из 45 различных онкологических клиник обеспечивало 5 летнюю выживаемость без признаков биохимического рецидива в 92 % случаев. Только у одного больного была выявлена поздняя токсичность 3 степени, манифестировавшая кровотечениями из передней стенки прямой кишки. Эректильная функция была сохранена у 80 % мужчин моложе 70 лет [15]. Крупное многоцентровое проспективное рандомизированное исследование НУРО-RT-PC, в котором сравнивалась эффективность стандартной лучевой терапии с облучением в режимах экстремального гипофракционирования у 1 200 больных РПЖ промежуточного и высокого риска рецидива, подтвердило высокую эффективность гипофракционированной лучевой терапии, которая обеспечила достижение высоких (89 %) показателей 5-летнего биохимического контроля над заболеванием [16]. Результаты еще одного многоцентрового проспективного исследования, в которое было включено 309 больных РПЖ НППР из 21 онкологического центра, подтвердили высокую эффективность (пятилетние показатели ВВПР составили 97,1–97,3 %) и безопасность (токсичность III и более степени со стороны мочевыводящих путей отмечена в 1,3 % случаев, со стороны прямой кишки не наблюдалась) СТЛТ [17].

Таким образом, противоопухолевая эффективность СТЛТ оказалась сравнимой с эффективностью брахитерапии источниками высокой мощности дозы. Однако, как уже указывалось нами выше, наиболее важным аспектом при выборе лечебной тактики у больных РПЖ НППР является ожидаемая частота, степень выраженности и спектр возможных осложнений терапии. Проведенные ранее исследования показали высокую точность подведения дозы при проведении СТЛТ РПЖ в реальной кли-

нической практике [11, 12]. Вместе с тем были установлены существенные различия в радиационной нагрузке на окружающие нормальные ткани и органы при проведении БТВМД и СТЛТ рака предстательной железы. В частности, P. Andrzejewski и соавт. показали, что доза, поглощенная передней стенкой прямой кишки при СТЛТ на 15–18 % выше, чем при выполнении БТВМД [18]. Согласно результатам, G. Frohlich и соавт. эти различия достигают 30 % [19]. По нашим данным, при СТЛТ доза, поглощенная передней стенкой прямой кишки, на 28 % выше, чем при проведении БВМД [20]. Показано, что у больных РПЖ высокого риска рецидива тогда, когда предстательная железа облучается в высоких дозах (до 96 Гр и выше), риск возникновения серьезных осложнений (III степени и выше) со стороны прямой кишки увеличивается с 0 % при БВМД до 5,9 % — при использовании СТЛТ [20]. Еще одним существенным преимуществом БТВМД является возможность существенного снижения радиационной нагрузки на уретру и треугольник мочевого пузыря с помощью создания так называемого «туннеля» для уретры [20]. Однако представленные данные указывают на безопасность СТЛТ в режиме 5 фракций по 7,25 Гр у больных РПЖ НППР: со стороны прямой кишки мы не столкнулись ни с одним случаем поздней токсичности III степени и выше, а со стороны мочевыводящих путей только у одного больного с мочекаменной болезнью потребовалось хирургическое лечение для удаления камней в мочевом пузыре.

Таким образом, результаты 5-летнего наблюдения после СТЛТ у больных РПЖ НППР доказали высокую эффективность и безопасность метода, что позволяет рекомендовать его для широкого клинического использования.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты 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.

Источник финансирования

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Financing

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

Authors' contributions

All authors have made substantial contributions to the article, including conception of the work, acquisition, analysis and interpretation of data for the work, drafting and revising the work, and final approval of the version to be published, and agree to take responsibility for all aspects of the work.

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

- Lennernäs B., Majumder K., Damber J., et al. Radical prostatectomy versus high-dose irradiation in localized/locally advanced prostate cancer: A Swedish multicenter randomized trial with patient-reported outcomes. *Acta Oncol.* 2015; 54(6): 875-81.-DOI: <https://doi.org/10.3109/0284186X.2014.974827>.
- Hamdy F., Donovan J., Lane J., et al. ProtecT Study Group. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(15): 1415-1424.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606220>.
- Neal D.E., Metcalfe C., Donovan J.L., et al. Ten-year mortality, disease progression, and treatment-related side effects in men with localised prostate cancer from the protect randomised controlled trial according to treatment received. *Eur Urol.* 2020;77(3): 320-330.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.10.030>.
- Гафтон Г.И., Новиков Р.В., Новиков С.Н., et al. Брахитерапия рака предстательной железы источником высокой мощности дозы в режиме монотерапии: анализ пятилетних результатов. *Вопросы онкологии.* 2020; 66(6): 685-694.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-4-404-412>. [Gafton G.I., Novikov R.V., Novikov S.N., et al. Brachytherapy of prostate cancer with a high dose rate source in monotherapy mode: an analysis of five-year results. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2020; 66(6): 685-694.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-4-404-412>. (In Rus)].
- Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В., et al. Клинический опыт использования брахитерапии источниками высокой мощности дозы для монотерапии больных раком предстательной железы. *Вопросы онкологии.* 2018; 64(3): 366-373.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-3-366-373>. [Novikov S.N., Kanaev S.V., Novikov R.V., et al. Clinical experience of using brachytherapy with high dose rate sources for monotherapy of prostate cancer patients. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2018; 64(3): 366-373.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-3-366-373>. (In Rus)].
- Behmueller M., Tselis N., Zamboglou N., et al. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer. Oncological outcomes after a median 15-year follow-up. *Front Oncol.* 2021;11:770959.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.770959>.
- Viani G.A., Arruda C.V., Pellizzon A.C.A., et al. HDR brachytherapy as monotherapy for prostate cancer: A systematic review with meta-analysis. *Brachytherapy.* 2021; 20: 307-314.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2020.10.009>.
- Royce T.J., Wang K., Sheets N.C., et al. Tumor control probability modeling and systematic review of the literature of stereotactic body radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 2021; 110(1): 227-236.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.08.014>.
- Brand D.H., Tree A.C., Ostler P., et al. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20: 1531-43.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30569-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30569-8).
- Fransson P., Nilsson P., Gunnlaugsson A., et al. Ultra-Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer (HYPO-RT-PC): patient-reported quality-of-life outcomes of a randomised, controlled, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30581-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30581-7).
- Ильин Н.Д., Мельник Ю.С., Новиков С.Н., и др. Влияние интрафракционных смещений при проведении стереотаксической лучевой терапии рака предстательной железы на финальное распределение дозы. *Вопросы онкологии.* 2022; 68(2): 215-223.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-2-215-223>. [Ilyin N.D., Melnik Y.S., Novikov S.N. et al. Influence of intrafractional displacements during stereotactic radiotherapy of prostate cancer on the final dose distribution. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2022; 68(2): 215-223.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-2-215-223>. (In Rus)].
- Канаев С.В., Новиков С.Н., Новиков Р.В., et al. Методология стереотаксической лучевой терапии рака предстательной железы. *Вопросы онкологии.* 2017; 63(2): 287-293.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2017-63-2-287-293>. [Kanaev S.V., Novikov S.N., Novikov R.V. et al. Methodology of stereotactic radiotherapy of prostate cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2017; 63(2): 287-293.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2017-63-2-287-293>. (In Rus)].
- Schaeffer E.M., Srinivas S., Adra N., et al. NCCN Guidelines® Insights: Prostate Cancer, Version 1.2023. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022; 20(12): 1288-1298.-DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0063>.
- US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.03. 2010; 80. URL: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf.
- Freeman D., Dickerson G., Perman M. Multi-institutional registry for prostate cancer radiosurgery: a prospective observational clinical trial. *Front Oncol.* 2015; 4: 369.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00369>.
- Widmark A., Gunnlaugsson A., Beckman L., et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet.*

- 2019; 394(10196): 385-395.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31131-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31131-6).
17. Meier R.M., Bloch D.A., Cotrutz C., et al. Multicenter trial of stereotactic body radiation therapy for low- and intermediate-risk prostate cancer: survival and toxicity endpoints. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018; 102(2): 296-303.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.05.040>.
 18. Andrzejewski P., Kuess P., Knausl B., et al. Feasibility of dominant intraprostatic lesion boosting using advanced photon-, proton- or brachytherapy. *Radiother Oncol.* 2015; 117(3): 509-514.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.07.028>.
 19. Frohlich G., Agoston P., Jorgo K., et al. Comparative dosimetrical analysis of intensity-modulated arc therapy, CyberKnife therapy and image-guided interstitial HDR and LDR brachytherapy of low risk prostate cancer. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy.* 2021; 26(2): 196-202.-DOI: <https://doi.org/10.5603/RPOR.a2021.0028>.
 20. Novikov S.N., Kanaev S.V., Novikov R.V., et al. Template guided transperineal saturation biopsy of the prostate: lessons for focal and urethra-sparing high-dose-rate brachytherapy for localized prostate cancer. *J Contemp Brachytherapy.* 2016; 8(2): 110-115.-DOI: <https://doi.org/10.5114/jcb.2016.59336>.
- Поступила в редакцию / Received / 16.11.2023
 Прошла рецензирование / Reviewed / 19.12.2023
 Принята к печати / Accepted for publication / 21.12.2023

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Сергей Николаевич Новиков / Sergey N. Novikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>.
 Николай Дмитриевич Ильин / Nikolay D. Ilin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6472-0427>.
 Юлия Сергеевна Мельник / Yulia S. Melnik / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3541-2764>.
 Ольга Игоревна Пономарева / Olga I. Ponomareva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8314-3722>.
 Роман Владимирович Новиков / Roman V. Novikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1873-1293>.
 Юрий Олегович Мережко / Yuriy O. Merezko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1491-2644>.
 Мария Юрьевна Готовчикова / Maria Yu. Gotovchikova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>.
 Екатерина Евгеньевна Самарцева / Ekaterina E. Samartseva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-8585-0982>.
 Андрей Иванович Арсеньев / Andrey I. Arsenev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3100-6451>.
 Филипп Евгеньевич Антипов / Filipp E. Antipov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8505-4977>.
 Василий Кириллович Карандашов / Vasily K. Karandashov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-5155-9491>.
 Сергей Медгарович Гозалишвили / Sergey M. Gozalishvili / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-3354-7981>.
 Никита Олегович Кузнецов / Nikita O. Kuznetsov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-6497-6404>.
 Сергей Васильевич Канаев / Sergey V. Kanaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1753-7926>.





© В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, А.Г. Дзидзария, А.Д. Цыбульский,
 М.А. Поляков

Влияние ректальных гелевых спейсеров на основе полиакриламида на распределение дозы и ректальную токсичность при высокодозной брахитерапии рака предстательной железы

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенодиагностики»
 Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Vladimir A. Solodkiy, Andrey Y. Pavlov, Alexandr G. Dzidzaria, Alexey D. Tsibulskii, Matvei A. Polyakov

Effect of Polyacrylamide-Based Rectal Gel Spacers on Dose Distribution and Rectal Toxicity during High-Dose-Rate Brachytherapy for Prostate Cancer

FGBI Russian Scientific Center for Radiology of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, the Russian Federation

Введение. В последнее время современные представления в радиобиологии и лучевой терапии в лечении рака предстательной железы подразумевают переход к гиподифракционным режимам лечения. Брахитерапия высокой мощности дозы — один из эффективных методов лучевой терапии, позволяющий работать в режимах ультрагиподифракционирования, применяя зачастую 2–3 фракции за весь курс лечения. При этом создается проблема снижения лучевой нагрузки на критические органы малого таза. Доза, приходящаяся на переднюю стенку прямой кишки, при проведении брахитерапии высокой мощности дозы в процессе лечения рака предстательной железы может быть значительно снижена за счет использования гидрогелевых спейсеров на основе полиакриламида (ПААГ). Цель данного исследования является определение влияния введения синтетического биоразлагаемого геля ПААГ в область фасции Денонвиллье на распределение дозы в периферической части предстательной железы и передней стенке прямой кишки при проведении брахитерапии высокой мощности дозы по поводу рака предстательной железы.

Материалы и методы. В исследование вошло 30 пациентов. У всех пациентов, вошедших в исследование, при первичной диагностике, по данным мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) малого таза (м/таза), выявлено отсутствие жировой прослойки между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки. С целью отведения передней стенки прямой кишки и снижения критических доз при брахитерапии всем пациентам проведена имплантация объемообразующего биоразлагаемого синтетического геля на основе ПААГ в объеме 5–10 мл. При введении геля в область фасции Денонвиллье основной задачей было создание пространства между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки более чем на 5 мм. Клинически значимый результат в нашем исследовании принимался за снижение D10 прямой кишки менее 11 Гр и снижение критической дозы на кишку (V crit. rect.) менее 10 %. С целью оценки миграции гелевого спейсера и фиксации случаев развития инфекционно-воспалительных процессов в области введения геля, всем пациентам через 3 мес. после окончания брахитерапии проводилась МРТ м/таза.

Результаты. Клинически значимый результат достигнут у 96,6 % (29 из 30) больных. Vcrit. rectum (объем кишки, получивший критическую дозу) после введения геля было существенно ниже, чем до введения и состави-

Introduction. Recently, modern concepts in radiobiology and radiation therapy in the treatment of prostate cancer imply a transition to hypofractionated treatment regimens. High dose-rate (HDR) brachytherapy is one of the effective methods of radiation therapy that allows to work in ultrahypofractionation modes, often using 2-3 fractions over the entire course of treatment. This creates the problem of reducing radiation exposure to critical pelvic organs. The dose to the anterior wall of the rectum during HDR brachytherapy in the treatment of prostate cancer can be significantly reduced through the use of polyacrylamide hydrogel-based spacers (PAGE).

Aim. To determine the effect of injection of a synthetic biodegradable PAGE gel into the area of Denonvilliers' fascia on dose distribution in the peripheral part of the prostate gland and the anterior wall of the rectum during HDR brachytherapy for prostate cancer.

Materials and Methods. The study included 30 patients. In all patients included in the study, multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) of the small pelvis revealed the absence of a fat layer between the prostate gland and the anterior wall of the rectum at initial diagnosis. In order to divert the anterior wall of the rectum and reduce critical doses during brachytherapy, all patients underwent implantation of a volume-forming biosoluble synthetic gel based on PAGE in a volume of 5 ml. When injecting the gel into the Denonvilliers fascia, the main objective was to create a space of more than 5 mm between the prostate and the anterior wall of the rectum. A clinically significant result was a reduction in the D10 of the rectum of less than 11 Gy and a reduction in the critical dose to the rectum (V crit. rect.) of less than 10 %. To assess the migration of the gel spacer and to identify cases of infection and inflammation in the area of the gel insertion, all patients underwent MRI of the small pelvis 3 months after the end of brachytherapy.

Results. A clinically significant result was achieved in 96.6 % (29 out of 30) of patients. Vcrit. rectum (intestinal volume that received a critical dose) after gel administration was significantly lower than before administration and amounted to

ло $5,6 \pm 4,1$ % (0,1–14,5 %). Также был отмечен положительный результат по D10 прямой кишки (максимальная доза, приходящаяся на 10 % объема прямой кишки). До и после введения геля средняя D10 составляла 10,9 и 8,8 Гр соответственно. При контрольном МРТ через 3 мес. осложнений в зоне введения геля не выявлено.

Выводы. Гидрогелевые спейсеры на основе полиакриламида являются безопасными для введения. Введение геля является простым, быстрым и имеет низкую частоту осложнений. Отведение передней стенки прямой кишки от предстательной железы позволяет оптимизировать распределение дозы при проведении брахитерапии высокой мощности дозы.

Ключевые слова: рак предстательной железы; высокодозная брахитерапия; гелевый спейсер, полиакриламид

Для цитирования: Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Дзидзария А.Г., Цыбульский А.Д., Поляков М.А. Влияние ректальных гелевых спейсеров на основе полиакриламида на распределение дозы и ректальную токсичность при высокодозной брахитерапии рака предстательной железы. *Вопросы онкологии.* 2024; 70(2): 299-307.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-299-307

✉ Контакты: Цыбульский Алексей Дмитриевич, vracheg@mail.ru

Введение

Брахитерапия высокой мощности дозы (БТ-ВМД) зарекомендовала себя как высокоэффективный метод лечения рака предстательной железы (РПЖ) у пациентов с различными рисками прогрессирования. По сравнению с дистанционной лучевой терапией (ДЛТ), доза, доставляемая к предстательной железе, значительно превышает дозы, которые подводятся при стандартном облучении, а за счет высокого градиента снижения дозы достигается минимальная токсичность со стороны критических органов малого таза. Тем не менее, учитывая анатомическое расположение предстательной железы, которому свойственно частое прилегание периферической части простаты к передней стенке прямой кишки, в процессе дозиметрического планирования создаются сложности в дозном покрытии части предстательной железы, соответствующей 5–7 часам условного циферблата, что, в определенных клинических ситуациях, может значимо влиять на эффективность брахитерапии.

Большинство случаев (74 %) РПЖ при первичной диагностике выявляются в периферической зоне предстательной железы, которая расположена в непосредственной близости к передней стенке прямой кишки [1]. Основными методами лечения локализованного РПЖ являются радикальная простатэктомия, дистанционная радиотерапия и брахитерапия. При этом онкологические результаты лечения, такие как общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования, сопоставимы и статистически не различаются [2]. Для достижения наилучшего результата при лучевых методах лечения к предстательной железе должны подводиться максимально возможные дозы, которые зачастую ли-

$5,6 \pm 4,1$ % (0,1–14,5 %). A positive result was also noted for rectal D10 (maximal dose per 10% of rectal volume). Before and after gel administration, the average D10 was 10.9 and 8.8 Gy, respectively.

Conclusion. Polyacrylamide-based hydrogel spacers are safe to insert. Administration of the gel is simple, quick and has a low complication rate. Retracting the anterior wall of the rectum away from the prostate allows optimisation of dose distribution during high dose rate brachytherapy.

Keywords: prostate cancer; high-dose-rate brachytherapy; gel spacer; polyacrylamide

For Citation: Vladimir A. Solodkiy, Andrey Y. Pavlov, Alexandr G. Dzidzaria, Alexey D. Tsibulskii, Matvei A. Polyakov. Effect of Polyacrylamide-Based Rectal Gel Spacers on Dose Distribution and Rectal Toxicity during High-Dose-Rate Brachytherapy for Prostate Cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024; 70(2): 299-307. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-299-307

митированы существующими ограничениями со стороны прямой кишки и шейки мочевого пузыря. Так, при дистанционной лучевой терапии в режиме традиционного фракционирования (1,8–2,0 Гр) Европейская ассоциация урологов (EAU) рекомендует дозу ≥ 74 Гр [3], а национальная комплексная онкологическая сеть (NCCN) рекомендует дозы в пределах 75,6–79,2 Гр. [4]. При брахитерапии доставляемые дозы к предстательной железе обычно значительно больше и эквивалентны 140–170 Гр при стандартном режиме фракционирования. Однако за счет высокого градиента снижения дозы лучевая нагрузка на переднюю стенку прямой кишки остается в допустимых значениях и зачастую клинически проявляется в виде ранней и отсроченной лучевой токсичности I и II степени. Тем не менее в ряде случаев, особенно при прилегании опухоли к передней стенке прямой кишки и отсутствии промежутка между ними, лучевые реакции как при ДЛТ, так и при брахитерапии могут достигать III и IV степени, что в свою очередь обуславливает клиническую значимость увеличения пространства между передней стенкой прямой кишки и предстательной железой. Даже небольшое увеличение расстояния между простатой и прямой кишкой (5–7 мм) значительно снижает лучевую нагрузку, доставляемую на переднюю стенку прямой кишки, за счет быстрого падения дозы при проведении брахитерапии.

Эффективным способом ограничения лучевой нагрузки и токсичности для прямой кишки является увеличение расстояния между прямой кишкой и предстательной железой с помощью объемообразующих спейсеров [5, 6]. Существует множество различных типов спейсеров, включая гиалуроновую кислоту, биоразлагаемые баллоны, гидрогель на основе коллагена, полиэ-

тиленгликоля (ПЭГ) и полиакриламида [7]. Полиакриламидный гель (ПААГ) представляет собой гидрогель на основе акриламида, который может быть шит в сеть, способную удерживать большое количество воды. Морфологические исследования, проведенные на животных, показали, что ПААГ обладает высокой биосовместимостью, которая объясняется их уникальной структурой, представляющей собой единую сетчатую макромолекулу, в ячейках которой находятся молекулы воды.

В настоящее время существует ряд компаний, производящих гель на основе полиакриламида. В Европе это компании «BIO-SAMID™» (Италия), «EVOLUTION™» (Франция), «AQUAMID™» (Дания), в России «Биоформ». Не смотря на общую схожесть молекулярной решетки всех гелей, они различаются по своим физико-химическим, и, следовательно, по морфологическим свойствам. Это связано с тем, что в зависимости от соотношения реагентов и условий синтеза полимера реальная молекулярная решетка (размер ячеек, расстояние между молекулярными узлами, структура) получается различной. В последнее время структуру ПААГ включены ионы серебра и гидроксиапатит, которые способствуют снижению степени выраженности воспалительной и пролиферативной реакции в зоне имплантации. Цель данного исследования — определение влияния введения синтетического биоразлагаемого геля на основе полиакриламида в область фасции Денонвиллье на распределение дозы в периферической части предстательной железы и переднюю стенку прямой кишки при проведении брахитерапии высокой мощности дозы по поводу рака предстательной железы.

Материалы и методы

На базе ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России с сентября 2023 г. начато клиническое применение объемобразующего синтетического геля на основе полиакриламида в качестве спейсера (DAM™+), при проведении высокомоментной брахитерапии у больных РПЖ. Целью применения данного спейсера является оптимизация распределения дозы в предстательной железе и снижение гастроинтерстициальной (ГИ) лучевой токсичности при проведении брахитерапии. Работа проводится с разрешения локального этического комитета ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России. Данный полимер в основном применяется в урологии и проктологии в качестве объемобразующего геля с целью устранения пузырно-мочеточникового рефлюкса при недостаточности сфинктера, а также при недержании мочи, фекальной инконтиненции и стрессового недержания мочи. Благодаря отсутствию в ор-

ганизме человека специфических ферментов, способных разрушить макромолекулу спейсера на основе ПААГ, разрушение и последующее выведение биополимера из организма протекает крайне медленно, что позволяет сохранять созданный объем длительное время. В настоящее исследование вошло 30 пациентов с клинически локализованным РПЖ группы низкого и промежуточного риска. Критерием включения в группу исследования было прилежание предстательной железы к передней стенке прямой кишки и локализация доминантного очага опухоли в периферической зоне предстательной железы. Брахитерапия проводилась в монорежиме в виде 2-х фракций в разовой очаговой дозе (РОД) 15 Гр с двухнедельным перерывом между фракциями до суммарной очаговой дозы (СОД) 30 Гр. Такая доза эквивалентна примерно 141 Гр, подведенным обычным способом — 2 Гр ежедневно 5 раз в нед. Биологически эффективная доза составила 330 Гр (при $\alpha/\beta = 1,5$). Процент предписанной дозы на орган — мишень (V100) составлял не менее 95 % (в среднем — 97,1 %). Процент объема органа — мишени, на который приходится 150 % предписанной дозы (V150) составлял менее 30 %. Критическая доза на уретру и прямую кишку составила 110 % и 70 % от предписанной дозы соответственно. Для вычислений биологически эквивалентной дозы использовалась линейно-квадратичная модель. Перед проведением первой фракции всем пациентам вводился объемобразующий гелевый спейсер на основе полиакриламида ДЭМ + в объеме 5–10 мл. Введение спейсера осуществлялось в пространство между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки. Все вмешательства проводились под спинномозговой анестезией на аппарате MicroselectronHDR с использованием трансректального ультразвукового датчика 4–9 МГц. С целью оценки миграции гелевого спейсера и фиксации случаев развития инфекционно-воспалительных процессов в области введения геля, всем пациентам через 3 мес. после окончания брахитерапии проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) малого таза (м/таза).

Технология применения спейсера на основе ПААГ. Несмотря на то, что пациенты, получившие лечение в объеме брахитерапии в основном имели низкую ГИ токсичность, тем не менее у ряда пациентов отмечалось значительное прилежание передней стенки прямой кишки к предстательной железе, а при расположении доминантного очага в периферической зоне простаты, такое прилежание ограничивало эскалацию дозы в зоне опухоли, что могло привести к снижению онкологического результата и развитию локального рецидива в отдаленном

периоде. С другой стороны, эскалация дозы в доминантном очаге сопровождалась бы увеличению критических доз на переднюю стенку прямой кишки, что увеличивало бы риски как ранних, так и поздних лучевых реакций. Начиная с сентября 2023 г. 30 пациентам с целью протекции передней стенки прямой кишки и снижения критических доз при внутритканевой радиотерапии проведена имплантация объемообразующего биорастворимого синтетического геля на основе полиакриламида.

У всех пациентов, вошедших в исследование, при первичной диагностике, по данным мПМРТ м/таза, выявлено отсутствие жировой прослойки между фасцией Денонвилле и передней стенкой прямой кишки. Такая анатомическая особенность приводила к увеличению критических доз на переднюю стенку прямой кишки при дозиметрическом планировании в среднем на $43,5 \pm 7,2$ %. Так, у пациентов без прилегания ПЖ к передней стенке прямой кишки критическая доза облучения, приходящаяся на последнюю при HDR-БТ, составляла в среднем $8,5 \pm 3,5$ % (0–16 %) от её объема. У пациентов, у которых отмечалось прилегание простаты к передней стенке прямой кишки, критическая доза составляла $11,48 \pm 6,1$ % (8–26,3 %). При этом при попытках оптимизации дозового распределения внутритканевой радиотерапии снижение критических доз на переднюю стенку прямой кишки зачастую приводило к снижению V100 на предстательную железу за счет снижения дозы в периферической зоне 5–7 часах условного циферблата. На рис. 1 и 2 представлен дозиметрический план БТ-ВМД при отсутствии жировой прослойки между простатой и передней стенкой прямой кишки и при ее наличии.

Из представленных рисунков видно, что на рис. 1 предстательная железа располагается близко к передней стенке прямой кишки. При дозиметрическом планировании доза, приходящаяся на 10 % объема обведенной кишки (D10), составляет более 12 Гр ($EQD_{2\alpha/\beta=3} = 60$ Гр), а критическая доза на кишку (70 % от заданной дозы в 15 Гр) составляет 32,8 %. При этом создается дефект в дозовом покрытии в области 6 часов условного циферблата. Напротив, на рис. 2, где достаточное расстояние между передней стенкой прямой кишки и предстательной железой, критическая доза на кишку составляет всего 5,5 %, а D10 кишки = 10,5 Гр ($EQD_{2\alpha/\beta=3} = 47$ Гр). Дефекта в покрытии 100 % изодозой в области 6 часов условного циферблата не отмечается.

При введении геля в область фасции Денонвилле основной задачей было создание пространства между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки более чем на 5 мм. Клинически значимый результат в нашем

исследовании принимался за снижение D10 прямой кишки менее 11 Гр и снижение критической дозы на кишку (V crit. rect.) менее 10 %.

Технология введения объемообразующего геля. Синтетический гель, как и другие спейсеры на основе гелей животного не синтетического происхождения, вводится трансперинеально, иногда с использованием гидродиссекции для более удобного его размещения. Потенциальное пространство для имплантации геля располагается между фасцией Денонвилле и передней стенкой прямой кишки. Фасция Денонвилле состоит из единственной фибромышечной структуры, покрывающей заднюю часть предстательной железы. Эта важная анатомическая граница отделяет простату от передней стенки прямой кишки. Важно, чтобы гидрогель вводился между фасцией Денонвилле и передней стенки прямой кишки, чтобы минимизировать риск отслаивания раковых клеток от поля высокой дозы облучения (рис. 3). При введении геля необходимо контролировать травмирование передней стенки прямой кишки и следить за тем, чтобы гелевый спейсер не был введен в стенку прямой кишки или полость семенного пузырька.

Гидродиссекция используется для более четкого отслаивания фасции Денонвилле и передней стенки прямой кишки. При этом используется стерильный физиологический раствор в объеме 15–20 мл. В образующееся пространство игла продвигается до области основания семенных пузырьков. Далее к введенной игле подсоединяется шприц с объемообразующим гелем (5–10 мл), который постепенно, непрерывно вводится в области, начиная с основания семенных пузырьков и до середины или задних отделов ПЖ. Расстояние от стенки прямой кишки до задней части предстательной железы измеряли до и после процедуры инъекции (рис. 4, 5).

Планирование внутритканевой радиотерапии выполнялось до и после инъекции геля, и рассчитывались объем кишки, на который приходилась критическая доза (Vcrit. rectum) и доза, приходящаяся на 10 % объема обведенной кишки (D10).

Клинически значимый результат был достигнут у 96,6 % (29 из 30) больных. Vcrit. rectum (объем кишки, получивший критическую дозу) после введения геля было существенно ниже, чем до введения и составило $5,6 \pm 4,1$ % (0,1–14,5 %). Также был отмечен положительный результат по D10 прямой кишки (доза, приходящаяся на 10 % объема прямой кишки). До и после введения геля средняя D10 составляла 10,9 и 8,8 Гр соответственно. У 1 пациента отсутствие клинического результата было обусловлено большим объемом ПЖ (48 см³). При введении геля отмечена миграция последнего в

области латеральных боковых отделов простаты. Подобная миграция геля может возникать за счет создания повышенного давления датчиком ТРУЗИ, образующегося между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки в процессе позиционирования предстательной железы больших объемов относительно брахитерапевтической решетки.

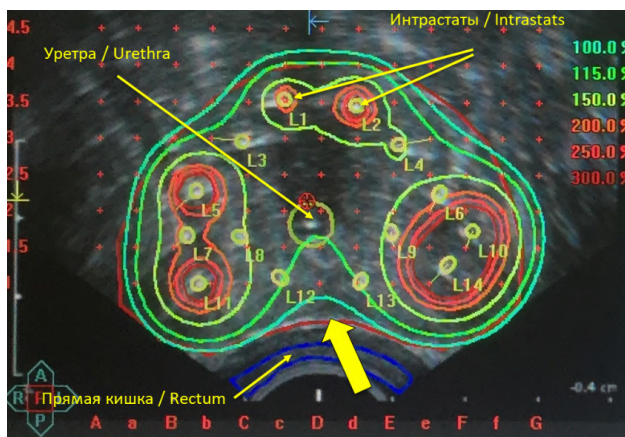


Рис. 1. Планирующая система «oncentra prostate nucletron». Изодозное распределение в процессе высокомоментной брахитерапии. У пациента отмечается прилегание предстательной железы к передней стенке прямой кишки. Большой стрелкой указан дефект дозового покрытия. Параметры распределения дозы: V100 = 97,5 %; V150 = 28,5 %; D90 п.ж. = 16 Gr; V крит. уретра = 14,1 %; D10 уретра = 17,5 Gr; V крит. пр. кишка = 32,8 %.; D10 пр. кишка = 12,5 Gr

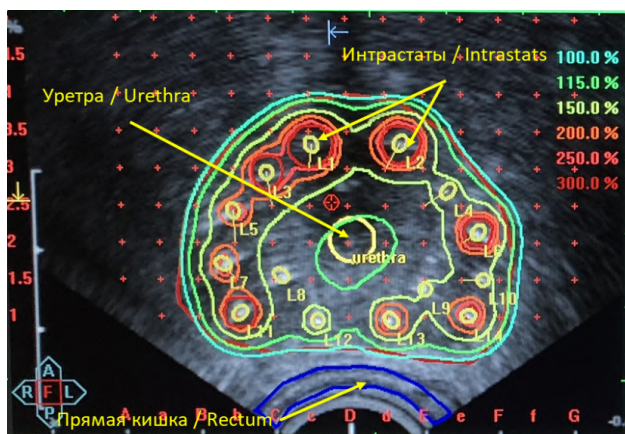


Рис. 2. Планирующая система «oncentra prostate nucletron». Отсутствие прилегания предстательной железы к передней стенке прямой кишки. Отсутствие прилегания простаты к передней стенке прямой кишки. Параметры распределения дозы: V100 = 97,9 %; V150 = 16,3 %; D90 п.ж. = 14,1 Gr; V крит. уретра = 0,85 %; D10 уретра = 13,4 Gr; V крит. пр. кишка = 5,5 %.; D10 пр. кишка = 10,5 Gr

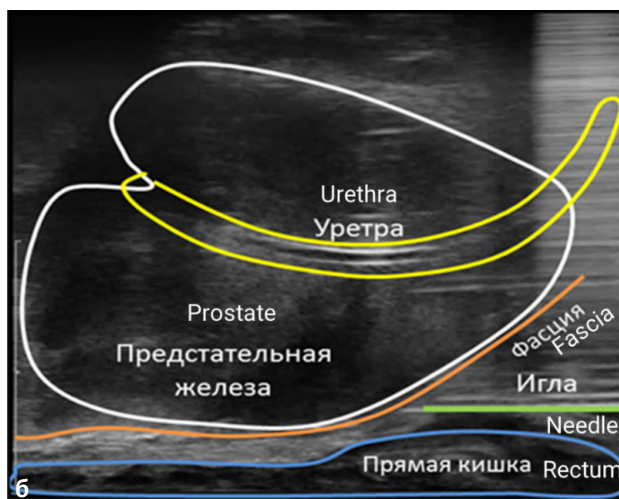
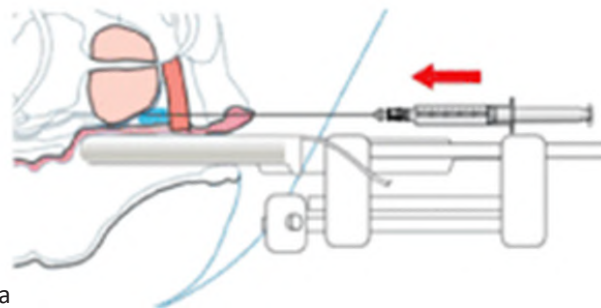


Рис. 3. а — схема введения объемобразующего геля. Игла подведена в область апекса предстательной железы. б — УЗИ-картина сагиттального среза предстательной железы. Игла подведена в зону между фасцией Денонвилье и передней стенкой прямой кишки

Fig. 3. a — scheme of volume-forming gel introduction. The needle is placed in the area of the apex of the prostate gland. б — ultrasound image of a sagittal section of the prostate gland. The needle is placed in the area between Denonvilliers' fascia and the anterior wall of the rectum

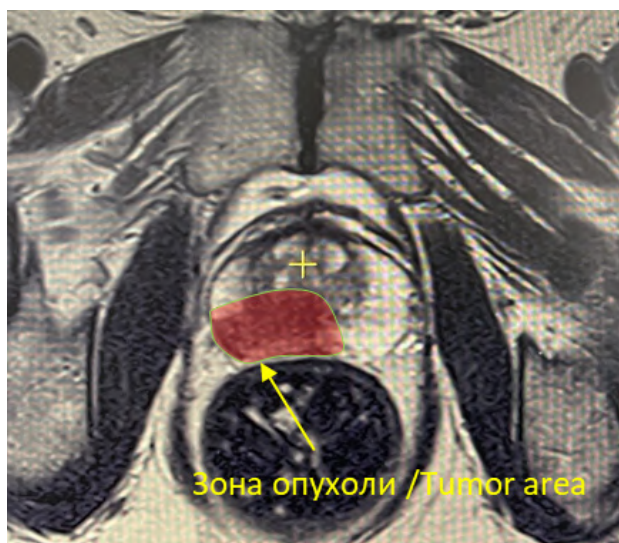


Рис. 4. МРТ малого таза. Предстательная железа прилегает к передней стенке прямой кишки. Доминантный очаг опухоли локализуется в правой доле с распространением на левую долю

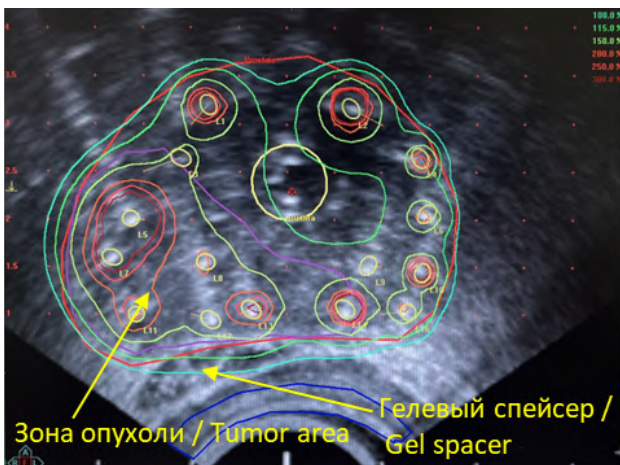


Рис. 5. Планирующая система «oncentra prostate nucletron». Между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки введен гелевый спейсер на основе полиакриламида (ПААГ)
 Fig. 5. Oncentra prostate nucletron planning system. A polyacrylamide-based gel spacer (PAGE) was inserted between the prostate gland and the anterior wall of the rectum

У группы пациентов, которым была проведена имплантация геля в зону между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки, ранние и поздние ГИ токсические реакции отсутствовали, либо были 1 степени. При этом распределение дозы по предстательной железе у всех пациентов было равномерным и дефектов покрытия 100 % изодозой в области 5–7 часов условного циферблата не зафиксировано. На рис. 6 представлено распределение дозы в предстательной железе при введенном гелевом спейсере на основе ПААГ.

При динамическом наблюдении за пациентами с целью определения смещения спейсера и фиксации возможных инфекционно-воспалительных изменений, всем пациентам через 3 мес. после проведения брахитерапии и введения спейсера на основе ПААГ проводили мПМРТ таза с контрастированием. У всех наблюдаемых пациентов

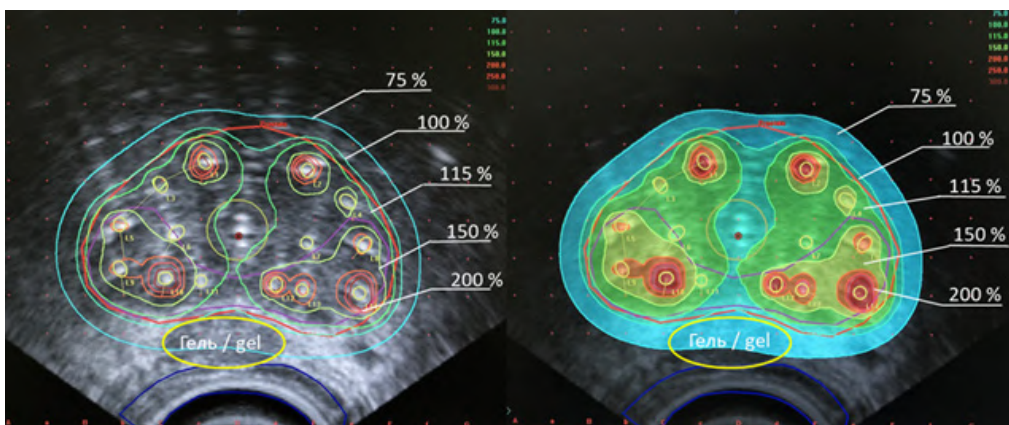


Рис. 6. Планирующая система «oncentra prostate nucletron». Распределение дозы при проведении брахитерапии высокой мощности дозы. Между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки введен гелевый спейсер на основе полиакриламида
 Fig. 6. Oncentra prostate nucletron planning system. Dose distribution during HDR brachytherapy. A polyacrylamide-based gel spacer is inserted between the prostate gland and the anterior wall of the rectum



Рис. 7. МРТ таза с контрастированием. У пациента с раком предстательной железы отмечается интимное прилежание предстательной железы и передней стенки прямой кишки
 Fig. 7. MRI of the pelvis with contrast. A patient with prostate cancer has intimate apposition of the prostate gland and the anterior wall of the rectum

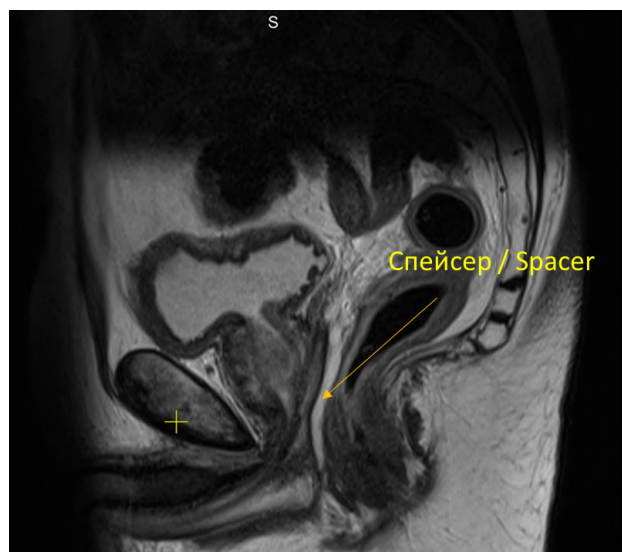


Рис. 8. МРТ таза с контрастированием. 3 месяца после введения спейсера на основе акриламида
 Fig. 8. MRI of the pelvis with contrast. 3 months after insertion of a polyacrylamide-based spacer

развитие инфекционно-воспалительных процессов в зоне введения геля не отмечено. При этом в большинстве случаев спейсер имел достаточно анатомичную структуру распределения, образуя равномерное пространство в зоне его введения (рис. 7, 8).

Надо отметить, что у 10 пациентов (33,3 %), по данным контрольного МРТ, через 3 мес. отмечено смещение спейсера ближе к семенным пузырькам. Данное смещение не отразилось на проведении брахитерапии и клинически себя не проявляло.

Обсуждение

Брахитерапия в лечении рака предстательной железы в режиме монотерапии или в качестве буста в комбинации с ДЛТ, зарекомендовала себя как высокоэффективная технология, позволяющая достичь высокий уровень локального контроля опухоли. В нескольких исследованиях, включая рандомизированные контролируемые исследования, сообщалось о более высоком локальном контроле опухоли и биохимическом контроле при проведении брахитерапии, по сравнению с ДЛТ. Более высокие показатели ректальной токсичности при комбинированном лечении являются обоснованием для использования гидрогелевого спейсера в этой группе пациентов.

Существует множество способов увеличения пространства между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки, целью которых является снижение лучевой токсичности и увеличения качества жизни пациентов, перенесших лучевые методы лечения по поводу РПЖ. Prada и соавт. впервые применили временный гелевый спейсер на основе гиалуроновой кислоты [8]. Их первоначальное исследование показало, что использование данного спейсера значительно снижало медиану дозы, приходящейся на переднюю стенку прямой кишки при проведении брахитерапии или ДЛТ. Однако дальнейшие исследования показали, что под действием ионизирующего излучения происходит снижение вязкости гиалуроновой кислоты, что в свою очередь приводит к снижению стабильности введенного спейсера [9]. При дальнейшем изучении объемообразующих гелей были апробированы гидрогелевые спейсеры на основе полиэтиленгликоля (ПЭГ), которые, благодаря их биосовместимости и равномерному распределению, нашли свое широкое применение в клинической практике [10, 11]. Кроме того, были сообщения и о хорошей его переносимости [12]. Chao и соавт. в своем ретроспективном исследовании сравнивали отсроченную ГИ токсичность в группе

без применения и с применением спейсеров и отметили незначительное снижение поздних проявлений токсичности для прямой кишки в группе спейсеров [13]. Были проведены проспективные рандомизированные исследования, в которых анализировали отсроченную токсичность для ЖКТ и эректильную функцию при использовании гидрогелевых спейсеров на основе ПЭГ. Рандомизированное контролируемое исследование III фазы по изучению продукта SpaceOAR в качестве ректального спейсера, по сравнению с отсутствием спейсера при ДЛТ, продемонстрировало улучшение качества жизни, снижение токсичности для прямой кишки и улучшение сексуальной функции; медиана наблюдения составила 3 года [14, 15].

В нашем исследовании введение спейсера на основе ПААГ показало безопасность его применения и позволило не только снизить дозу на переднюю стенку прямой кишки, но и провести оптимизацию распределения дозы с захватом в поле 100 % изодозы зоны простаты, находящейся в наиболее уязвимом месте между простатическим отделом уретры и передней стенкой прямой кишки, являющимися критическими органами при проведении лучевой терапии с рядом ограничений по дозовым нагрузкам. Конечно, такая оптимизация имеет значение при локализации доминантного очага именно в этой вышеуказанной области, но с учетом того, что РПЖ зачастую имеет расположение именно в периферических областях и имеет полифокальную природу распространения с гетерогенной природой клеток, а значит и с разной радиобиологией, адекватное распределение дозы по всей железе имеет большое клиническое значение. Конечно же предстоит еще выяснить, приведет ли применение биодеградирующих спейсеров к более высокому уровню локального контроля опухоли при применении брахитерапии и снижению ректальной токсичности, но для ответа на этот вопрос требуются будущие проспективные исследования с крупными группами пациентов.

Выводы

Гидрогелевые спейсеры на основе полиакриламида являются безопасными для введения. Введение геля является простым, быстрым и имеет низкую частоту осложнений. Отведение передней стенки прямой кишки от предстательной железы позволяет оптимизировать распределение дозы при проведении брахитерапии высокой мощности дозы. Хотя результаты применения спейсеров в оптимизации распределения дозы и снижении гастроинтестинальной токсичности являются

многообещающими, они нуждаются в подтверждении в проспективных рандомизированных исследованиях.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

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. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиологии» Минздрава России. Протокол № 61/2014 от 27.01.2014. Все пациенты подписали 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 protocol was approved by the biomedical ethics committee of Russian Scientific Center of Roentgen Radiology, Ministry of Health of Russia. Protocol № 61/2014 dated 27.01.2014. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Участие авторов

Солодкий В.А. — разработка дизайна исследования; Павлов А.Ю. — разработка дизайна исследования, научное редактирование текста рукописи; Цыбульский А.Д., Поляков М.А. — получение данных для анализа, анализ результатов, написание текста рукописи; Дзидзария А.Г. — анализ полученных данных. 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

Solodkiy V.A. — developed the research design; Pavlov A.Yu. — developed the research design, performed scientific editing of the manuscript; Tsibulskii A.D., Polyakov M.A. — collected data for analysis, analyzed the results, and wrote the text of the manuscript; Dzidzaria A.G. — analyzed the results.

All authors have approved the final version of the article to be published, 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

- Chen M.E., Johnston D.A., Tang K., et al. Detailed mapping of prostate carcinoma foci: biopsy strategy implications. *Cancer*. 2000; 89(8): 1800-9.-DOI: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20001015\)89:8<1800::aid-cnrcr21>3.0.co;2-d](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20001015)89:8<1800::aid-cnrcr21>3.0.co;2-d).
- Klein E.A., Ciezki J., Kupelian PA., Mahadevan A. Outcomes for intermediate risk prostate cancer: are there advantages for surgery, external radiation, or brachytherapy? *Urol Oncol*. 2009; 27(1): 67-71.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2008.04.001>.
- EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6. URL: <https://uroweb.org/guidelines>
- Schaeffer E.M., Srinivas S., Adra N., et al. NCCN Guidelines® Insights: Prostate Cancer, Version 1.2023. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022; 20(12): 1288-1298.-DOI: <https://doi.org/10.6004/jncn.2022.0063>.
- Lawrie T.A., Green J.T., Beresford M., et al. Interventions to reduce acute and late adverse gastrointestinal effects of pelvic radiotherapy for primary pelvic cancers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 1(1): CD012529.-DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012529.pub2>.
- Новиков С.Н., Новиков Р.В., Ильин Н.Д., et al. Первый опыт клинического применения спейсера на основе животного коллагена отечественного производства для оптимизации лучевого лечения рака предстательной железы: показания, методика и осложнения. *Вопросы онкологии*. 2022; 68(6): 797-804.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-6-797-804>. [Novikov S.N., Novikov R.V., Ilyin N.D., et al. The first experience of clinical application of a spacer based on animal collagen of domestic production for optimization of radiation treatment of prostate cancer: indications, methods and complications. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2022; 68(6): 797-804.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-6-797-804>. (In Rus)].
- Mok G., Benz E., Vallee J.P., et al. Optimization of radiation therapy techniques for prostate cancer with prostate-rectum spacers: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014; 90(2): 278-88.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.06.044>.
- Prada P.J., Fernández J. Martínez A.A., et al. Transperineal injection of hyaluronic acid in anterior perirectal fat to decrease rectal toxicity from radiation delivered with intensity modulated brachytherapy or EBRT for prostate cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 69: 95-102.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.02.034>.
- Daar E., King L., Nisbet A., et al. Viscosity changes in hyaluronic acid: Irradiation and rheological studies. *Appl Radiat Isot*. 2010; 68: 746-750.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2009.10.022>.
- Mahal B.A., O'Leary M.P., Nguyen P.L. Hydrogel spacing for radiotherapy of prostate cancer: a review of the literature. *Urol Pract*. 2014; 1: 79-85.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urpr.2014.03.004>.
- Ramel C.F., Wismeijer D.A., Hämmerle C.H.F., et al. A randomized, controlled clinical evaluation of a synthetic gel membrane for guided bone regeneration around dental implants: clinical and radiologic 1- and 3-year results. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2012; 27: 435-441.
- Hatiboglu G., Pinkawa M., Vallée J.-P., et al. Application technique: placement of a prostate-rectum spacer in men undergoing prostate radiation therapy. *BJU Int*. 2012; 110: E647-E652.-DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11373.x>.
- Chao M., Bolton D., Lim Joon D., et al. High dose rate brachytherapy boost for prostate cancer: Biochemical control and the impact of transurethral resection of the prostate and hydrogel spacer insertion on toxicity outcomes. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2019; 63(3): 415-421.-DOI: <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12882>.
- Hamstra D.A., Mariados N., Sylvester J., et al. Continued benefit to rectal separation for prostate radiation therapy:

final results of a phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017; 97(5): 976-985.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.12.024>.

phase 3 trial. *Pract Radiat Oncol.* 2018; 8(1): e7-e15.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prro.2017.07.008>.

15. Hamstra D.A., Mariados N., Sylvester J., et al. Sexual quality of life following prostate intensity modulated radiation therapy (IMRT) with a rectal/prostate spacer: Secondary analysis of a

Поступила в редакцию / Received / 26.10.2023
Прошла рецензирование / Reviewed / 15.12.2023
Принята к печати / Accepted for publication / 21.12.2023

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Владимир Алексеевич Солодкий / Vladimir A. Solodkiy / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>, SPIN-код: 9556-6556.

Андрей Юрьевич Павлов / Andrey Y. Pavlov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2905-7735>, SPIN-код: 9556-6556.

Александр Гудисович Дзидзария / Alexandr G. Dzidzaria / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5789-375X>, SPIN-код: 6383-0771.

Алексей Дмитриевич Цыбульский / Alexey D. Tsibulskii / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1647-6180>, SPIN-код: 1559-1728.

Матвей Алексеевич Поляков / Matvei A. Polyakov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-7185-6010>





© К.Д. Бадаев, С.Н. Новиков, П.И. Крживицкий, Н.Е. Левченко,
С.М. Ергнян, О.Ю. Мамонтов, Н.В. Хандогин, Р.И. Юрин, О.О. Лопушанская,
В.И. Шабинская, А.И. Муртазин, А.А. Валитова, Е.В. Левченко

Результаты использования методики интраоперационной детекции сигнальных лимфатических узлов при хирургическом лечении немелкоклеточного рака легкого IA–IIA стадии

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

© Kirill D. Badaev, Sergey N. Novikov, Pavel I. Krzhivitsky, Nikita E. Levchenko, Stepan M. Ergnyan, Oleg Yu. Mamontov, Nikolay V. Khandogin, Roman I. Yurin, Olga O. Lopushanskaya, Viktoria I. Shabinskaya, Azat I. Murtazin, Alina A. Valitova, Evgeny V. Levchenko

Results of Using Intraoperative Sentinel Lymph Node Identification in the Surgical Management of Stage IA–IIA Non-Small Cell Lung Cancer

N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Оценить применимость, чувствительность и точность метода интраоперационного определения путей лимфотока от пораженной доли и определения сигнальных лимфатических узлов при хирургическом лечении немелкоклеточного рака легкого IA–IIA стадий.

Материалы и методы. Данное проспективное исследование проводится с ноября 2021 г. в отделении торакальной онкологии на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Исследование получило разрешение ЛЭК № 1035 от 08.10.2021 г. В анализ было включено 35 человек.

Результаты. У 34 из 35 пациентов, включенных в исследование, *ex vivo* удалось определить сигнальный лимфатический узел. В 1 случае не удалось достоверно определить накопление радиофармпрепарата (РФП) во второй, третьей точках и *ex vivo*. Согласно подсчетам, сигнальные лимфатические узлы определялись в 97,14 %. Количество пациентов с поражением лимфатических узлов составило 5 из 35. Количество пациентов, у которых пораженные лимфатические узлы определялись как сигнальные — 5. Таким образом, точность метода составила 100 % (5 из 5). Истинных отрицательных результатов 30 из 30 (100 %).

Выводы. Полученные результаты использования интраоперационного перитуморального введения РФП для диагностики лимфооттока и определения сигнальных лимфатических узлов свидетельствуют о высокой точности метода и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: рак легкого; хирургическое лечение рака легкого; сигнальные лимфатические узлы; лимфатический отток; ^{99m}Tc; радионавигационная хирургия

Для цитирования: Бадаев К.Д., Новиков С.Н., Крживицкий П.И., Левченко Н.Е., Ергнян С.М., Мамонтов О.Ю., Хандогин Н.В., Юрин Р.И., Лопушанская О.О., Шабинская В.И., Муртазин А.И., Валитова А.А., Левченко Е.В. Результаты использования методики интраоперационной детекции сигнальных лимфатических узлов при хирургическом лечении немелкоклеточного рака легкого IA–IIA

Introduction. To evaluate the applicability, sensitivity and accuracy of the method of intraoperative determination of lymph flow pathways from the affected lobe and identification of sentinel lymph nodes in the surgical management of stage IA–IIA non-small cell lung cancer.

Materials and Methods. This prospective study has been conducted since November 2021 at the Department of Thoracic Oncology of the N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology of the Ministry of Health of Russia. The study was approved by the local ethics committee № 1035 dated 08.10.2021. The analysis included 35 people.

Results. The SNLs were determined *ex vivo* in 34 of the 35 patients included in the study. In one case, it was not possible to reliably determine the radiopharmaceutical accumulation *ex vivo* and in the second and third points. According to the calculations, SLNs were identified in 97.14 % of cases. The number of patients with lymph node involvement was 5 out of 35. In five patients, metastatic lymph nodes were identified as sentinel lymph nodes. The accuracy of the method was 100 % (5 out of 5). The true negative rate was 30 out of 30 (100 %).

Conclusion. The results obtained using intraoperative peritumoral administration of radiopharmaceuticals to diagnose lymphatic flow and determine SLNs demonstrate the high accuracy of the method and warrant further study.

Keywords: lung cancer; surgical treatment of lung cancer; sentinel lymph nodes; lymphatic outflow; ^{99m}Tc; radioguided surgery

For Citation: Kirill D. Badaev, Sergey N. Novikov, Pavel I. Krzhivitsky, Nikita E. Levchenko, Stepan M. Ergnyan, Oleg Yu. Mamontov, Nikolay V. Khandogin, Roman I. Yurin, Olga O. Lopushanskaya, Viktoria I. Shabinskaya, Azat I. Murtazin, Alina A. Valitova, Evgeny V. Levchenko. Results of using intraoperative sentinel lymph node identification in the surgical management of stage IA–IIA non-small cell lung cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*.

✉ Контакты: Бадаев Кирилл Дмитриевич, badaevkirill@yandex.ru

Актуальность

Рак легкого (РЛ) остается лидирующей нозологией среди причин онкологической смертности [1]. Наибольшую возрастную группу пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) составляют люди 55–60 лет и старше [2], многие из них имеют сопутствующую патологию различной степени тяжести. Выполнение расширенных и сверх расширенных оперативных объемов данной категории пациентов может увеличивать риск интраоперационных и послеоперационных осложнений от незначительных до фатальных (кашель, осиплость голоса, хилоторакс, кровотечение, тяжелые нарушения сердечного ритма) [3–6]. По мнению ряда авторов, преимущества в выживаемости после расширенных лимфодиссекций, в сравнении с lobe-specific у пациентов с начальными формами НМРЛ (IA–IIA стадия), отсутствуют [7]. Тема онкологической безопасности оптимизации объема лимфодиссекции, учитывая имеющиеся высокоточные методы определения бассейна лимфатического оттока и определения сигнальных лимфатических узлов (ЛУ), является крайне актуальной на сегодняшний день. Цель — оценить применимость, чувствительность и точность метода интраоперационного определения путей лимфотока от пораженной доли и определения сигнальных ЛУ (СЛУ) при хирургическом лечении немелкоклеточного рака легкого IA–IIA стадий.

Материалы и методы

Данное проспективное исследование проводится с ноября 2021 г. в отделении торакальной онкологии на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Исследование получило разрешение ЛЭК № 1035 от 08.10.2021 г. На данный момент принято решение о публикации промежуточных итогов. В анализ было включено 35 человек, из них 23 мужчин и 12 женщин. Средний возраст пациентов составил 64,02 ± 8 года.

Локализация первичной опухоли была вариабельной и носила следующий характер: наибольшее количество случаев расположения первичной опухоли было в верхней доле правого легкого — 13 (37,1 %), в средней доле правого легкого первичный рак легкого зарегистрирован у 5 (14,3 %), в нижней доле правого легкого — у 3 (8,6 %) пациентов. Локализация опухоли в верхней доле левого легкого имела место в 9 (25,7 %), в нижней доле левого легкого — в 5 (14,3 %) случаях (табл. 1).

Таблица 1. Анатомическое расположение первичной опухоли лёгкого (n = 35)

Table 1. Anatomical site of primary lung tumour (n = 35)

№ п/п	Расположение первичной опухоли	Количество больных	
		Абс. число (n = 35)	%
1	Верхняя доля правого легкого	13	37,1 %
2	Средняя доля правого легкого	5	14,3 %
3	Нижняя доля правого легкого	3	8,6 %
4	Верхняя доля левого легкого	9	25,7 %
5	Нижняя доля левого легкого	5	14,3 %

Критериями включения пациентов в данное проспективное исследование являются:

- 1) операбельный периферический НМРЛ cTis-T2b (табл. 2);
- 2) локализация первичной опухоли должна быть доступной для перитуморального введения радиофармпрепарата (РФП) и исключающей возможность искажения результатов во время замеров излучения над ближайшими внутрилегочными и внутригрудными ЛУ;
- 3) оценка «сN0» статуса двумя специалистами рентгенологами;
- 4) отсутствие первичного специализированного лечения (химиотерапия и/или лучевая терапия);
- 5) отсутствие конкурирующих злокачественных новообразований.

Таблица 2. Клиническая стадия опухоли легкого (cTNM 8th ed.) (n = 35)

Table 2. Clinical stage of non-small cell lung cancer (cTNM 8th edition) (n = 35)

№ п/п	Стадия опухолевого процесса (cTNM 8 th ed.)	Количество больных	
		Абс. число (n = 35)	%
1	is	1	2,86 %
2	1a	2	5,71 %
3	1b	8	22,86 %
4	1c	5	14,29 %
5	2a	16	45,71 %
6	2b	3	8,57 %

Методика интраоперационного исследования. Интраоперационная детекция сигнальных ЛУ выполнена 35 пациентам с НМРЛ cTis–2TbN0M0. Преимущественным вариантом выполнения оперативного вмешательства являлся торакоскопический доступ — 30 (85,7 %), однако в 5 (14,3 %) случаях был выбран торакотомный. С целью морфологического подтверждения

периферических новообразований у 29 (82,9 %) больных выполнена предоперационная трепан-биопсия и у 6 (14,3 %) — интраоперационная тонкоигольная биопсия со срочным цитологическим исследованием пунктата новообразования. Случаев несовпадения срочного цитологического исследования или предоперационной верификации с результатами планового патоморфологического послеоперационного исследования выявлено не было. Наиболее часто НМРЛ являлся аденокарциномой — 22 (62,86 %). В 11 (31,4 %) случаях был выявлен плоскоклеточный рак и в 2-х (5,7 %) случаях — нейроэндокринный (табл. 3).

Таблица 3. Варианты гистологических подтипов первичной опухоли (n = 35)

Table 3. Variants of histological subtypes of the primary tumour (n = 35)

№ п/п	Гистологический подтип опухоли	Количество больных	
		Абс. число (n = 35)	%
1	Аденокарцинома	22	62,86 %
2	Плоскоклеточный	11	31,43 %
3	Нейроэндокринный	2	5,71 %

В качестве радиофармпрепарата использовался меченный коллоидный раствор ^{99m}Tc в расчетной дозе 50–60 мБ, который забирался в шприц в объеме 0,3–1 мл. Определение активности выполнялось в специальной лаборатории для приготовления РФП на базе отделения радионуклидных методов исследований ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Транспортировка шприца в операционную проводилась с использованием ящика для транспортировки радиоактивных веществ «КС-301А». После формирования оперативного доступа, определения точной локализации новообразования, препарат вводился в 4 точках (3, 6, 9 и 12 часов по циферблату) по границе опухоли в равных объемах. (рис. 1). В 14 случаях определялась инвазия в висцеральную плевру, в 20 — новообразование располагалось субплеврально доступно для пальпации. В случае с Cancer *in situ* локализация имела место в апикальной части верхней доли левого легкого, в связи с чем определение точек введения РФП не вызвало затруднений. Для оценки уровня излучения использовались высокоточный гамма-детектор RadPointer Gamma и специальная компьютерная программа для ПК, отображающие уровень излучения в числовом эквиваленте в режиме реального времени с интервалом замеров в 1 секунду. (рис. 2). Время измерения над каждой зоной интереса составляло не менее 2 секунд для исключения ошибки подсчета. Были выбраны 3 временные

контрольные точки определения уровня излучения над первичной опухолью и всеми ипсилатеральными группами ЛУ, согласно классификации ЛУ C.F. Mountain and C.M. Dresler [8]:

- 1) сразу после введения РФП;
- 2) через 15 мин. после введения;
- 3) после удаления первичной опухоли *in vivo* и *ex vivo*.

Технология, последовательность и методика определения были одинаковы во всех 35 случаях. Всем пациентам выполнено радикальное хирургическое вмешательство в объеме лобэктомии с ипсилатеральной систематической медиастинальной лимфодиссекцией. Среднее количество групп удаленных ЛУ во время оперативного вмешательства составило 8 (мин. — 5, макс. — 11). Все исследованные ЛУ были отправлены на плановое гистологическое исследование с последующей оценкой и сопоставлением с полученной базой накопления РФП интраоперационно. Среднее время оперативных вмешательств, во время которых были использованы дополнительные методы диагностики (^{99m}Tc), составило 192 ± 50 мин., что соответствует среднему времени сопоставимых операций отделения.

Интерпретация результатов. Максимальный уровень излучения от первичной опухоли зарегистрирован в 120 000 к/с, минимальный — 2 000 к/с. ЛУ, который обладал двукратным увеличением уровня излучения, по сравнению со средним, считался сигнальным. Измерение проводилось, как *in vivo*, так и *ex vivo* (рис. 3).

Результаты

Среднее количество койко-дней составило 10,1 дней. Из 35 пациентов послеоперационные осложнения наблюдались у 9 пациентов (25,7 %), которые были купированы после использования консервативных методов лечения. Летальных исходов за время госпитализации не было. Ни у одного пациента побочных и нежелательных явлений от использования РФП отмечено не было.

После введения коллоидного раствора, меченного ^{99m}Tc , отмечалось постепенное распределение РФП от перитуморальной ткани легкого к N1 коллекторам, затем к N2 с постепенным уменьшением накопления вещества в предыдущих ЛУ.

При расположении опухолевого новообразования в верхней доле правого легкого в 53,9 % определялся один СЛУ, в 46,1 % случаев определялось 2 СЛУ. В 69,2 % СЛУ относился к 11 группе верхней доли, в 23 % — к 7 группе, 15 % — 2, 4 и 10 группам. У 3 из 13 пациентов определялся СЛУ в N2 коллекторе, без повышенного накопления РФП в N1 коллекторе.

У пациентов с НМРЛ, расположенным в средней доле, расположение СЛУ в 60 % было в группе № 11, в 40 % — в № 7 и № 10. Изолированное накопление РФП в СЛУ N2 коллектора отмечено в 1 из 5 случаев.

В случаях нижнедолевого расположения опухоли в правом легком СЛУ являлся лимфатическим узлом 11-й группы в 60 %, в 40 % — 7 и 10 групп. В 1 из 4 случаев СЛУ ЛУ N1 не являлись сигнальными и отток лимфы происходил сразу в 7-ю группу.

При опухолях верхней доли левого легкого СЛУ являлся ЛУ 11-й группы с частотой 66,6 % (6 из 9), 6-й группы — в 33,3 %. Прямое распространение РФП в ЛУ N2 коллектора без накопления РФП в N1 коллекторе определялось у 2 пациентов.

В 5 из 35 случаев первичный рак имел нижнедолевого левостороннее расположение, где в большинстве случаев (60 %) СЛУ являлся ЛУ 7-й группы и только в 40 % — 11-й группы. Отсутствие достаточного накопления РФП в ЛУ N1 и прямое его распространение в N2 коллектор определялось в 60 % (3 из 5) случаев.

В 5 случаях (14,3 %) по результатам планового послеоперационного гистологического исследования было обнаружено микрометастатическое поражение ЛУ без выхода за пределы капсулы (N+) (табл. 4).

Таблица 4. Стратификация пациентов с метастатическим поражением ЛУ, выявленных патогистологически (n = 5)

Table 4. Stratification of patients with pathohistologically proven lymph node metastasis (n = 5)

№ пациента	Патоморфологическое стадирование	Группа пораженных лимфатических узлов	Определение интраоперационно с помощью ^{99m} Tc и радиотрекера
24	pT1cN2	2R	+
9	pT2aN2	7	+
8	T2bN2	7,11R	+
11	pT2aN1	11L	+
29	pT2aN1	10	+

В 4 из 5 случаев пораженные ЛУ были определены интраоперационно с помощью гамма-детектора как единственные СЛУ с повышенным уровнем излучения и не имели макроскопических изменений (увеличения размеров, прорастания капсулы), в 1 из 5 случаев пораженный ЛУ был одним из двух СЛУ. Как и во всех других случаях, СЛУ были удалены согласно групповой принадлежности en block, отправлены по отдельности на плановое патоморфологическое исследование. У 4 пациентов из 5 отмечалось

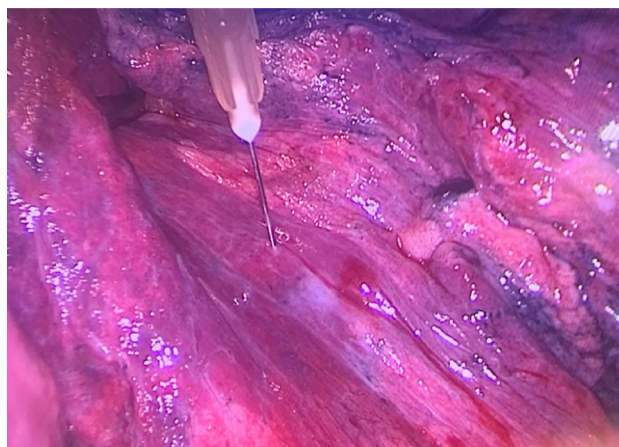


Рис. 1. Введение радиофармпрепарата
Fig. 1. Administration of radiopharmaceuticals



Рис. 2. Проведение измерений
Fig. 2. Making measurements



Рис. 3. Определение сигнального лимфатического узла ex vivo
Fig. 3. Ex vivo sentinel lymph node identification

поражение только одного ЛУ. У 2 пациентов выявлен N1 за счет поражения 11-й группы без выхода за пределы капсулы. У 3 пациентов был выявлен N2 статус: у одного — последовательное поражение 11R и 7-й группы ЛУ, у двух — за счет «skip» — поражения бифуркационных ЛУ в одном и 2R группы в другом случае. Все три случая имели первичное расположение НМРЛ в правом легком (2 — в средней доле, 1 — в верхней доле).

У пациентов с выявленным N+ статусом в большинстве случаев (4 из 5) размер первичной опухоли превышал 3 см (3 — T2a, 1 — T2b), что является подтверждением принципа начала лимфогенного метастазирования при достижении первичной опухолью критической массы с выделением ею маркеров для лимфангиогенеза.

Аэрогенная диссеминация (STAS — spread through air spaces), которая, по данным научных публикаций [9], является маркером ухудшения прогноза пациента с онкологическим заболеванием, была выявлена у 3 из 5 пациентов с pN+ статусом.

У 34 из 35 пациентов, включенных в исследование, *ex vivo* удалось определить СЛУ. В 1 случае не удалось достоверно определить накопление РФП во второй, третьей точках и *ex vivo*. Согласно подсчетам, СЛУ определялся в 97,14 %.

Количество пациентов с поражением ЛУ — 5 из 35. Количество пациентов, у которых пораженные ЛУ определялись как сигнальные — 5. Таким образом, точность метода составила 100 % (5 из 5). Истинных отрицательных результатов 30 из 30 (100 %).

Несмотря на использование высокоточных методов предоперационной лучевой диагностики и экспертную оценку независимых рентгенологов до операции, по результатам гистологического исследования у 5 пациентов имело место повышение стадии с I до II–III.

В случаях получения pN2 со «skip»-метастазами, отмечалось первоочередное и преимущественное (в числовом эквиваленте по уровню излучения) накопление в ЛУ N2 коллектора, начиная с первой контрольной точки. Причиной этого феномена может являться анатомическая вариабельность лимфатического оттока от опухолевого новообразования у каждого пациента, формирующая индивидуальный путь распространения опухолевых клеток напрямую в ЛУ средостения.

Обсуждение

Как упоминалось ранее, у многих торакальных хирургов и онкологов возникает вопрос о целесообразности выполнения систематической ипсилатеральной лимфодиссекции и более рас-

ширенных объемов при начальных формах НМРЛ (Tis-T2bN0M0). В качестве контраргумента идеи оптимизации лимфатической диссекции при хирургическом лечении РЛ приводятся статистические данные о частоте skip-метастазирования [10] и невысокой точности оценки N-статуса, по данным КТ и ПЭТ-КТ [11–13]. Одним из решений данной проблемы может стать метод определения СЛУ.

Сигнальный лимфатический узел (СЛУ) — это ЛУ, который располагается первым на пути лимфотока от опухолевого новообразования. Его топография и групповая принадлежность может быть вариабельна у каждого пациента, поэтому его определение всегда связано с использованием специальных инструментальных методов диагностики (при раке молочной железы, меланоме кожи и т. д.) [14–21]. Согласно теории развития опухолевых новообразований, лимфатическая система является приоритетным путем распространения опухолевых клеток [22]. Роль СЛУ, согласно данной теории, особенно важна, т. к. он является ключевой точкой определения распространения опухолевого процесса по лимфатическим сосудам [23], определяющей дальнейшую тактику лечения пациента. Однако учитывая сложную анатомическую структуру и наличие индивидуальных особенностей строения лимфатической системы легких и средостения у каждого пациента, определение истинных путей магистрального и субплеврального лимфатического оттока является сложной задачей, в виду высокой их вариабельности [24].

Существуют различные методы дооперационной визуализации (ОФЭКТ) и интраоперационного определения (99mTc, ICG, магнетики и т. д.) лимфатического тока и СЛУ. Согласно исследованиям, предоперационное введение радионуклидного препарата с последующим выполнением ОФЭКТ-КТ для визуализации СЛУ не имеет существенных преимуществ перед интраоперационным методом исследования с использованием РФП [25, 26]. При этом отказ от предоперационной ОФЭКТ-КТ визуализации с трансторакальным введением РФП позволяет исключить риск таких грозных осложнений, как пневмоторакс, возможность внутривидеального кровотечения. Помимо этого, предоперационный метод имеет высокую финансовую нагрузку [27]. В свою очередь, магнетики, ICG технология, по данным исследований, не отличаются высокой достоверностью и точностью в торакальной онкохирургии [28]. На сегодняшний день имеются данные, указывающие на высокую информативность и точность исследований СЛУ при хирургическом лечении НМРЛ с использованием коллоидов, меченых 99mTc [29]. Однако принимая во внимание все вышеупомянутые данные,

окончательных результатов, позволяющих интегрировать метод в повседневное хирургическое лечение рака легкого, к настоящему времени, получено недостаточно.

Впервые об использовании коллоидных расстворов меченых Tc-99m для интраоперационной детекции СЛУ и путей лимфотока при раке легкого было сообщено Р.М. Passamonte в 1983 г. [30]. Учитывая быстрое развитие технологий и растущий интерес к высокоточным гамма-детекторам и радиофармпрепаратам [31], а также тенденции к уменьшению объема легочных резекций [32] и объема лимфодиссекции [33], развитие данного направления является актуальной задачей, ключом к решению которой может стать определение СЛУ и путей лимфатического тока от злокачественного новообразования.

Полученные нами данные по изучению лимфооттока и СЛУ при помощи интраоперационного перитуморального введения РФП, свидетельствуют об актуальности проводимого исследования и возможности решения рассматриваемой проблемы. Промежуточные результаты исследования подтверждают возможность определения СЛУ при НМРЛ. При сопоставлении с результатами, которые были опубликованы в зарубежных научных статьях, отмечается совпадение точности и чувствительности методов [27, 34, 35].

Заключение

Полученные результаты использования интраоперационного перитуморального введения РФП для диагностики лимфооттока и определения СЛУ свидетельствуют о высокой точности метода и требуют дальнейшего изучения.

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. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Протокол № 1035 от 08.10.2021 г. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA Helsinki Declaration as amended in 2013. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia. Protocol № 1035, dated 08.10.2021. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Научная работа выполнена без финансирования.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Бадаев К.Д. — идея публикации, обработка материала, оценка результатов исследования, статистический анализ, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных, оформление библиографии;

Новиков С.Н., Крживицкий П.И. — научное редактирование, техническое редактирование, оценка результатов исследования, обработка материала, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных;

Левченко Н.Е., Ергян С.М., Мамонтов О.Ю., Хандогин Н.В., Юрин Р.И., Лопушанская О.О., Шабинская В.И., Муртазин А.И. — ведение и оперативное лечение пациентов, сбор материала исследования;

Валитова А.А. — сбор материала исследования;

Левченко Е.В. — разработка дизайна исследования, идея публикации, научное редактирование, техническое редактирование, оценка результатов исследования, обработка материала, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных.

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

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship with the international ICMJE criteria.

Badaev K.D. — the idea of publication, processing of the material, evaluation of research results, statistical analysis, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, analysis and interpretation of data, design of the bibliography;

Novikov S.N., Krzhivitsky P.I. — scientific editing, technical editing, evaluation of research results, material processing, writing the text of the article, analysis and interpretation of data;

Levchenko N.E., Ergnyan S.M., Mamontov O.Y., Khandogin N.V., Yurin R.I., Lopushanskaya O.O., Shabinskaya V.I., Murtazin A.I. — management and surgical treatment of patients, collection of research material;

Valitova A.A. — collection of research material;

Levchenko E.V. — research design development, publication idea, scientific editing, technical editing, evaluation of research results, material processing, writing the text of the article, data analysis and interpretation.

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. 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 Wiley*. 2018; 68(6): 394-424.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
2. Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Москва. 2023. [Kaprin A.D. The state of oncological care for the population of Russia in 2022. 2023. (in Rus)].

3. Lv S., Wang Q., Zhao W., et al. A review of the postoperative lymphatic leakage. *Oncotarget*. 2017; 8(40): 69062-69075.-DOI: <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.17297>.
4. Nakamura D., Toishi M., Sakaizawa T., et al. Postoperative chylothorax following lung cancer surgery with an aberrant course of thoracic duct: a case report. *J Surg Case Reports*. 2021; 2021(10).-DOI: <https://doi.org/10.1093/JSCR/RJAB490>.
5. Chida M., Minowa M., Karube Y., et al. Worsened long-term outcomes and postoperative complications in octogenarians with lung cancer following mediastinal lymph-node dissection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009. 8(1): 89-92.-DOI: <https://doi.org/10.1510/ICVTS.2008.193383>.
6. Sano Y., Shigematsu H., Okazaki M., et al. Hoarseness after radical surgery with systematic lymph node dissection for primary lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019; 55(2): 280-285.-DOI: <https://doi.org/10.1093/EJCTS/EZY246>.
7. Abughararah T.Z., Jeong Y.H., Alabood F., et al. Lobe-specific lymph node dissection in stage IA non-small-cell lung cancer: a retrospective cohort study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2021; 59(4): 783-790.-DOI: <https://doi.org/10.1093/EJCTS/EZAA369>.
8. Mountain C.F., Dresler C.M. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest*. 1997; 111(6): 1718-1723.-DOI: <https://doi.org/10.1378/CHEST.111.6.1718>.
9. Toki M.I., Harrington K., Syrigos K.N. The role of spread through air spaces (STAS) in lung adenocarcinoma prognosis and therapeutic decision making. *Lung Cancer*. 2020; 146: 127-133.-DOI: <https://doi.org/10.1016/J.LUNG-CAN.2020.04.026>.
10. Wang Z., Cheng J., Huang W., et al. Skip metastasis in mediastinal lymph node is a favorable prognostic factor in N2 lung cancer patients: a meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2021; 9(3): 218-218.-DOI: <https://doi.org/10.21037/ATM-20-3513>.
11. Sawabata N. Mediastinal lymph node staging for lung cancer. *Mediastinum*. 2019; 3.-DOI: <https://doi.org/10.21037/MED.2019.07.04>.
12. Fréchet B., Kazakov J., Thiffault V., et al. Diagnostic accuracy of mediastinal lymph node staging techniques in the preoperative assessment of nonsmall cell lung cancer patients. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2018;25(1): 17-24.-DOI: <https://doi.org/10.1097/LBR.0000000000000425>.
13. Billé A., Pelosi E., Skanjeti A., et al. Preoperative intrathoracic lymph node staging in patients with non-small-cell lung cancer: accuracy of integrated positron emission tomography and computed tomography. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009; 36(3): 440-445.-DOI: <https://doi.org/10.1016/J.EJCTS.2009.04.003>.
14. Емельянов А.С., Криворотко П.В., Жильцова Е.К., et al. Хирургическое стадирование рака молочной железы с оценкой состояния аксиллярной области у пациентов категории cN+ перешедших в категорию ycN0 после неoadьювантной терапии. *Вопросы онкологии*. 2022. 68(3): 322-332.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-3-322-332>. [Yemelyanov A.S., Krivorotko P.V., Zhiltsova E.K., et al. Surgical staging of breast cancer with an assessment of the condition of the axillary region in patients of the cT+ category who switched to the hcT0 category after neoadjuvant therapy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2022. 68(3): 322-332.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-3-322-332>. (in Rus)].
15. Семглазов В.Ф., Жильцова Е.К., Криворотко П.В., et al. Опыт биопсии сигнальных лимфатических узлов после неoadьювантной химиотерапии. *Вопросы онкологии*. 2020; 66(4): 370-375.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-4-370-375>. [Semiglazov V.F., Zhiltsova E.K., Krivorotko P.V., et al. The experience of biopsy of sentinel lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2020; 66(4): 370-375.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-4-370-375>. (in Rus)].
16. Криворотко П.В., Табагуа Т.Т., Комяхов А.В., et al. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раннем раке молочной железы: опыт НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. *Вопросы онкологии*. 2017; 63(2): 267-273.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2017-63-2-267-273>. [Krivorotko P.V., Tabagua T.T., Komyakhov A.V., et al. Biopsy of sentinel lymph nodes in early breast cancer : the experience of the N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2017; 63(2): 267-273.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2017-63-2-267-273>. (in Rus)].
17. Николаева Е.А., Крылов А.С., Рыжков А.Д., et al. Диагностическая ценность методов радионуклидной визуализации сторожевого лимфатического узла при раке молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2022; 21(2): 12-23.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-2-12-23>. [Nikolaeva E.A., Krylov A.S., Ryzhkov A.D., et al. Diagnostic value of nuclear medicine modalities for the detection of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer. *Sib J Oncol*. 2022; 21(2): 12-23.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-2-12-23>. (in Rus)].
18. Чернышова А.Л., Ляпунов А.Ю., Коломиец Л.А., et al. Определение сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении рака шейки матки. *Сибирский онкологический журнал*. 2012; 3(51): 29-33. [Chernyshova A.L., Lyapunov A.Y., Kolomiets L.A., et al. Determination of sentinel lymph nodes in the surgical treatment of cervical cancer. *Sib J Oncol*. 2012; 3(51): 29-33. (in Rus)].
19. Очиров М.О., Кишкина А.Ю., Коломиец Л.А., et al. Биопсия сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении рака эндометрия: история и современность. *Опухли Женской Репродуктивной Системы*. 2018; 14(4): 65-71.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1994>. [Ochirov M.O., Kishkina A.Yu., Kolomiets L.A., et al. Sentinel lymph nodes biopsy in the surgical treatment of endometrial cancer: history and present. *Opuhli zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system*. 2018; 14(4): 65-71.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1994>. (in Rus)].
20. Афанасьев С.Г., Августинович А.В., Чернов В.И., et al. Возможности определения сторожевых лимфатических узлов у больных раком желудка. *Сибирский онкологический журнал*. 2009; 4(34). [Afanasyev S.G., Avgustinovich A.V., Chernov V.I., et al. Radio-guided sentinel lymph node detection in gastric cancer patients. *Sib J Oncol*. 2009; 4(34). (in Rus)].
21. Чернышова А.Л., Ляпунов А.Ю., Чернов В.И., et al. Определение сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки. *Онкогинекология*. 2017; 4: 47-55. [Chernyshova A.L., Lyapunov A.Y., Chernov V.I., et al. Identification of sentinel lymph nodes in organ-preservation treatment of invasive cervical cancer. *Oncogynecology*. 2017; 4: 47-55. (in Rus)].
22. Brown M., Assen F.P., Leithner A., et al. Lymph node blood vessels provide exit routes for metastatic tumor cell dissemination in mice. *Science*. 2018; 359(6382): 1408-1411.-DOI: <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.AAL3662>.
23. Matanes E., Gotlieb W.H. Pathophysiological and anatomical basis of lymphatic transit of cancer cells and role of the lymphatic system: a review of published literature. *Chinese Clin Oncol*. AME Publishing Company. 2021; 10(2): 14-14.-DOI: <https://doi.org/10.21037/CCO-20-205>.
24. Schraufnagel D.E. Lung lymphatic anatomy and correlates. *Pathophysiol*. 2010; 17(4): 337-343.-DOI: <https://doi.org/10.1016/J.PATHOPHYS.2009.10.008>.

25. Крживицкий П.И., Канаев С.В., Новиков С.Н., et al. Применение ОФЭКТ-КТ для визуализации сигнальных лимфатических узлов и путей лимфооттока у больных раком предстательной железы. *Вопросы онкологии*. 2016; 62(2): 272-276.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2016-62-2-272-276>. [Krzhevitsky P.I., Kanaev S.V., Novikov S.N., et al. The use of SPECT-CT to visualize sentinel lymph nodes and lymphatic drainage pathways in patients with prostate cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2016; 62(2): 272-276.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2016-62-2-272-276>. (in Rus)].
26. Канаев С.В., Новиков С.Н., Крживицкий П.И., et al. Применение офэкт-кт для визуализации сигнальных лимфатических узлов и путей лимфооттока у больных раком языка. *Вопросы онкологии*. 2019; 60(2): 51-56.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-2-250-255>. [Kanaev S.V., Novikov S.N., Krzhivitsky P.I., et al. The use of spect-CT for visualization of sentinel lymph nodes and lymphatic drainage pathways in patients with tongue cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2019; 60(2): 51-56.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-2-250-255>. (in Rus)].
27. Kim H.K., Kim S., Sung H.K., et al. Comparison between preoperative versus intraoperative injection of technetium-99m neomannosyl human serum albumin for sentinel lymph node identification in early stage lung cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19(4): 1343-1349.-DOI: <https://doi.org/10.1245/S10434-011-2130-4>.
28. Sugi K., Fukuda M., Nakamura H., Kaneda Y. Comparison of three tracers for detecting sentinel lymph nodes in patients with clinical N0 lung cancer. *Lung Cancer*. 2003; 39(1): 37-40.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0169-5002\(02\)00385-9](https://doi.org/10.1016/S0169-5002(02)00385-9).
29. Tiffet O., Nicholson A.G., Khaddage A., et al. Feasibility of the detection of the sentinel lymph node in peripheral non-small cell lung cancer with radio isotopic and blue dye techniques. *Chest*. 2005; 127(2): 443-448.-DOI: <https://doi.org/10.1378/CHEST.127.2.443>.
30. Passamonte P.M., Seger R.M., Holmes R.A., et al. Technetium-99m glucoheptonate imaging in lung cancer and benign lung diseases: concise communication. *J Nucl Med*. 1983; 24(11): 997-1000.
31. Jeong J.M., Hong M.K., Kim Y.J., et al. Development of 99mTc-neomannosyl human serum albumin (99mTc-MSA) as a novel receptor binding agent for sentinel lymph node imaging. *Nucl Med Commun*. 2004; 25(12): 1211-1217.-DOI: <https://doi.org/10.1097/00006231-200412000-00010>.
32. Nomori H., Mori T., Ikeda K., et al. Segmentectomy for selected cT1N0M0 non-small cell lung cancer: a prospective study at a single institute. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012; 144(1): 87-93.-DOI: <https://doi.org/10.1016/J.JTCVS.2012.03.034>.
33. Deng H.Y., Zhou J., Wang R.L., et al. Lobe-specific lymph node dissection for clinical early-stage (cIA) peripheral non-small cell lung cancer patients: what and how? *Ann Surg Oncol*. 2020; 27(2): 472-480.-DOI: <https://doi.org/10.1245/S10434-019-07926-3>.
34. Karamustafaoglu Y.A., Yoruk Y., Yanik F., et al. Sentinel lymph node mapping in patients with operable non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2013; 5(3): 317-320.-DOI: <https://doi.org/10.3978/J.ISSN.2072-1439.2013.06.01>.
35. Kim S., Kim H.K., Kang D.Y., et al. Intra-operative sentinel lymph node identification using a novel receptor-binding agent (technetium-99m neomannosyl human serum albumin, 99mTc-MSA) in stage I non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010; 37(6): 1450-1456.-DOI: <https://doi.org/10.1016/J.EJCTS.2010.01.012>.

Поступила в редакцию / Received / 05.11.2023

Прошла рецензирование / Reviewed / 20.12.2023

Принята к печати / Accepted for publication / 21.12.2023

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Кирилл Дмитриевич Бадаев / Kirill D. Badaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4671-4450>, SPIN-code: 9082-5115.

Сергей Николаевич Новиков / Sergey N. Novikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>, SPIN-code: 7346-0687.

Павел Иванович Крживицкий / Pavel I. Krzhivitsky / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6864-6348>, SPIN-code: 2849-6129.

Никита Евгеньевич Левченко / Nikita E. Levchenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7744-8135>, SPIN-code: 6910-4776.

Степан Мкртычевич Ергян / Stepan M. Yergnyan / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9596-4835>, SPIN-code: 2505-1777.

Олег Юрьевич Мамонтов / Oleg Yu. Mamontov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9051-2637>, SPIN-code: 1088-9224.

Николай Владимирович Хандогин / Nikolay V. Khandogin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6046-549X>, SPIN-code: 1519-1372.

Роман Иванович Юрин / Roman I. Yurin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4303-8132>, SPIN-code: 2097-7577.

Ольга Олеговна Лопушанская / Olga O. Lopushanskaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4465-3874>, SPIN-code: 6720-7764.

Виктория Игоревна Шабинская / Victoria I. Shabinskaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3226-429X>, SPIN-code: 7107-7458.

Инзирович Муртазин Азат / Azat I. Murtazin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5204-0942>, SPIN-code: 5673-4976.

Алина Альбертовна Валитова / Alina A. Valitova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1279-4667>.

Евгений Владимирович Левченко / Evgeny V. Levchenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3837-2515>, SPIN-code: 2743-8968.





© Е.В. Левченко, В.И. Шабинская, Н.Е. Левченко, А.Е. Михнин,
О.Ю. Мамонтов, С.М. Ергнян, Н.В. Хандогин, Е.Н. Слугин, Р.И. Юрин,
О.О. Лопушанская, К.Д. Бадаев

Сравнение результатов лечения немелкоклеточного рака лёгкого после бронхопластических резекций и пневмонэктомий

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

© Evgeny V. Levchenko, Viktoria I. Shabinskaya, Nikita E. Levchenko, Alexander E. Mikhnin, Oleg Yu. Mamontov, Stepan M. Ergnyan, Nikolay V. Khandogin, Evgeny N. Slugin, Roman I. Yurin, Olga O. Lopushanskaya, Kirill D. Badaev

Outcomes after Bronchoplastic Sleeve Resection in Comparison with Pneumonectomy for Non-small Cell Lung Cancer

N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

Цель. Сравнить результаты лечения немелкоклеточного рака лёгкого I-IIIВ/С стадий после бронхопластических резекций и пневмонэктомий.

Материалы и методы. С 08.2006 по 08.2022 были собраны данные о 431 пациенте с первичным немелкоклеточным раком лёгкого I-IIIВ/С стадий, которым в качестве оперативного этапа лечения была выполнена пневмонэктомия или бронхопластическая резекция. В анализ отобраны по 173 пациента в каждую группу. В качестве конечных точек приняты 30-дневная и 90-дневная послеоперационная летальность, безрецидивная и наблюдаемая (общая) выживаемость.

Результаты. При сравнении 30- и 90-дневной смертности статически значимых различий между группами не получено ($p = 0,62$ и $p = 0,388$ соответственно). При бронхопластических резекциях констатирована сопоставимая с пневмонэктомиями частота локального и регионарного рецидива ($p = 1,000$). Одногодичная безрецидивная выживаемость в группе бронхопластических операций составила 76 % против 72 % в группе пневмонэктомий, трехлетняя выживаемость — 59 % и 52 % соответственно, пятилетняя — 57 % и 46 % ($p = 0,066$). Наблюдаемая (общая) выживаемость составила $63,0 \pm 16,84$ (95 % ДИ: 30,0–96,0) мес. в группе бронхопластических резекций против $31 \pm 5,4$ (95 % ДИ: 20,41–41,59) мес. в группе пневмонэктомий ($p = 0,014$; HR = 0,703 [0,529–0,935]), общая 5-летняя выживаемость — 52 % против 38 %, 10-летняя — 29 % против 25 % соответственно.

Заключение. При сравнении таких показателей непосредственных результатов как 30-, 90-дневная послеоперационная смертность, были получены сопоставимые результаты. Безрецидивная выживаемость, в частности локальный контроль, сопоставима в сравниваемых группах. Бронхопластические резекции в долгосрочной перспективе улучшают показатели общей выживаемости в сравнении с пневмонэктомиями при всех стадиях, кроме IIIВ/С.

Ключевые слова: бронхопластическая резекция; локальный контроль; общая выживаемость; безрецидивная выживаемость

Aim. To compare the outcomes of stage I-IIIВ/C non-small cell lung cancer (NSCLC) after bronchoplastic (BP) sleeve resection (BP) and pneumonectomy (PN).

Material and Methods. From August 2006 to August 2022 data on 431 patients with primary NSCLC stage I-IIIВ/C who underwent PN or BP as a surgical treatment were collected. A total of 173 patients were selected for analysis in each group. The endpoints were 30-day and 90-day postoperative mortality, disease-free survival (DFS), and observed (overall) survival (OS).

Results. There were no statistically significant differences between the groups for 30-day and 90-day mortality ($p = 0.62$ and $p = 0.388$, respectively). BP showed similar rates of local and locoregional recurrence to PN ($p = 1,000$). DFS in the BPc group was 76 % versus 72 % in the PN group for one year, 59 % versus 52 % for three years, and 57 % versus 46 % ($p = 0.066$) for five years. OS was 63.0 ± 16.84 (95 % CI: 30.0–96.0) months in BP vs 31 ± 5.4 (95 % CI: 20.41–41.59) months in PN ($p = 0.014$; HR = 0.703 [0.529–0.935]), 5-year OS was 52 % vs 38 %, 10-year survival was 29 % vs 25 %, respectively.

Conclusion. When comparing immediate endpoints such as 30 and 90 day post-operative mortality, comparable results were obtained. DFS, particularly local control, is comparable between two groups. BPs improve long-term OS compared to PN for all stages except IIIВ/C.

Keywords: bronchoplastic resections; overall survival; disease-free survival; local control

Для цитирования: Левченко Е.В., Шабинская В.И., Левченко Н.Е., Михнин А.Е., Мамонтов О.Ю., Ергнян С.М., Хандогин Н.В., Слугин Е.Н., Юрин Р.И., Лопушанская О.О., Бадаев К.Д. Сравнение результатов лечения НМРЛ после бронхопластических резекций и пневмонэктомий. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(2): 316-323.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-316-323

For Citation: Evgeny V. Levchenko, Viktoria I. Shabinskaya, Nikita E. Levchenko, Alexander E. Mikhnin, Oleg Yu. Mamontov, Stepan M. Ergnyan, Nikolay V. Khandogin, Evgeny N. Slugin, Roman I. Yurin, Olga O. Lopushanskaya, Kirill D. Badaev. Outcomes after bronchoplastic sleeve resection in comparison with pneumonectomy for non-small cell lung cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(2): 316-323. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-316-323

✉ Контакты: Шабинская Виктория Игоревна, anilarline@gmail.com

Введение

Пневмонэктомия (ПЭ) является опцией хирургического лечения при первичных центральных образованиях легкого. Ограничения по исходному физическому статусу пациента [1], высокая частота послеоперационных осложнений [2–4] и ухудшение качества жизни в послеоперационном периоде [5] привели к поиску новых подходов, в частности к разработке техники бронхопластических резекций (БР).

В ряде исследований при длительных сроках наблюдения демонстрируется, что после легочных резекций по поводу первичного злокачественного новообразования (ЗНО) легкого смерть от прогрессирования оставалась основной причиной смертности [6], однако ухудшение течения хронических заболеваний у пациентов после пневмонэктомии не всегда позволяет реализовать эффект от проведенного радикального лечения [4, 7].

По мнению ряда исследователей, редукция удаляемого объема сопряжена с повышением риска локорегионарных рецидивов, что используется как аргумент против использования БР [8, 9]. Основным недостатком работ, посвященных сравнению исходов бронхопластических вмешательств и пневмонэктомий, остается сопоставимость сравниваемых групп, в т. ч. по стадии, и малые выборки. По данным последнего системного метаанализа, объединившим результаты 27 исследований, не выявлено статистически значимых различий при оценке частоты местных рецидивов [11]. Целью данного исследования явилось сравнение результатов двух хирургических подходов через сопоставление общей и безрецидивной выживаемости, 30- и 90-дневной смертности, частоты рецидивов и прогрессирования.

Материалы и методы

На базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России было проведено нерандомизированное ретроспективное исследование. В качестве материала использованы данные пациентов, последовательно включенных в исследование, прооперированных в объеме бронхопластической резекции или пневмонэктомии

по поводу первичного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) I-III стадий с 08.2006 по 08.2022 гг. В анализ не включались пациенты, распространение опухоли которых продиктовало бы необходимость резекции бифуркации трахеи, т. к. бронхопластическая лобэктомия в этом случае предположительно не являлась бы альтернативой ПЭ. Также из исследования исключены пациенты, которым проведена операция по поводу рецидива опухоли (завершающие бронхопластические лобэктомии, завершающие пневмонэктомии) и оперированные с паллиативной целью по поводу метастатического поражения легкого. Подтвержденные при плановом гистологическом исследовании типичный или атипичный карциноид, доброкачественное новообразование, а также выполнение краевой или клиновидной резекции бронха также являлись критериями невключения пациентов в анализ. Исключены пациенты, у которых на момент выполнения операции было выявлено конкурирующее онкологическое заболевание, за исключением базальноклеточного рака кожи. При оценке прогностического индекса коморбидности Чарлсона баллы за наличие онкологического заболевания не добавлялись, т. к. этот параметр присущ выбранной когорте в целом. Стадия опухолевого процесса пересмотрена согласно 8 версии TNM (TNM classification 8th edition for lung cancer), установлены как клиническая (cTNM), так и патологическая (pTNM) стадии. В случае выявления более распространенной стадии по N-категории, подтвержденной морфологически после лимфодиссекции, в т. ч. билатеральной, учтена максимальная стадия.

В качестве конечных точек приняты 30-дневная и 90-дневная смертность после операции от любых причин, безрецидивная (DFS- disease free survival) и наблюдаемая (общая) выживаемость (OS-overall survival). Наблюдаемая выживаемость была рассчитана как срок от начала лечения до смерти по любой причине, в т. ч. не связанной с прогрессированием онкологического заболевания. В случае неизвестной даты смерти данные цензурировались по сроку последнего контакта с пациентом. Безрецидивная выживаемость измерялась от начала лечения до появления локального рецидива или прогрессирования, в случае если время прогрессирования

неизвестно, но пациент умер от прогрессирования, датой прогрессирования считалась дата смерти.

Статистическая обработка произведена с помощью SPSS software (v.26.0, IBM Corporation, Los Angeles, CA, USA). Сравнение бинарных переменных производилось с использованием критерия Хи-квадрат с 2-сторонней точной значимостью. С целью нивелирования статистически значимых различий между группами по стадиям, возрасту, полу, гистологическому типу, неоадьювантной терапии и сопутствующим заболеваниям выполнена псевдорандомизация методом PSM (propensity score matching) с допуском соответствия 0,1. Переменные, использованные для сопоставления, — стадии (I, II, IIIВ), возраст, индекс коморбидности Чарлсона. Анализ безрецидивной и общей выживаемости произведен методом построения кривых Каплана – Майера, для сравнения кривых выживаемости использовался log-rank test.

Результаты

Изначально в исследование включен 431 пациент, соотношение бронхопластических резекций к пневмонэктомиям 1:1 (210:221). В группе бронхопластических вмешательств преобладали пациенты старшего возраста с медианой $60,7 \pm 9,0$ лет ($p = 0,021$). По количеству сопутствующих заболеваний, оцененных индексом коморбидности Чарлсона, данная группа также была более отягощена ($p = 0,02$). Пациенты в группе пневмонэктомий изначально были диагностированы в более распространенных стадиях (IIIA, 45,2 % против 36,2 %, $p = 0,063$, и IIIB 32,1 % против 17,6 %, $p = 0,001$). В группе бронхопластических резекций неоадьювантная терапия предшествовала оперативному лечению у 60 (28,6 %) пациентов, в т. ч. восьмерым (3,8 %) проведена индукционная синхронная химиолучевая терапия. Несмотря на то, что число случаев с проведенной неоадьювантной терапией

Таблица 1. Характеристики пациентов в группе бронхопластических операций и пневмонэктомий исходные и после псевдорандомизации
Table 1. Characteristics of patients in BP and PN groups before and after propensity score matching

Параметр	До сопоставления (n = 431)					После псевдорандомизации (n = 346)				
	БП (n=210)		ПЭ (n=221)		p-value	БП (n = 173)		ПЭ (n = 173)		p-value
	абс	%	абс	%		абс	%	абс	%	
Возраст										
до 60 лет	85	40,5	118	53,4	0,009*	75	43,4	92	53,2	0,085
старше 60 лет	125	59,5	103	46,6		98	56,6	81	43,4	
пол										
мужской	191	91,0	184	83,3	0,021*	156	90,2	151	87,3	0,497
женский	19	9,0	37	16,7		17	9,8	22	12,7	
Индекс коморбидности Чарлсона										
3 <=	125	59,9	156	70,6	0,02*	114	65,9	119	68,8	0,647
> 3	85	40,5	65	29,4		59	34,1	54	31,2	
Стадия										
I	35	16,7	8	3,6	<0,001*	15	8,7	8	4,6	0,194
II	62	29,5	41	18,6	0,009*	45	26,0	39	22,5	0,531
IIIA	76	36,2	100	45,2	0,063	76	43,9	81	46,8	0,666
IIIB/C	37	17,6	71	32,1	0,001*	37	21,4	45	26,0	0,376
Гистологический тип										
плоскоклеточный рак	141	67,1	147	66,5	0,919	108	62,4	118	68,2	0,309
аденокарцинома	46	21,9	57	25,8	0,367	43	24,9	42	24,3	1
иные виды	23	11,0	17	7,7	0,251	22	12,7	13	7,5	0,153
Неоадьювантная терапия										
НАХТ	60	28,6	80	36,2	0,100	60	34,7	53	30,6	0,492
НАХЛТ	8	3,8	16	7,2	0,143	8	4,6	11	6,4	0,638

НАХТ — неоадьювантная химиотерапия; НАХЛТ — неоадьювантная химиолучевая терапия; БП — бронхопластическая резекция; ПЭ — пневмонэктомия; НАСТ — neoadjuvant chemotherapy; NACRT — neoadjuvant chemoradiotherapy; BP — bronchoplastic sleeve resection (bronchoplasty); PN — pneumonectomy

преобладало в группе пневмонэктомий — 80 (36,2 %) против 60 (28,63 %), статически значимых различий по данному показателю получено не было ($p = 0,100$). Гистологические типы опухолей в группах были распределены относительно равномерно. В ходе наблюдения утрачена связь с 91 пациентом до возможного прогрессирования (21,1 %): 27 — в группе пациентов, которым выполнена БП (12,8 %), 64 — в группе пневмонэктомий (28,96 %).

В результате псевдорандомизации методом PSM (propensity score matching) пациенты разделены на две группы по 173 случая в каждой. По показателям стадий, возрасту, индексу коморбидности Чарлсона, полу выполнено сравнение групп, статистически значимых различий не выявлено. Характеристики представлены в табл. 1.

В сопоставленных группах «снижение стадии» после проведенного неoadьювантного лечения наблюдалось у 17 пациентов (15,0 %), в т. ч. зафиксировано 5 случаев полного патоморфологического ответа (ypT0N0); частичный ответ подтвержден у 8 больных в группе БП реконструктивных операций (13,3 %) и у 4 — в группе пневмонэктомий (7,5 %).

В ходе планового гистологического исследования у 2 больных в группе БП и у 4 в группе после пневмонэктомий за счет латентного микрометастазирования установлена ПС стадия. Ввиду малочисленности данной группы результаты были объединены со стадией ПШВ из-за схожего прогноза.

В группе бронхопластических резекций в результате возникших послеоперационных осложнений в течение 30 дней зарегистрировано 7 летальных исходов (4,0 %), и 9 (5 %) — в течение 90 дней. В группе пневмонэктомий в течение первых 30 дней от послеоперационных осложнений зафиксировано 10 смертей (5,7 %) и 14 (8,1 %) — в течение 90 дней, в т. ч. у 3 пациентов из-за прогрессирования в течение первых 3 мес. после операции. Таким образом, отмечается тенденция к увеличению количества смер-

тей в группе пневмонэктомий, но тем не менее статически значимых различий между группами выявлено не было ($p = 0,62$ и $p = 0,388$ соответственно).

Пациенты обследованы согласно стандартному графику наблюдения (до 1 года каждые 3 мес., с 2 до 5 лет — каждые 6 мес., после 5 лет — ежегодно) или при появлении специфических симптомов. Медиана наблюдения группы пневмонэктомий составила 26 [11–62] мес., группы БП — 26 [13–54] мес. Медиана времени наступления локального рецидива — 13 мес. [9–23 мес.], наиболее поздний рецидив отмечен через 47 мес. от начала наблюдения.

Локальный рецидив был отмечен у 9 пациентов (5,2 %) из группы БП, у 8 (4,6 %) в группе ПЭ ($p = 1,000$). Регионарный рецидив, расцениваемый как поражение в пределах ипсилатерального гемиторакса, между группами статически не различался ($p = 1,000$): 11 (6,4 %) в группе ПЭ и 12 (6,9 %) в группе БП. Отдаленное метастазирование за время наблюдения отмечено у 69 больных в группе ПЭ (39,9 %) и у 52 пациентов (30,1 %) в группе БП, $p = 0,071$. Первичная потеря только локального контроля наблюдалась у 13 пациентов (7,5 %) в группе БП и у 9 пациентов (5,2 %) после ПЭ ($p = 0,667$), одновременно локального и дистанционного — у 10 пациентов после ПЭ и 9 пациентов после БП резекций ($p = 1,000$). В группе пневмонэктомий отдаленные метастазы выявлены у 18 (10,4 %) больных в костях и у 22 пациентов (12,7 %) в других локализациях (поджелудочная железа, мягкие ткани, молочная железа и др.). У 14 (8,1 %) больных выявлено поражение контрлатерального легкого, у 8 (4,6 %) — надпочечников, у 7 (4,0 %) — головного мозга, у 6 (3,5 %) — печени, у 4 пациентов (2,3 %) — метастатическое поражение плевры. В группе после БП вмешательств поражение костей зарегистрировано в 15 случаях (8,7 %), контрлатерального легкого — у 12 (6,9 %), головного мозга — у 12 (6,9 %), надпочечников и печени — по 3 случая (1,7 %), плевры —

Таблица 2. Медиана безрецидивной выживаемости у пациентов с НМРЛ с I-ПШВ/С
Table 2. Median DFS in patients with I-ПШВ/С NSCLC

Показатель	n(БП)/n (ПЭ)	Тип оперативного вмешательства				p-value
		БП		ПЭ		
		М ± SD	95 % ДИ	М ± SD	95 % ДИ	
все пациенты	173/173	NE		40		0,066
I стадия	15/8	NE		NE		0,115
II стадия	45/39	NE		NE		0,079
ША стадия	76/81	31 ± 9,4	12,6–49,3	28 ± 12,8	3,0–53,02	0,061
ПШВ/С стадия	37/45	13 ± 5,3	2,6–23,4	18 ± 5,9	6,4–29,6	0,113

БП — бронхопластическая резекция; ПЭ — пневмонэктомия; BR — bronchial sleeve resection; PN — pneumonectomy

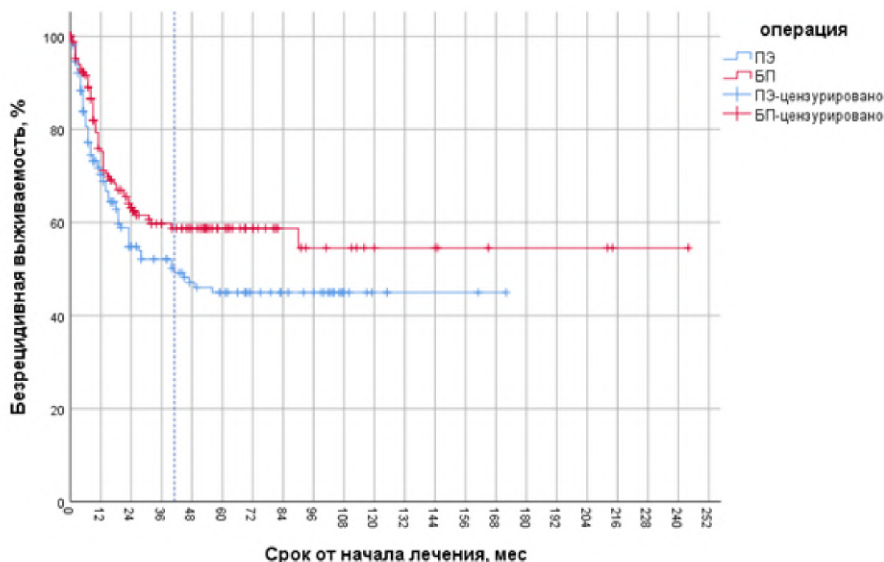


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость пациентов с НМРЛ I-IIIb/C стадий после БП и пневмонэктомии. Красная линия — кривая безрецидивной выживаемости у больных с НМРЛ после бронхопластической резекции, синяя линия — кривая безрецидивной выживаемости у больных с НМРЛ после пневмонэктомии

Fig. 1. DFS in patients with NSCLC stage I-IIIb/C after BP and PN. Red line — DFS after BP, blue line — DFS after PN

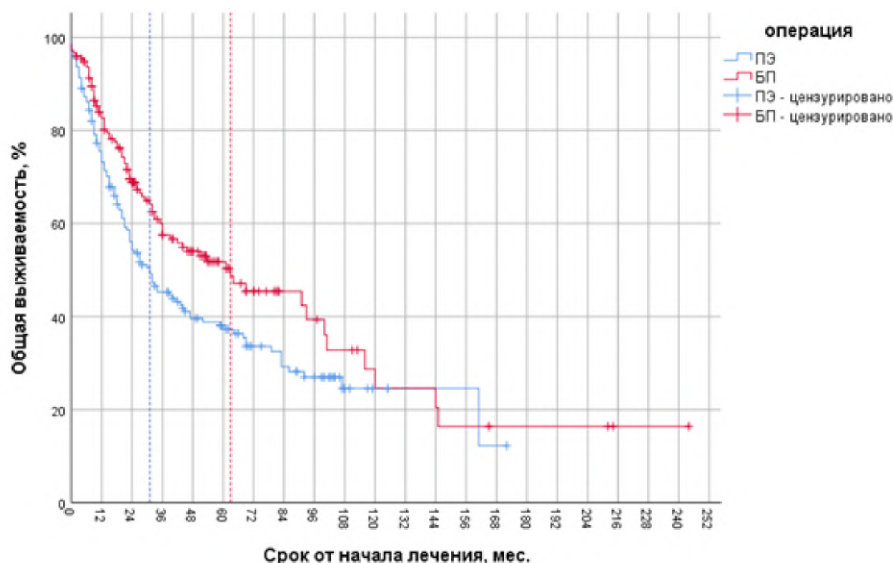


Рис. 2. Кривые общей выживаемости у пациентов I-IIIb/C стадий. Красная линия — кривая наблюдаемой выживаемости у больных с НМРЛ после бронхопластической резекции, синяя линия — кривая наблюдаемой выживаемости у больных с НМРЛ после пневмонэктомии

Fig. 2. OS curves in stage I-IIIb/C patients. Red line — OS after BP, blue line — OS after PN

3 (1,7 %) и других локализациях — у 11 (6,4 %) пациентов. Поражение оставшейся доли/долей выявлено у 5 пациентов (2,9 %) с БП резекцией. Статистически значимых различий между группами по частоте поражения определенных локализаций отдаленного прогрессирования не выявлено.

В соответствии с проведенным анализом выживаемости, медиана безрецидивной выживаемости в группе пневмонэктомий, соответствующая предполагаемому сроку наступления локального/регионарного рецидива или отдаленного метастазирования не менее чем у 50 % пациентов, составила 40,0 мес. Средний срок наступления

прогрессирования составил $85,6 \pm 6,9$ (95 % ДИ: 72,2–99,1 мес.). В группе БП реконструктивных операций медиана безрецидивной выживаемости не была достигнута. Статически значимых различий между группами по безрецидивной выживаемости, оцененной с помощью лог-ранк критерия, не получено ($p = 0,066$). Данные представлены в табл. 2. Кривые безрецидивной выживаемости представлен на рис. 1.

Одногодичная безрецидивная выживаемость в группе бронхопластических операций составила 76 % против 72 % в группе пневмонэктомий, трехлетняя выживаемость — 59 % и 52 % соответственно, пятилетняя — 57 % и 46 %.

Таблица 3. Общая выживаемость пациентов с НМРЛ I-IIIВ/С стадиями
Table 3. OS of patients with NSCLC stages I-IIIВ/С

Показатель	n(БП)/n (ПЭ)	Тип оперативного вмешательства				p-value
		БП		ПЭ		
		М ± SD	95 % ДИ	М ± SD	95 % ДИ	
все пациенты	173/173	63 ± 16,8	30,0–96,0	31 ± 5,4	20,4–41,6	0,014
I стадия	15/8	144 ± 25,6	93,8–194,2	107 ± 18,2	71,4–142,6	0,024
II стадия	45/39	120 ± 33,3	54,8–185,2	64 ± 16,8	31,0–96,9	0,019
IIIА стадия	76/81	44 ± 13,2	18,1–69,9	23 ± 4,3	14,6–31,4	0,014
IIIВ/С стадия	37/45	17 ± 9,9	0–36,4	21 ± 2,2	16,6–25,4	0,046

В соответствии с проведенным анализом выживаемости, медиана срока дожития в группе бронхопластических операций, соответствующая предполагаемому сроку наступления смертельного исхода от любой причины не менее, чем у 50 % пациентов, составила 63,0 ± 16,84 мес. (95 % ДИ: 30,0–96,0 мес.) со средним сроком наступления смерти — 87,74 ± 10,4 мес. (95 % ДИ: 67,4–108,06 мес.). В группе пневмонэктомий медиана срока дожития достигла 31 ± 5,4 мес. (95 % ДИ: 20,41–41,59 мес.) со средним сроком наступления смерти 63,18 ± 5,5 мес. (95 % ДИ: 52,45–73,9 мес.). Данные по всей когорте и отдельно по стадиям представлены в табл. 3, на рис. 2 отражены кривые общей выживаемости.

Бронхопластические операции ассоциировались с лучшей общей выживаемостью по сравнению с пневмонэктомиями. При анализе отдаленных результатов общая одногодичная выживаемость после бронхопластических операций составила 84 %, после пневмонэктомий — 75 %, 3-летняя — 60 % и 45 % соответственно, 5-летняя общая выживаемость — 52 % и 38 %, 10-летняя — 29 % в группе БП и 25 % в группе пневмонэктомий. Получены статически значимые различия $p = 0,014$ со снижением шансов неблагоприятного исхода в 1,42 раз ($HR = 0,703 [0,529–0,935]$) в пользу бронхопластических вмешательств.

Обсуждение

В нашем исследовании, включившем данные пациентов с НМРЛ I-IIIВ/С стадий, которым в качестве хирургического этапа лечения выполнили бронхопластическую резекцию или пневмонэктомию, были получены сопоставимые результаты показателей 30- и 90-дневной послеоперационной летальности и безрецидивной выживаемости. Также выявлено, что бронхопластические резекции в долгосрочной перспективе улучшают показатели общей выживаемости, в сравнении с пневмонэктомиями при всех стадиях, кроме IIIВ/С.

В некоторых работах авторам удалось получить статически значимые различия при сравнении кривых безрецидивной выживаемости в пользу сохраняющих паренхиму операций [12]. Однако, на наш взгляд, радикальность пневмонэктомии не может быть подставлена под сомнение из-за максимально возможного удаляемого объема. Вероятно, что данное расхождение обусловлено не учитываемыми различиями по количеству пораженных станций в рамках одной градации N [15, 16] и анатомически более близко расположенными к средостению опухолевыми массами, не позволяющими выполнить бронхопластическую резекцию.

Полученные различия в общей выживаемости в пользу бронхопластических резекций при сопоставимой безрецидивной выживаемости могут быть объяснены меньшей степенью вероятности развития декомпенсации хронических сердечно-легочных заболеваний. Поэтому, на наш взгляд, показания к выполнению БП операций должны быть расширены до максимально возможных с онкологической точки с целью сохранить функциональные резервы не только в краткосрочной [14], но и долгосрочной перспективе [11, 13].

Ценность данного исследования ограничена его ретроспективным характером, в частности нарушением сроков прохождения контрольных обследований некоторыми пациентами. В связи с широкой географией проживания пациентов, связь с частью из них была утрачена на разных этапах наблюдения, что в т. ч. обуславливает невозможность выяснить причину смерти пациента и соответственно достоверно считать опухоль-специфическую выживаемость. Тем не менее наблюдения, касающиеся общей выживаемости лишены этих недостатков и выигрыш в выживаемости в группе БП можно считать достоверным.

Выводы

При сравнении 30-, 90-дневной послеоперационной летальности, частоты локо-региональ-

ного рецидивирования и бессобытийной выживаемости статически значимых различий между группами после бронхопластических резекций и пневмонэктомий не получено. В долгосрочной перспективе бронхопластические резекции, в сравнении с пневмонэктомиями, улучшают показатели общей выживаемости при всех стадиях, кроме IIIВ/С.

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. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, протокол № 120 от 07.12.2022. 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 protocol was approved by the biomedical ethics committee of NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia. Protocol № 120 dated 07.12.2022. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

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

Authors' contributions

All authors 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.

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

- Jiang G., Zhang L., Zhu Y., et al. Clinical consensus on preoperative pulmonary function assessment in patients undergoing pulmonary resection (first edition). *Current Challenges in Thoracic Surgery*. 2019; 1: 7-7.-DOI: <https://doi.org/10.21037/ccts.2019.06.01>.
- Ma Z., Dong A., Fan J., Cheng H. Does sleeve lobectomy concomitant with or without pulmonary artery reconstruction (double sleeve) have favorable results for non-small cell lung cancer compared with pneumonectomy? A meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007; 32(1): 20-8.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.03.018>.
- Gómez-Caro A., Garcia S., Reguart N., et al. Determining the appropriate sleeve lobectomy versus pneumonectomy ratio in central non-small cell lung cancer patients: an audit of an aggressive policy of pneumonectomy avoidance. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011; 39(3): 352-9.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.07.002>.
- Jones G.D., Caso R., Tan K.S., et al. Propensity-matched analysis demonstrates long-term risk of respiratory and cardiac mortality after pneumonectomy compared with lobectomy for lung cancer. *Ann Surg*. 2022; 275(4): 793-799.-DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004065>.
- Sato T., Teramukai S., Kondo H., et al. Impact and predictors of acute exacerbation of interstitial lung diseases after pulmonary resection for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 147(5): 1604-1611.e3.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.09.050>.
- Bugge A.S., Lund M.B., Valberg M., et al. Cause-specific death after surgical resection for early-stage non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018; 53(1): 221-227.-DOI: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx274>.
- Yun J., Choi Y.S., Hong T.H., et al. Nononcologic mortality after pneumonectomy compared to lobectomy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2022; 34(3): 1122-1131.-DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2021.07.014>.
- Lausberg H.F., Graeter T.P., Tscholl D., et al. Bronchovascular versus bronchial sleeve resection for central lung tumors. *Ann Thorac Surg*. 2005; 79(4): 1147-52.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.09.009>.
- Kim Y.T., Kang C.H., Sung S.W., Kim J.H. Local control of disease related to lymph node involvement in non-small cell lung cancer after sleeve lobectomy compared with pneumonectomy. *Ann Thorac Surg*. 2005; 79(4): 1153-61.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.09.011>.
- D'Andrilli A., Ciccone A.M., Ibrahim M., et al. M07-02: Pneumonectomy versus sleeve resection. *J Thorac Oncol*. 2007; 2(8): S170-1.-DOI: <https://doi.org/10.1097/01.JTO.0000282947.98027.55>.
- Li Z., Chen W., Xia M., et al. Sleeve lobectomy compared with pneumonectomy for operable centrally located non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res*. 2019; 8(6): 775-86.-DOI: <https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.10.11>.
- Chen J., Soultanis K.M., Sun F., et al. Outcomes of sleeve lobectomy versus pneumonectomy: A propensity score-matched study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021; 162(6): 1619-1628.e4.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.08.027>.
- Riquet M., Mordant P., Pricopi C., et al. A review of 250 ten-year survivors after pneumonectomy for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014; 45(5): 876-81.-DOI: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt494>.
- Bölükbas S., Eberlein M.H., Schirren J. Pneumonectomy vs. sleeve resection for non-small cell lung carcinoma in the elderly: analysis of short-term and long-term results. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 59(3): 142-7.-DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1250426>.

15. Pfannschmidt J., Kollmeier J. Ergebnisse der N1- und N2-Chirurgie beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom [Results of N1 and N2 surgery in non-small cell lung cancer (In German)]. *Chirurg.* 2019; 90(12): 974-981.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00104-019-01029-1>.
16. Chen W., Zhang C., Wang G., et al. Feasibility of nodal classification for non-small cell lung cancer by merging current N categories with the number of involved lymph node stations. *Thorac Cancer.* 2019; 10(7): 1533-1543.-DOI: <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13094>.

Поступила в редакцию / Received / 16.10.2023

Прошла рецензирование / Reviewed / 17.10.2023

Принята к печати / Accepted for publication / 19.10.2023

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Евгений Владимирович Левченко / Evgeny V. Levchenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3837-2515>; SPIN-code: 49494FF.

Виктория Игоревна Шабинская / Viktoria I. Shabinskaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3226-429X>; SPIN-code: 7107-7458.

Никита Евгеньевич Левченко / Nikita E. Levchenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7744-8135>; SPIN-code: 6910-4776.

Александр Евгеньевич Михнин / Alexander E. Mikhnin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8761-4467>; SPIN-code: 8979-4035.

Олег Юрьевич Мамонтов / Oleg Yu. Mamontov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9051-2637>; SPIN-code: 1088-9224.

Степан Мкртычевич Ергнян / Stepan M. Ergnyan / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9596-4835>; SPIN-code: 2505-1777.

Николай Владимирович Хандогин / Nikolay V. Khandogin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6046-549X>; SPIN-code: 1519-1372.

Евгений Николаевич Слугин / Evgeny N. Slugin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8382-3333>; SPIN-code: 9114-3335.

Роман Иванович Юрин / Roman I. Yurin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4303-8132>; SPIN-code: 2097-7577.

Ольга Олеговна Лопушанская / Olga O. Lopushanskaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4465-3874>; SPIN-code: 6720-7764.

Кирилл Дмитриевич Бадаев / Kirill D. Badaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4671-4450>; SPIN-code: 9082-5115.





© К.К. Лактионов^{1,2}, Е.В. Реутова¹, И.А. Демидова³, Ф.В. Моисеенко^{4,5,6},
А.Е. Горохов¹, А.А. Барин³, Е.О. Степанова⁴

Возможности жидкостной биопсии в определении механизмов резистентности к осимертинибу

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

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», Московская область, городской округ Красногорск, пос. Истра, Российская Федерация

⁴Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Konstantin K. Laktionov^{1,2}, Elena V. Reutova¹, Irina A. Demidova³, Fedor V. Moiseenko^{4,5,6},
Arthur E. Gorokhov¹, Alexey A. Barinov³, Ekaterina O. Stepanova⁴

Possibilities of Liquid Biopsy in Determining the Mechanisms of Resistance to Osimertinib

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, the Russian Federation

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, the Russian Federation

³SBHI Moscow City Oncology Hospital 62 of the Moscow Department of Healthcare, Moscow, the Russian Federation

⁴St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), St. Petersburg, the Russian Federation

⁵N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

⁶I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Цель. Выявление механизмов резистентности к осимертинибу в циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК).

Материалы и методы. В рамках исследования Trust (многоцентровое неинтервенционное ретро- и проспективное исследование безопасности и эффективности применения осимертиниба в рамках Программы раннего доступа (EAP) и реальной клинической практики у пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ, прогрессирующим в течение или после терапии ингибитором I-II тирозинкиназы EGFR, с подтвержденной положительной мутацией T790M в гене EGFR) исследовались образцы плазмы пациентов с прогрессированием заболевания на осимертинибе. Для проведения молекулярно-генетического тестирования использована адаптированная методика комплексного геномного профилирования для цоДНК.

Результаты. Всего в исследование было включено 62 пациента EGFR-позитивным немелкоклеточным раком легкого после прогрессирования на осимертинибе. Только 35 образцов оказались пригодными для тестирования. В 40 % случаев были выявлены генетические нарушения, предопределившие развитие приобретенной резистентности к

Aim. To identify the mechanisms of resistance to osimertinib in circulating-tumor DNA (ctDNA).

Materials and Methods. An adapted method of complex genomic profiling for ctDNA was used to conduct molecular genetic testing. The Trust study (a multicenter non-interventional retro- and prospective study of safety and efficacy of the Osimertinib administration in frames of Early Access Program (EAP) and real clinical practice in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer that progressed during or after therapy with an EGFR tyrosine kinase I-II inhibitor, with confirmed T790M positive mutation in EGFR gene) examined plasma samples from patients with disease progression on osimertinib. Molecular genetic testing was performed using an adapted comprehensive genomic profiling method for ctDNA.

Results. A total of 62 patients with EGFR-positive non-small cell lung cancer after progression on osimertinib were included in the study. Only 35 samples were found to be suitable for testing. In 40 % of cases, genetic disorders were identified that predetermined the development of acquired resistance to osimertinib. EGFR-independent mechanisms prevailed – rear-

осимертинибу. Преобладали EGFR-независимые механизмы — перестройки в гене RET (17,1 %) и амплификация MET (11,4 %). EGFR-зависимые механизмы в виде третичной мутации C797S зарегистрированы у 8,5 % пациентов. Сочетание двух и более генетических нарушений выявлено у 22,8 % больных.

Выводы. Полученная информация может быть использована при определении лечебной тактики у пациентов после прогрессирования на осимертинибе.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого; мутация EGFR2; резистентность; жидкостная биопсия; осимертиниб; молекулярно-генетическое исследование

Для цитирования: Лактионов К.К., Реутова Е.В., Демидова И.А., Моисеенко Ф.В., Горохов А.Е., Баринов А.А., Степанова Е.О. Возможности жидкостной биопсии в определении механизмов резистентности к осимертинибу. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(2): 324-329. -DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-324-329

✉ Контакты: Реутова Елена Валерьевна, reutova.ev@bk.ru

Введение

Повторное молекулярно-генетическое тестирование является одним из основных этапов уточняющей диагностики для определения лечебной тактики у пациентов немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с активирующими мутациями в рецепторе эпидермального фактора роста (EGFR) после прогрессирования на таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) первого и второго поколений. Доминантный механизм приобретенной резистентности заключается в появлении вторичной мутации T790M в 20 экзоне гена EGFR, и в случае ее обнаружения осимертиниб является оптимальным выбором в качестве второй линии таргетной терапии. Сегодня все больше пациентов получают осимертиниб в первой линии, а также в качестве адъювантной терапии. Знание механизмов резистентности к осимертинибу позволит выбрать оптимальную тактику дальнейшего ведения пациента. К сожалению, по объективным причинам мы не всегда можем выполнить ребиопсию опухоли при прогрессировании заболевания. Жидкостная биопсия, основанная на изучении циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК), выделенной из биологических жидкостей, является альтернативой тканевой биопсии. Процедура забора крови безопасна, может выполняться многократно. Кроме того, жидкостная биопсия дает более полное представление о генетическом «портрете» опухоли, нивелируя различия, связанные с ее возможной гетерогенностью. Однако следует помнить, что чувствительность этого метода составляет около 75 % [1]. Важной вехой в совершенствовании молекулярной диагностики НМРЛ стала разработка метода высокопроизводительного секвенирования, модифицированного для цоДНК, он характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью [2]. Однако есть определенные сложности, свя-

занные со стандартизацией процесса выделения нуклеиновых кислот, техническими ограничениями, зависимыми от методики исследования.

Conclusion. The information obtained can be used to determine therapeutic tactics in patients after progression on osimertinib.

Keywords: non-small cell lung cancer; EGFR mutation; resistance; liquid biopsy; osimertinib; molecular genetic study

For Citation: Konstantin K. Laktionov, Elena V. Reutova, Irina A. Demidova, Fedor V. Moiseenko, Arthur E. Gorokhov, Alexey A. Barinov, Ekaterina O. Stepanova. Possibilities of liquid biopsy in determining the mechanisms of resistance to osimertinib. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(2): 324-329. (In Rus). -DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-324-329

занные со стандартизацией процесса выделения нуклеиновых кислот, техническими ограничениями, зависимыми от методики исследования.

Анализ цоДНК с помощью высокопроизводительного секвенирования был применен в клинических исследованиях, оценивающих эффективность осимертиниба в первой и второй линиях терапии у EGFR-позитивных пациентов, — AURA3 и FLAURA [3, 4]. Цель настоящего исследования — выявление механизмов резистентности к осимертинибу с помощью метода высокопроизводительного секвенирования цоДНК.

Материалы и методы

В рамках исследования Trust (многоцентровое неинтервенционное ретро- и проспективное исследование безопасности и эффективности применения осимертиниба в рамках Программы раннего доступа (EAR) и реальной клинической практики у пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ, прогрессировавшим в течение или после терапии ингибитором I-II тирозинкиназы EGFR, с подтвержденной положительной мутацией T790M в гене EGFR) исследовались образцы плазмы пациентов с прогрессированием заболевания на осимертинибе.

Для реализации поставленной цели было проведено молекулярно-генетическое тестирование цоДНК, выделенной из образцов периферической крови на момент прогрессии.

Характеристика пациентов. В исследование было включено 62 пациента: 8 мужчин (12,9 %) и 54 женщины (87,1 %). У всех больных до начала таргетной терапии были выявлены активирующие мутации в гене EGFR.

Осимертиниб в первой линии таргетной терапии получили 18 больных, медиана длительности которой составила 18 мес. (от 7 до 48 мес.). Восемью пациентам препарат был

назначен сразу после постановки диагноза, 10 — после одной линии химио- или химиоиммунотерапии (паклитаксел + карбоплатин — 4 пациента, паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб + атезолизумаб — 3 пациента, пеметрексед + карбоплатин + бевацизумаб — 3 пациента).

44 больным осимертинибу был назначен после прогрессирования на ИТК 1–2 поколений, у 33 из них была мутация резистентности Т790М. В первую линию 25 человек (76 %) получили гефитиниб (средняя длительность терапии была 10 мес.), 8 человек (24 %) принимали афатиниб (средняя длительность терапии — 11 мес.).

После регистрации клинико-рентгенологического прогрессирования на фоне приема осимертиниба всем больным выполнен забор крови для дальнейшего молекулярно-генетического тестирования цоДНК.

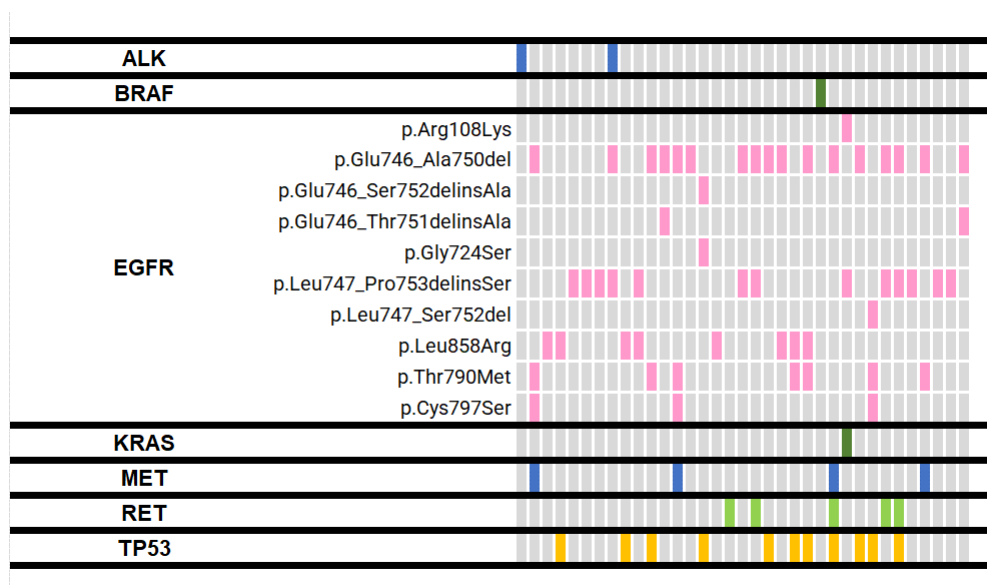
Алгоритм забора и обработки венозной крови для криобанка плазмы. Забор 10 мл венозной крови проводился в стандартные пробирки с консервантом на основе ЭДТА. После забора плазма отделялась методом центрифугирования согласно стандартным методикам. Полученная плазма переносилась в криопробирки и помещалась на хранение в морозильную камеру при температуре $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ [5]. Выделение цоДНК из замороженных образцов плазмы объемом 4 мл проводилось с использованием набора Roche AVENIO cfDNA в соответствии с протоколом производителя. Далее выполнялось приготовление парно-концевых библиотек методом обогащательной гибридизации, состоящее из этапов лигирования с универсальными адаптерами, наработка продукта лигирования ПЦР и очистка на магнитных шариках, ночная гибридизация с зондами для обогащения соответствующей па-

нели AVENIO ctDNA Targeted Panel (81 kb, 17 генов) и постгибридизационной очистки. Секвенирование проводилось на приборе Nextseq 550 Illumina по протоколу HighOutput 2*151 циклов с целевым количеством прочтений 40М на образец. Анализ данных проводился с использованием ПО AvenioOncologyAnalysis Software v2.0. Из 62 образцов результат исследования оказался валидным в 35 случаях.

Результаты

У 14 (40 %) пациентов были выявлены генетические нарушения, которые определили приобретенную резистентность к осимертинибу. EGFR-зависимый механизм в виде третичной мутации С797S обнаружен у 3 больных (8,5 %), мутация Т790М была обнаружена в 7 случаях (20 %), но мы не рассматривали ее наличие как возможный механизм резистентности к осимертинибу. Обращает на себя внимание обнаружение редкого варианта в гене *EGFR*: c.2170G>A (p.Gly724Ser) (NM_005228.5), расположенного в Р-связывающей петле внутриклеточного домена белка. Он может быть расценен как вариант неясного клинического значения, однако доклинические исследования показывают, что мутации в области Р-петли вызывают существенные изменения в подвижности структур протеина и ассоциируются с нарушениями связывания молекул ингибиторов [6].

Еще один редкий вариант во внеклеточном домене *EGFR*: c.323G>A (p.Arg108Lys) (NM_005228.5) интересен тем, что он является, безусловно, онкогенным, но в целом нехарактерным для НМРЛ. Этот вариант часто обнаруживается при глиобластоме и приводит к ли-



Генетические нарушения, выявленные при NGS опухолевой ДНК в плазме у EGFR-позитивных пациентов после прогрессирования на осимертинибе
Genetic disorders detected by NGS of tumour DNA in plasma from EGFR-positive patients after progression on osimertinib

ганд-независимой активации рецептора и может ассоциироваться с увеличением дозы гена. Публикации, сообщающие об обнаружении данного варианта в образцах аденокарциномы с активирующими мутациями тирозинкиназного домена, неоднозначно трактуют его значение, однако в последнем исследовании Solomon и соавт. указывается на его ассоциацию с резистентностью к ингибиторам ИТК [7].

Чаще регистрировались EGFR-независимые механизмы резистентности — перестройки в гене *RET* у 6 больных (17,1 %), амплификации гена *MET* у 4 (11,4 %), перестройки в гене *ALK* у 2х (5,7 %), мутации в генах *BRAF* и *KRAS* — по одному пациенту.

Возможности ДНК-панели не позволяют определить всех партнеров, могут быть идентифицированы лишь самые частые из них, т. к. работа с ограниченным количеством циркулирующей опухолевой ДНК не предусматривает использование слишком «тяжелых» панелей. В половине случаев устанавливался сам факт наличия перестройки с помощью изучения дисбаланса экзонной экспрессии.

На рисунке представлены все выявленные в ходе исследования генетические нарушения. В части рисунка, относящегося к мутациям гена EGFR приведены варианты, относящиеся как к первичным мутациям чувствительности к ИТК, так и мутации развившейся резистентности.

Более одного механизма приобретенной резистентности было обнаружено у 8 (22,8 %) пациентов. Амплификация *MET* совместно с *EGFR* C797S и T790M выявлена у двух пациентов, еще в одном случае — в сочетании только с T790M. В одном образце амплификация *MET* обнаружена в комбинации с перестройкой *RET* и мутацией TP53. Инактивирующие мутации в гене TP53 были верифицированы у 11 пациентов (31,4 %). Предполагается, что ко-мутация в гене TP53 у EGFR-позитивных больных НМРЛ при первичной диагностике может быть фактором, коррелирующим с низкой эффективностью терапии ИТК [8].

Обсуждение

В целом спектр выявленных генетических нарушений в нашем исследовании соответствовал данным, полученным в ходе ранее опубликованных исследований [9–11]. Первичная активирующая мутация в гене EGFR сохранялась у 32 больных (91,4 %). У 3 (8,5 %) пациентов выявлен EGFR-зависимый механизм резистентности к ингибиторам 3 поколения — третичная мутация в 20 экзоне гена EGFR C797S. При этом мутация резистентности к ИТК 1–2 поколения T790M сохранялась

у 7 больных из 33, у которых данная мутация стала причиной назначения осимертиниба (20 %). Кроме того, были обнаружены два редких варианта мутации в гене EGFR, возможно ассоциирующиеся с развитием резистентности к ИТК.

EGFR-независимые механизмы включали в себя перестройки в гене *RET*, амплификацию *MET*, транслокации в гене *ALK*, мутации в генах *BRAF* и *KRAS*.

К сожалению, мы не имели данных о первичной генетической структуре опухоли у этих пациентов. Не было разграничения пациентов в зависимости от того, в какой линии был назначен осимертиниб. Это обстоятельство затрудняет интерпретацию полученных данных.

Тем не менее полученный опыт позволяет определить дальнейшие направления оптимизации дизайна и методики исследования.

Важный вывод, который мы сделали по результатам нашей работы — это необходимость строгого соблюдения предписанных правил на всех этапах, начиная с забора и подготовки материала, соответствие условий его хранения до проведения генетического анализа. Из 62 образцов пригодными для анализа оказалось только 35. Забор и первичная обработка периферической крови должны быть направлены на минимизацию избыточной примеси ДНК из нормальных клеток (лейкоцитов) и предотвращение разрушения ДНК естественными ДНКазам. Поэтому при взятии образца крови в пробирку с обычными антикоагулянтами и невозможности сразу передать его в лабораторию, образец должен быть максимально быстро (желательно, в течение часа) подвергнут центрифугированию, плазма должна быть отобрана и заморожена в низкотемпературном холодильнике (-80 °C). Такой подход позволяет предотвратить лизис лейкоцитов, который приводит к выбросу нормальной ДНК и резкому снижению концентраций истинной цоДНК.

Следующим проблемным этапом является выбор оптимальной методики изоляции цоДНК из плазмы. Использование широкого спектра существующих методов приводит к существенным вариациям в концентрации выделенной ДНК. Достаточно сказать, что по результатам исследования Европейской сети контроля качества молекулярно-биологических анализов (EMQN — European Molecular Quality control Network), проведенному с участием 56 лабораторий в разных странах, количество полученной из одинаковых образцов цоДНК отличалось в 100 раз [12]. В настоящее время над выбором наиболее оптимального метода изоляции цоДНК и его стандартизацией работает специально созданный Европейский консорциум.

Непростым является и подбор непосредственного метода анализа цоДНК. Внедрение методики высокопроизводительного секвенирования цоДНК в отличие от определения единичных генетических нарушений открывает широкие возможности для разработки обоснованных эффективных алгоритмов терапии EGFR-позитивных пациентов. Однако несмотря на значительное количество разработанных подходов к секвенированию, использующих разный набор генов, различные методики приготовления библиотек, адаптацию к разнообразным платформам, кросс-валидация и стандартизация исследований остается серьезной проблемой. Учитывая низкую концентрацию цоДНК в большинстве образцов плазмы пациентов, крайне важной является правильная биоинформатическая обработка полученных данных, позволяющая получить наиболее достоверную информацию об обнаруженных вариантах. Нами был использован валидированный подход, основанный на технологии Avenio (Roche), используемый в методологии FoundationOne Dx. Возможно, что строгие требования к фильтрации вариантов, отсечению «шума» и возможных герминальных мутаций также стали причиной отбраковки значительного количества образцов [13].

В заключении хотелось бы отметить, что имплементация в ежедневную практику исследований цоДНК для детекции возможных механизмов резистентности к терапии методом высокопроизводительного секвенирования представляется нам не только потенциально возможной, но и крайне необходимой.

Конфликты интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no actual or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина, протокол от 27.01.2020. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was performed in accordance with the WMA Declaration of Helsinki as revised in 2013. The study was approved by the ethics committee of the Blokhin National Medical Research Center of Oncology Protocol dated 27.01.2020. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Источник финансирования

Работа выполнена без привлечения финансирования.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Лактионов К.К. — разработка дизайна исследования, идея публикации, оценка результатов молекулярно-генетического исследования, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных, научное редактирование;

Реутова Е.В. — сбор материала исследования, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование, оформление библиографии;

Демидова И.А. — проведение молекулярно-генетического исследования, анализ и интерпретация данных;

Моисеенко Ф.В. — сбор данных и анализ и интерпретация данных;

Горохов А.Е., Степанова Е.О. — сбор данных;

Баринов А.А. — проведение молекулярно-генетического исследования.

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

Authors' contributions

Authors declare that their authorship meets ICMJE criteria. Laktionov K.K. — developed the study design and the idea for publication, evaluated the results of the molecular genetic research, drafted the article, analysed and interpreted the data, and carried out the scientific editing;

Reutova E.V. — collected the research material, wrote the article, analysed and interpreted the data, reviewed the publications on the topic of the article, carried out the technical editing and designed the reference list;

Demidova I.A. — performed molecular genetic research, data analysis and interpretation;

Moiseenko F.V. — collected, analysed and interpreted the data;

Gorokhov A.E., Stepanova E.O. — collected the data;

Barinov A.A. — carried out molecular genetic research.

All authors have approved the final version of the article prior to publication and have agreed to take responsibility for all aspects of the article, including appropriate checking and resolution of issues relating to the accuracy or integrity of any part of the article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mok T., Wu Y.L., Lee J.S., et al. Detection and dynamic changes of EGFR mutations from circulating tumor DNA as a predictor of survival outcomes in NSCLC Patients treated with first-line intercalated erlotinib and chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2015; 21(14): 3196-203.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2594>.
2. Newman A.M., Bratman S.V., To J., et al. An ultrasensitive method for quantitating circulating tumor DNA with broad patient coverage. *Nat Med.* 2014; 20: 548-554.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.3519>.
3. Papadimitrakopoulou V.A., Wu Y.L., Han J.Y., et al. Analysis of resistance mechanisms to osimertinib in patients with EGFR T790M advanced NSCLC from the AURA3 study. *Ann Oncol.* 2018; 29: viii741.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.064>.
4. Ramalingam S.S., Cheng Y., Zhou C., et al. Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: Preliminary data from the phase III FLAURA study. *Ann Oncol.* 2018; 29: viii740. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.063>.

5. Page K., Powles T., Slade M.J., et al. The importance of careful blood processing in isolation of cell-free DNA. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1075: 313-7.-DOI: <https://doi.org/10.1196/annals.1368.042>.
6. E J., Liu Y., Guan S., et al. How different substitution positions of F, Cl atoms in benzene ring of 5-methylpyrimidine pyridine derivatives affect the inhibition ability of EGFR L858R/T790M/C797S inhibitors: a molecular dynamics simulation study. *Molecules.* 2020; 25(4): 895.-DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25040895>.
7. Guo R., Gu D., Zhao J., et al. EGFR extracellular domain mutation in patients with lung cancer. *JCO.* 2019; 37(15_suppl): e20532-e20532.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e20532.
8. Skoulidis F., Heymach J.V. Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer.* 2019; 19(9): 495-509.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0179-8>.
9. Lee K., Kim D., Yoon S., et al. Exploring the resistance mechanisms of second-line osimertinib and their prognostic implications using next-generation sequencing in patients with non-small-cell lung cancer. *Eur J Cancer.* 2021; 148: 202-210.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.01.052>.
10. Hondelink L.M., Jebbink M., von der Thüsen J.H., et al. Real-world approach for molecular analysis of acquired EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance mechanisms in NSCLC. *JTO Clin Res Rep.* 2021; 2(12): 100252.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2021.100252>.
11. Romero A., Serna-Blasco R., Alfaro C., et al. ctDNA analysis reveals different molecular patterns upon disease progression in patients treated with osimertinib. *Transl Lung Cancer Res.* 2020; 9(3): 532-540.-DOI: <https://doi.org/10.21037/tlcr.2020.04.01>.
12. Heidrich I., Ackar L., Mohhamadi P.M., Pantel K. Liquid biopsies: potential and challenges. *Int J Cancer.* 2021; 148: 528-545.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.33217>.
13. Ignatiadis M., Sledge G.W., Jeffrey S.S. Liquid biopsy enters the clinic — implementation issues and future challenges. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021; 18(5): 297-312.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41571-020-00457-x>.

Поступила в редакцию / Received / 03.11.2023

Прошла рецензирование / Reviewed / 15.11.2023

Принята к печати / Accepted for publication / 21.12.2023

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Константин Константинович Лактионов / Konstantin K. Laktionov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0034469-502X>.

Елена Валерьевна Реутова / Elena V. Reutova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2154-3376>.

Ирина Анатольевна Демидова / Irina. A. Demidova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-003-4971-3852>.

Федор Владимирович Моисеенко / Fedor V. Moiseenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2544-9042>.

Артур Евгеньевич Горохов / Arthur E. Gorokhov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7322-0125>.

Алексей Андреевич Баринов / Alexey A. Barinov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1443-960X>.

Екатерина Олеговна Степанова / Ekaterina O. Stepanova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4013-181X>.





© П.В. Криворотко¹, Н. Амиров¹, А.С. Артемьева¹, Е.А. Бусько^{1,2},
Т.Т. Табагуа¹, А.С. Емельянов¹, С.С. Ерещенко¹, Р.С. Песоцкий¹,
В.В. Мортада¹, К.Ю. Зернов¹, Е.К. Жильцова¹, Л.П. Гиголаева¹, К.С. Николаев¹, А.В. Комяхов¹,
Я.И. Бондарчук¹, Д.А. Еналдиева¹, Н.Б. Беккелдиева¹, Д.Г. Ульрих^{1,3}, С.Н. Новиков¹,
П.И. Крживицкий¹, Ж.В. Брянцева¹, И.А. Акулова¹, Р.В. Донских¹, В.Ф. Семиглазов¹, А.М. Беляев^{1,3}

Оценка результатов лечения в зависимости от различных видов локального воздействия у пациентов с диагнозом рак молочной железы с полным патоморфологическим ответом после неoadъювантной системной терапии

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

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Petr V. Krivorotko¹, Nikolay S. Amirov¹, Anna S. Artemyeva¹, Ekaterina A. Busko^{1,2},
Tengiz T. Tabagua¹, Alexander S. Emelyanov¹, Sergey S. Yereschenko¹, Roman S. Pesotsky¹,
Viktorii V. Mortada¹, Konstantin Yu. Zernov¹, Elena K. Zhiltsova¹, Larisa G. Gigolaeva¹,
Kirill S. Nikolaev¹, Alexander V. Komyakhov¹, Yana I. Bondarchuk¹, Diana A. Enaldieva¹,
Nestan B. Bekkeldieva¹, Daria G. Ulrikh¹, Sergey N. Novikov¹, Pavel I. Krzhivitskiy¹,
Zhanna V. Bryantseva¹, Irina A. Akulova¹, Roman V. Donskikh¹, Vladimir F. Semiglazov¹,
Alexey M. Belyaev^{1,3}

Treatment Outcomes Evaluation in Breast Cancer Patients with a Pathological Complete Response after Neoadjuvant Systemic Therapy Depending on Different Types of Local Treatment

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

²St. Petersburg University, St. Petersburg, the Russian Federation

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. В настоящее время существует точка зрения, согласно которой у пациентов с диагнозом рак молочной железы (РМЖ) выполнение хирургического вмешательства при достижении полного патоморфологического ответа (pCR) после неoadъювантной системной терапии (НСТ) носит диагностический, а не лечебный характер, и не влияет на отдаленные результаты лечения. В этой работе представлен ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с трижды-негативным и HER2-позитивным РМЖ, достигших pCR после НСТ, в зависимости от различных видов инвазивного вмешательства на молочной железе, включая пациентов, которым была проведена только VAB без последующего хирургического вмешательства на молочной железе.

Материалы и методы. В исследование включались пациенты с унифокальным инвазивным HER2+ и TNBC (cT1-2N0-1M0), у которых гистологически подтвержден полный патоморфологический ответ (ypT0N0) на НСТ. В соответствии с запланированным анализом все пациенты были разделены на три группы: группа органосохраняющих операций (ОСО), группа мастэктомий (МЭ), группа

Introduction. Current opinion is that surgery is diagnostic rather than curative and does not affect long-term outcomes in breast cancer (BC) patients with complete pathomorphological response (pCR) after neoadjuvant systemic therapy (NST). In this work we present a retrospective analysis of the outcomes of patients with triple-negative and HER2-positive BC who achieved pCR after NST according to different types of invasive breast surgery, including patients who underwent VAB alone without subsequent breast surgery.

Materials and Methods. Patients were included in the study if they had unifocal invasive HER2+ and TNBC (cT1-2N0-1M0) with histologically confirmed pathological complete response (ypT0N0) to NST. According to the planned analysis, all patients were divided into three groups: the breast-conserving surgery (BCS) group, the mastectomy (ME) group and the VAB group. Primary endpoint was

ВАБ. В качестве первичной конечной точки оценивалась двухлетняя выживаемость без рецидива в ипсилатеральной молочной железе [IBTR-FS].

Результаты. Из 3 247 проанализированных пациентов в окончательный анализ включен 81 пациент, который соответствовал критериям включения. В группе ОСО — 39 пациентов, в группе МЭ — 19 пациентов, в группе ВАБ — 23 пациента. Медиана наблюдения составила 24 месяца. 2-х летняя выживаемость без рецидива в ипсилатеральной молочной железе (IBTR-FS) составила 100 % в группе ОСО vs 100 % в группе МЭ vs 91,3 % в группе ВАБ [$p = 0,159$]. 2-х летняя безрецидивная выживаемость (DFS) составила 97,4 % в группе ОСО vs 94,7 % в группе МЭ vs 87,0 % в группе ВАБ [$p = 0,396$]. Отношение риска (HR) рецидива не отличалось в зависимости от выполненного хирургического вмешательства. При измерении HR с поправкой на статус лимфатических узлов (cN) и на стадию заболевания отмечался статистически значимо более высокий риск в группе ВАБ [HR с поправкой на cN: 12,236, (95 % ДИ, 1,163–128,773), $p = 0,037$; HR с поправкой на стадию: 17,071, (95 % ДИ, 1,255–232,173), $p = 0,033$].

Выводы. Необходимо дополнительное наблюдение и проведение крупных рандомизированных проспективных исследований для определения безопасности использования ВАБ. Частота осложнений статистически значимо не отличается между различными инвазивными вмешательствами у данной когорты пациентов.

Ключевые слова: рак молочной железы; неoadъювантная системная терапия; вакуум-ассистированная биопсия; вакуум-аспирационная биопсия; отказ от хирургического лечения; ВАБ; хирургия молочной железы; полный патоморфологический ответ

Для цитирования: Криворотко П.В., Амиров Н.С., Артемьева А.С., Бусько Е.А., Табагуа Т.Т., Емельянов А.С., Ерещенко С.С., Песоцкий Р.С., Мортада В.В., Зернов К.Ю., Жильцова Е.К., Гиголаева Л.П., Николаев К.С., Комяхов А.В., Бондарчук Я.И., Еналдиева Д.А., Беккелдиева Н.Б., Ульрих Д.Г., Новиков С.Н., Крживицкий П.И., Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Донских Р.В., Семиглазов В.Ф., Беляев А.М. Оценка результатов лечения в зависимости от различных видов локального воздействия у пациентов с диагнозом рак молочной железы с полным патоморфологическим ответом после неoadъювантной системной терапии. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(2): 330-339.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-330-339

✉ Контакты: Амиров Николай Сергеевич, amirovn17@gmail.com

Введение

Хирургическое вмешательство является неотъемлемой частью комплексного лечения рака молочной железы (РМЖ). В зависимости от индивидуальных особенностей пациента и клинических характеристик заболевания в современной рутинной практике применяются различные виды операций на молочной железе. Положительное влияние хирургии на отдаленные результаты лечения РМЖ в виде увеличения общей и безрецидивной выживаемости доказано во многих фундаментальных исследованиях [1–3].

Однако в настоящее время существует точка зрения, согласно которой выполнение хирургического вмешательства при достижении полного патоморфологического ответа (pathologic complete response — pCR) после неoadъювант-

2-year ipsilateral breast tumour recurrence-free survival [IBTR-FS].

Results. Of the 3 247 patients analyzed, 81 patients who met the inclusion criteria were included in the final analysis. There were 39 patients in the BCS group, 19 patients in the ME group, and 23 patients in the VAB group. The median follow-up was 24 months. 2-year IBTR-FS was 100 % in the BCS group vs. 100 % in the ME group vs. 91.3 % in the VAB group [$p = 0.159$]. 2-year DFS was 97.4 % in the BCS group vs 94.7 % in the ME group vs 87.0 % in the VAB group [$p = 0.396$]. There was no difference in the hazard ratio (HR) for recurrence between the different types of surgery. When measuring HR adjusted for lymph node status (cN) and disease stage, there was a statistically significant higher risk in the VAB group [HR adjusted for cN: 12.236, (95 % CI, 1.163–128.773), $p = 0.037$; HR adjusted for stage: 17.071, (95 % CI, 1.255–232.173), $p = 0.033$].

Conclusion. To determine the safety of VAB use, further observational studies and large randomised prospective trials are needed. There was no significant difference in the incidence of complications between the different types of invasive procedures in this cohort of patients.

Keywords: breast cancer; neoadjuvant systemic therapy; vacuum-assisted biopsy; vacuum aspiration biopsy; refusal of breast surgery; VAB, breast surgery; pathological complete response; pCR

For Citation: Petr V. Krivorotko, Nikolay S. Amirov, Anna S. Artemyeva, Ekaterina A. Busko, Tengiz T. Tabagua, Alexander S. Emelyanov, Sergey S. Yereschenko, Roman S. Pesotsky, Viktoriia V. Mortada, Konstantin Yu. Zernov, Elena K. Zhiltsova, Larisa G. Gigolaeva, Kirill S. Nikolaev, Alexander V. Komyakhov, Yana I. Bondarchuk, Diana A. Enaldieva, Nestan B. Bekkeldieva, Daria G. Ulrikh, Sergey N. Novikov, Pavel I. Krzhivitskiy, Zhanna V. Bryantseva, Irina A. Akulova, Roman V. Donskikh, Vladimir F. Semiglazov, Alexey M. Belyaev. Treatment outcomes evaluation in breast cancer patients with a pathological complete response after neoadjuvant systemic therapy depending on different types of local treatment. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(2): 330-339. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-330-339

ной системной терапии (НСТ) носит диагностический, а не лечебный характер, и не влияет на отдаленные результаты лечения. Следовательно, предпринимаются попытки отказаться от выполнения стандартного хирургического вмешательства у этой группы больных [4]. Основная сложность заключается в том, что существующие в настоящее время диагностические методы исследования не позволяют с достаточной точностью предсказать pCR. Соответственно, для идентификации кандидатов на деэскалацию хирургического лечения необходимы более точные предикторы pCR [5]. Вакуум-ассистированная биопсия (ВАБ) ложа опухоли при РМЖ показала многообещающие результаты в качестве малоинвазивного метода диагностики pCR [6–13].

В октябре 2022 г. группа исследователей под руководством Henry Kuerer опубликовала резуль-

таты нерандомизированного одногруппового исследования 2 фазы по отказу от стандартного хирургического вмешательства на молочной железе при достижении pCR, который подтвержден ВАБ [14]. По данным этой работы, при медиане наблюдения 26,4 мес. среди 31 пациента, которым не выполнялось стандартное хирургическое вмешательство, не наблюдалось случаев рецидива или прогрессирования заболевания. В условиях ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России проводится аналогичное клиническое исследование по отказу от хирургического вмешательства при подтверждении pCR с использованием ВАБ. Промежуточные результаты исследования были опубликованы ранее [15]. При медиане наблюдения 12,1 мес. у 21 пациента также не было зарегистрировано случаев рецидива или прогрессирования заболевания.

В этой работе мы представим ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с трижды-негативным (ТНPMЖ) и HER2-позитивным (HER2+) PMЖ, достигших pCR после НСТ, в зависимости от различных видов инвазивного вмешательства на молочной железе, включая пациентов, которым была проведена только ВАБ без последующего хирургического вмешательства на молочной железе.

Материалы и методы

Дизайн исследования и пациенты. За период с 01 января 2021 г. по 01 июля 2023 г. проанализи-

зировано 3 247 пациентов, которым выполнено хирургическое вмешательство в отделении опухолей молочной железы на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. CONSORT диаграмма представлена на рис. 1.

В одноцентровое ретроспективное когортное исследование включались пациенты с унифокальным инвазивным PMЖ (cT1–2N0–1M0), у которых гистологически подтвержден полный патоморфологический ответ (ypT0N0).

В анализ включались пациентки с инвазивным неспецифицированным [NST, NOS, БДУ] HER2-позитивным и трижды-негативным PMЖ. HER2-позитивный подтип определялся при помощи иммуногистохимического исследования и соответствовал категории 3+. В случае выявления категории 2+ выполнялась флуоресцентная гибридизация *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization — FISH) и определение HER2-позитивности осуществлялось в соответствии с критериями Колледжа американских патологов (College of American Pathologists — CAP). Трижды-негативными считались опухоли, у которых при иммуногистохимическом исследовании определялось менее 10 % клеток, позитивных по рецепторам эстрогена и прогестерона, а также при категории HER2 от 0 до 2+, без амплификации гена HER2 при FISH исследовании. В анализ не включались пациентки в случае выявления внутритротокового компонента, по данным трепан-биопсии, а также в случае носительства наследственных мутаций в генах BRCA1/2.

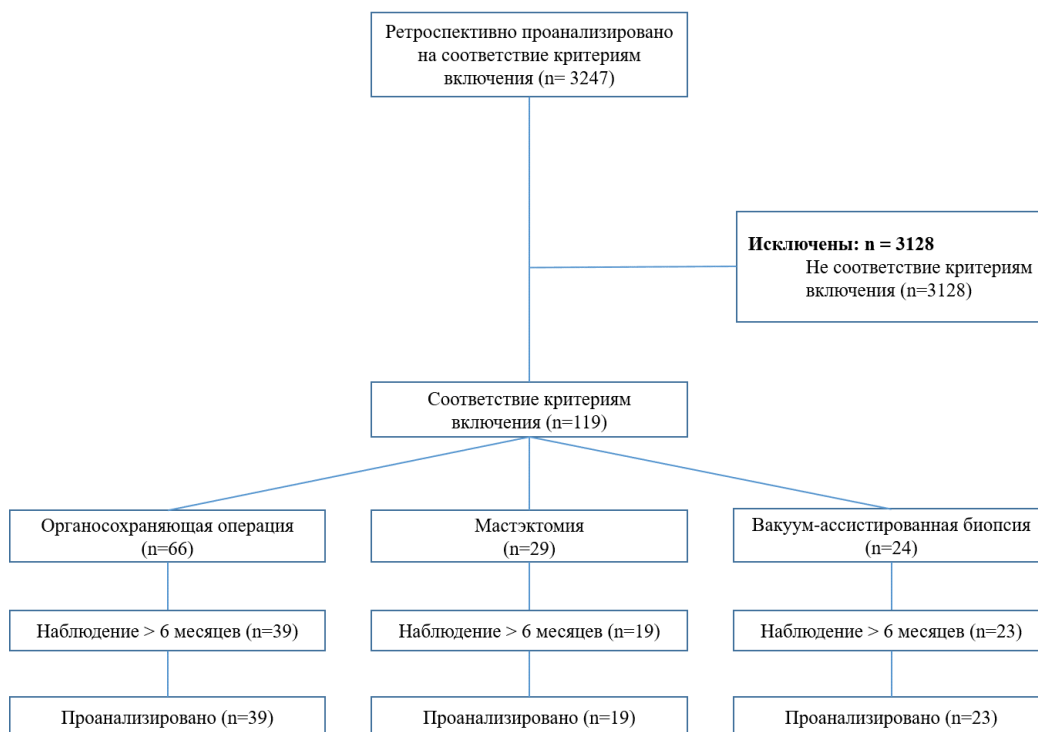


Рис. 1. CONSORT диаграмма
Fig. 1. CONSORT diagram

Для включения в анализ в неoadьювантном режиме пациенты должны были получить одну из следующих схем системной терапии в зависимости от биологического подтипа опухоли. Пациенты с ТНРМЖ включались в исследование, если им была проведена НСТ по схемам AC-T [доксорубин + циклофосфамид с последующим переходом на монокимиотерапию препаратом таксанового ряда (доцетаксел, паклитаксел)] или AC-Tcarb [доксорубин + циклофосфамид с последующим переходом на химиотерапию по схеме паклитаксел + карбоплатин]. Пациенты с HER2+ РМЖ включались в анализ в случае, если им была проведена НСТ по схемам AC-DHP [доксорубин + циклофосфамид с последующим переходом на химиотаргетную терапию препаратами доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб] или DCHP [доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб].

В соответствии с запланированным анализом все пациенты были разделены на три группы

в зависимости от объема хирургического вмешательства на молочной железе. В группу органосохраняющих операций (ОСО) и в группу мастэктомий (МЭ) включались пациенты, которые подвергались лечению в соответствии с актуальными стандартами на момент определения тактики. В группу ВАБ включены пациенты, которые проходили лечение в соответствии с протоколом исследования, которое одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и зарегистрировано на clinicaltrials.gov с идентификатором NCT04293796. Подробное описание протокола исследования было опубликовано ранее [15].

Пациенты не включались в анализ в случае, если они проходили всё лечение или часть лечения в рамках какого-либо интервенционного клинического исследования, за исключением исследования ВАБ.

Таблица 1. Клинико-морфологические характеристики пациентов
Table 1. Baseline clinical and morphological characteristics of patients

		ОСО	МЭ	ВАБ
Операция (% от общего)		39 (48.1 %)	19 (23.5 %)	23 (28.4 %)
Возраст (среднее количество лет)		48	46	49
Grade	G2	10 (27.8 %)	10 (52.6 %)	8 (38.1 %)
	G3	26 (72.2 %)	9 (47.4 %)	13 (61.9 %)
Биологический подтип	HR-/HER2-	19 (48.7 %)	6 (31.6 %)	11 (47.8 %)
	HR-/HER2+	10 (25.6 %)	7 (36.8 %)	3 (13.0 %)
	HR+/HER2+	10 (25.6 %)	6 (31.6 %)	9 (39.1 %)
Статус гормональных рецепторов	HR-	29 (74.4 %)	14 (73.7 %)	14 (60.9 %)
	HR+	10 (25.6 %)	5 (26.3 %)	9 (39.1 %)
Статус рецепторов HER2	HER2-	19 (48.7 %)	6 (31.6 %)	11 (47.8 %)
	HER2+	20 (51.3 %)	13 (68.4 %)	12 (52.2 %)
Клиническая стадия	I	6 (15.4 %)	0 (0.0 %)	6 (26.1 %)
	IIA	19 (48.7 %)	8 (42.1 %)	15 (65.2 %)
	IIIB	14 (35.9 %)	11 (57.9 %)	2 (8.7 %)
cT	cT1	9 (23.1 %)	3 (15.8 %)	8 (34.8 %)
	cT2	30 (76.9 %)	16 (84.2 %)	15 (65.2 %)
cN	cN0	22 (56.4 %)	5 (26.3 %)	19 (82.6 %)
	cN1	17 (43.6 %)	14 (73.7 %)	4 (17.4 %)
Схема неoadьювантной системной терапии	AC-T	13 (33.3 %)	4 (21.1 %)	2 (8.7 %)
	AC-Tcarb	6 (15.4 %)	2 (10.5 %)	9 (39.1 %)
	AC-DHP	8 (20.5 %)	0 (0.0 %)	8 (34.8 %)
	TCHP	12 (30.8 %)	13 (68.4 %)	4 (17.4 %)
Объем операции на подмышечной области	БСЛУ	38 (97.4 %)	13 (68.4 %)	23 (100.0 %)
	АЛД	1 (2.6 %)	6 (31.6 %)	0 (0.0 %)
Адьювантная таргетная терапия	Нет	19 (48.7 %)	6 (31.6 %)	11 (47.8 %)
	Да	20 (51.3 %)	13 (68.4 %)	12 (52.2 %)
Адьювантная гормонотерапия	Нет	29 (74.4 %)	14 (73.7 %)	14 (60.9 %)
	Да	10 (25.6 %)	5 (26.3 %)	9 (39.1 %)
Адьювантная лучевая терапия	Нет	0 (0.0 %)	14 (73.7 %)	0 (0.0 %)
	Да	39 (100.0 %)	5 (26.3 %)	23 (100.0 %)

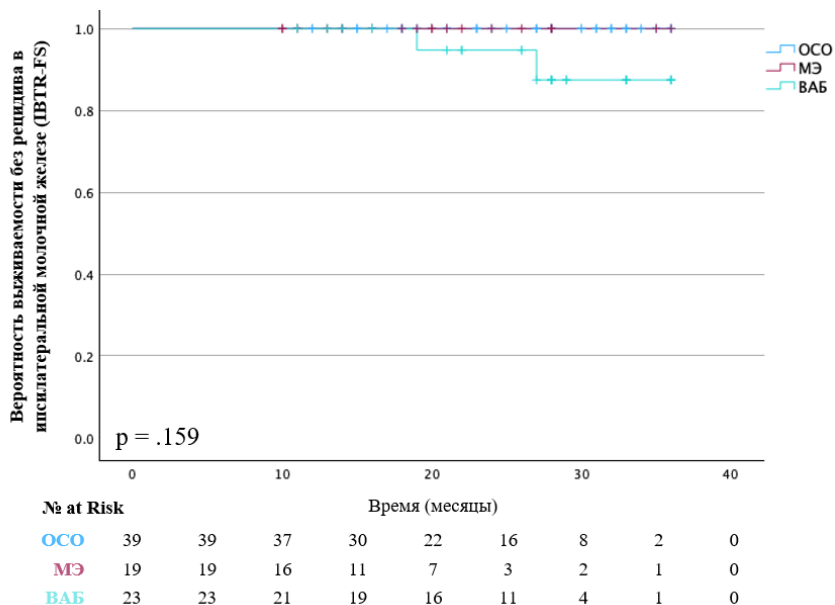


Рис. 2, а. Выживаемость без рецидива в ипсилатеральной молочной железе (IBTR-FS) в зависимости от объема выполненного хирургического вмешательства

Fig. 2, a. Ipsilateral breast tumour recurrence-free survival (IBTR-FS) depending on the volume of surgery

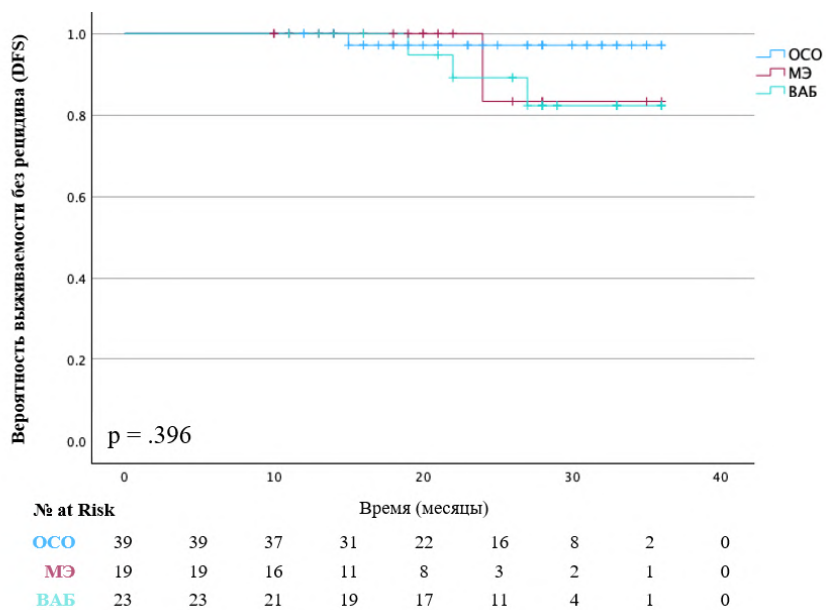


Рис. 2, б. Выживаемость без рецидива (DFS) в зависимости от объема выполненного хирургического вмешательства

Fig. 2, б. Disease-free survival (DFS) depending on the volume of surgery

В качестве первичной конечной точки оценивалась двухлетняя выживаемость без рецидива в ипсилатеральной молочной железе [ipsilateral breast tumour recurrence free survival — IBTR-FS], которая определялась как время от операции до времени морфологически подтвержденного рецидива в ипсилатеральной молочной железе. Вторичные конечные точки включали двухлетнюю безрецидивную выживаемость и частоту осложнений в зависимости от вида локального воздействия. Двухлетняя безрецидивная выживаемость [disease-free survival — DFS] определялась как время от операции до времени морфологически подтвержденного ре-

цидива, прогрессирования заболевания, возникновения нового злокачественного образования или смерти.

Статистический анализ. В анализ включались пациентки с pCR, который определялся как отсутствие инвазивных резидуальных опухолевых клеток и отсутствие резидуальных опухолевых клеток in situ (pCR, ypT0N0).

Для сравнения непрерывных переменных между различными группами пациентов использовали или t-критерий Стьюдента, или критерий Вилкоксона, или критерий Краскела – Уоллиса. Критерий χ^2 или точный критерий Фишера применяли для оценки связи между двумя катего-

Таблица 2. Отношение рисков [HR] рецидива в зависимости от выполненного оперативного вмешательства.

Table 2. Hazard Ratio [HR] of recurrence depending on surgery

	HR [95 % ДИ], p	HR adjusted for cN [95 % ДИ], p	HR adjusted for Stage [95 % ДИ], p
ОСО	p = 0.453	p = 0.078	p = 0.084
МЭ	3.095 [0.193–49,762], p = 0.425	2.029 [0.126–32.557], p = 0.617	2.169 [0.135–34.809], p = 0.585
ВАБ	4.281 [0.444–41.229], p = 0.208	12.239 [1.163–128.773], p = 0.037	17.071 [1.255–232.173], p = 0.033

риальными переменными. Исходы до события, включая выживаемость без рецидива в ипсилатеральной молочной железе и безрецидивную выживаемость, оценивали с использованием метода Каплана – Майера. Отношение рисков оценивалось с использованием регрессии Кокса. Анализируемая популяция включала всех пациентов, соответствующих критериям включения в ретроспективную когорту пациентов. Апостериорные анализы представляли собой анализ статуса гормональных рецепторов, статуса лимфоузлов. Статистическую значимость устанавливали при $p < 0,05$.

Результаты

Из 3 247 проанализированных пациентов в окончательный анализ включен 81 пациент, который соответствовал критериям включения. Клинико-морфологические характеристики пациентов приведены в табл. 1.

В исследуемых группах распределение пациентов было следующим. В группе ОСО — 39 пациентов, в группе МЭ — 19 пациентов, в группе ВАБ — 23 пациента. Средний возраст составил 47,5 (27–68) лет. У 42 (51,8 %) из 81 пациента была ПА клиническая стадия. Позитивный статус лимфатических узлов до начала НСТ в группе ОСО отмечался у 17 (43,6 %) пациентов, в группе МЭ — у 14 (73,7 %) пациентов, в группе ВАБ — у 4 (17,4 %) пациентов.

У 36 (44,4 %) пациентов был ТНРМЖ, а у 45 (55,6 %) пациентов — HER2+ РМЖ. Все пациенты с гормонопозитивным РМЖ в адьювантном режиме получили гормонотерапию препаратом Тамоксифен или препаратом из группы ингибиторов ароматазы. Все пациенты с HER2-позитивным РМЖ в адьювантном режиме получили таргетную терапию препаратом трастузумаб +/- пертузумаб. Адьювантная лучевая терапия была проведена всем пациентам после органосохраняющих операций и всем пациентам после вакуум-аспирационной биопсии. Медиана наблюдения составила 24 мес.

2-х летняя выживаемость без рецидива в ипсилатеральной молочной железе (IBTR-FS) составила 100 % в группе ОСО vs 100 % в группе МЭ vs 91,3 % в группе ВАБ [$p = 0,159$] (рис. 2,

а). 2-х летняя безрецидивная выживаемость (DFS) составила 97,4 % в группе ОСО vs 94,7 % в группе МЭ vs 87,0 % в группе ВАБ [$p = 0,396$] (рис. 2, б). Отношение риска (hazard ratio — HR) рецидива не отличалось в зависимости от выполненного хирургического вмешательства (табл. 2). При измерении HR с поправкой на статус лимфатических узлов (cN) и на стадию заболевания отмечался статистически значимо более высокий риск в группе ВАБ [HR с поправкой на cN: 12,236, (95 % ДИ, 1,163–128,773), $p = 0,037$; HR с поправкой на стадию: 17,071, (95 % ДИ, 1,255–232,173), $p = 0,033$]. Медиана выживаемости не была достигнута ни для одной из конечных точек.

Частота осложнений статистически значимо не отличалась между подгруппами. Гематома послеоперационной области, которая требовала повторного хирургического вмешательства была зарегистрирована у 1 пациента в группе ОСО. Инфекция послеоперационной области была зарегистрирована у 1 пациента после ОСО и 1 пациента после МЭ. Серома послеоперационной области была зарегистрирована у 4 пациентов после ОСО и у 8 пациентов после МЭ. В группе ВАБ осложнений не зарегистрировано.

Обсуждение

Благодаря современным схемам НСТ частота достижения полного патоморфологического ответа у пациентов с диагнозом РМЖ на сегодняшний день составляет 50–60 %. Достижение pCR является фактором благоприятного прогноза и коррелирует с отдаленными онкологическими исходами [16–18]. Известно также, что наличие резидуальной опухоли после НСТ оказывает негативное влияние на показатели выживаемости без прогрессирования и является в ряде случаев показанием для эскалации адьювантного лечения [5, 14, 19, 20].

Стоит отметить, что в соответствии с современными стандартами при выполнении хирургического вмешательства после НСТ в объеме органосохраняющей операции рекомендуется удаление остаточного ложа опухоли в пределах новых границ, что в теории может приводить к «пропущенной» резидуальной опухоли.

Аналогичным образом, при выполнении хирургического вмешательства на аксиллярной области после НСТ существует риск получения ложноотрицательного результата. Причиной тому являются как существующие ограничения лучевых методов диагностики, так и технические сложности при интраоперационной идентификации тканей, пораженных опухолью до начала НСТ. Понимание концепции потенциально «пропущенной» резидуальной опухоли является важной частью планирования исследования по отказу от хирургического вмешательства.

Идея отказа от хирургического вмешательства у пациентов с полным клиническим ответом на НСТ не нова [5]. Одни из первых исследований в этой области проводились с участием пациентов с местно-распространёнными формами РМЖ, которым вне зависимости от объема хирургического вмешательства было показано проведение лучевой терапии [21–23]. Однако исследования в этой области были приостановлены ввиду недостаточной точности неинвазивных методов диагностики, существующих на тот момент, а также в связи с отсутствием широкого применения биопсийных методик с использованием того или иного метода навигации, что в совокупности ограничивало возможность предсказания pCR [24–25]. Как было продемонстрировано ранее в нашей работе — даже современные методы лучевой диагностики не позволяют с желаемой точностью прогнозировать достижение pCR [15].

Многообещающие результаты использования ВАБ для подтверждения pCR привели к росту количества исследований данной методики в двух направлениях. Первое направление предполагает использование ВАБ для отказа от стандартного хирургического вмешательства на молочной железе [11]. Второе направление предполагает использование данной методики для интенсификации неоадьювантной терапии у пациентов с остаточной опухолью после НСТ [26].

В 2022 г. Henry Kuerer и соавт. впервые опубликовали результаты проспективного многоцентрового нерандомизированного исследования группы пациентов, которым не проводилось хирургическое вмешательство при pCR, подтвержденном с помощью ВАБ. В их работе при медиане наблюдения 26,4 мес. среди 31 пациента, которым не выполнялось стандартное хирургическое вмешательство, не наблюдалось случаев рецидива или прогрессирования заболевания. Стоит отметить, что максимальный размер опухоли в исследовании составил 22,8 мм, количество пациентов стадии ПВ было всего 6 %, а поражение лимфатических узлов (cN1) на момент начала НСТ отмечалось только у 16 % пациентов, что соответствует распределению больных в группе ВАБ в проведенной нами работе.

В данной работе впервые приводится прямое сравнение выживаемости пациентов в зависимости от способа инвазивного вмешательства с включением в анализ пациентов после ВАБ. Общее число, включенных в анализ пациентов меньше количества, которое по теоретическим расчетам приведено в работе Neil и соавт. [27]. В проведенный анализ не включались пациенты с внутритротоковым компонентом по данным трепан-биопсии, с мультифокальными/мультицентричными опухолями и с носительством наследственных мутаций в генах BRCA1/2. Обязательным было использование двойной таргетной блокады у HER2-позитивных пациентов. Таким образом, в данной работе проанализирована очень небольшая группа пациентов с крайне выраженным ответом на НСТ.

Результаты безрецидивной выживаемости пациентов в нашем исследовании соответствуют таковым в исследованиях по применяемым режимам НСТ [28, 29]. Несмотря на статистически значимую разницу HR в отношении любого рецидива в группе ВАБ, полученные данные сложны для интерпретации ввиду ограниченного количества пациентов, неравномерного распределения больных между подгруппами и широкого диапазона доверительного интервала.

Ограничением проведенного анализа является его ретроспективный характер, небольшой период наблюдения и недостаточная мощность. Более того, количество проанализированных пациентов не позволяет делать выводы о том, какой способ хирургического вмешательства является предпочтительным у данной группы пациентов. Все пациенты проходили лечение в медицинской организации третьего уровня, который также является референсным центром по патоморфологической диагностике злокачественных образований, что косвенно ограничивает распространение полученных результатов вне центров оказания высокотехнологичной медицинской помощи по борьбе с онкологическими заболеваниями.

Заключение

Необходимо дополнительное наблюдение и проведение крупных рандомизированных проспективных исследований для определения безопасности использования ВАБ. Частота осложнений статистически значимо не отличается между различными инвазивными вмешательствами у данной когорты пациентов.

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. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом по био-медицинской этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России [Выписка № 6/277 из протокола внеочередного заседания № 23 от 27.09.2022]. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA Helsinki Declaration as amended in 2013. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Petrov NMRC of Oncology of MoH of Russia [Extract № 6/277 from the protocol of extraordinary meeting No. 23 dated 27 September 2022].

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Работа проведена без спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Криворотко П.В., Артемьева А.С., Семиглазов В.Ф., Беляев А.М., Донских Р.В., Амиров Н. — концепция и дизайн исследования;

Криворотко П.В., Амиров Н., Артемьева А.С., Бусько Е.А., Табагуа Т.Т., Емельянов А.С., Ерещенко С.С., Песоцкий Р.С., Мортада В.В., Зернов К.Ю., Жильцова Е.К., Гиголаева Л.П., Николаев К.С., Комяхов А.В., Новиков С.Н., Крживицкий П.И., Брянцева Ж.В., Акулова И.А. — практический этап работы, хирургическое лечение, диагностические исследования;

Амиров Н., Мортада В.В., Бондарчук Я.И., Еналдиева Д.А., Беккелдиева Н., Ульрих Д.Г. — внесение информации об исследованиях и проведение анализа;

Криворотко П.В., Амиров Н. — написание текста статьи;

Новиков С.Н., Донских Р.В., Беляев А.М. — редактирование статьи.

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

Author's contributions

Petr V. Krivorotko, Anna S. Artemyeva, Vladimir F. Semiglazov, Alexey M. Belyaev, Roman V. Donskikh and Nikolay S. Amirov conceptualized the publication;

Petr V. Krivorotko, Nikolay S. Amirov, Anna S. Artemyeva, Ekaterina A. Busko, Tengiz T. Tabagua, Alexander S. Emelyanov, Sergey S. Yereschenko, Roman S. Pesotsky, Viktoriia V. Mortada, Konstantin Yu. Zernov, Elena K. Zhiltsova, Larisa G. Gigolaeva, Kirill S. Nikolaev, Alexander V. Komyakhov, Sergey N. Novikov, Pavel I. Krzhivitskiy, Zhanna V. Bryantseva and Irina A. Akulova performed practical work, surgical treatment and diagnostic studies;

Nikolay S. Amirov, Viktoriia V. Mortada, Yana I. Bondarchuk, Diana A. Enalдиева, Nestan B. Bekkeldieva and Daria G. Ulrikh performed data collection and analysis;

Petr V. Krivorotko and Nikolay S. Amirov compiled the manuscript;

Sergey N. Novikov, Roman V. Donskikh and Alexey M. Belyaev edited the article.

All authors approved the final version of the article prior to publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work, including the proper investigation and resolution of issues relating to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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>.
2. Halsted W.S.I. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg.* 1907; 46(1): 1-19.-DOI: <https://doi.org/10.1097/00000658-190707000-00001>.
3. Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L., et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002; 347(16): 1227-1232.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020989>.
4. Balic M., Thomssen C., Würstlein R., et al. St. Gallen/Vienna 2019: A brief summary of the consensus discussion on the optimal primary breast cancer treatment. *Breast Care (Basel).* 2019; 14(2): 103-110.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000499931>.
5. van la Parra R.F., Kuerer H.M. Selective elimination of breast cancer surgery in exceptional responders: historical perspective and current trials. *Breast Cancer Res.* 2016; 18(1): 28.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13058-016-0684-6>.
6. Pfob A., Sidey-Gibbons C., Lee H.B., et al. Identification of breast cancer patients with pathologic complete response in the breast after neoadjuvant systemic treatment by an intelligent vacuum-assisted biopsy. *Eur J Cancer.* 2021; 143: 134-146.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.11.006>.
7. Lee H.B., Han W., Kim S.Y., et al. Prediction of pathologic complete response using image-guided biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients selected based on MRI findings: a prospective feasibility trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2020; 182(1): 97-105.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05678-3>.
8. Ogston K.N., Miller I.D., Payne S., et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast.* 2003; 12(5): 320-327.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0960-9776\(03\)00106-1](https://doi.org/10.1016/s0960-9776(03)00106-1).
9. Heil J., Kummel S., Schaeffgen B., et al. Diagnosis of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer by minimal invasive biopsy techniques. *Br J Cancer.* 2015; 113: 1565-1570.
10. Heil J, Schaeffgen B, Sinn P, et al. Can a pathological complete response of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy be diagnosed by minimal invasive biopsy? *Eur J Cancer.* 2016;69: 142-150. -DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.09.034>.
11. Kuerer H.M., Rauch G.M., Krishnamurthy S., et al. A Clinical feasibility trial for identification of exceptional responders in whom breast cancer surgery can be eliminated following neoadjuvant systemic therapy. *Ann Surg.* 2018; 267(5): 946-951.-DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002313>.
12. Heil J., Pfob A., Sinn H.P., et al. Diagnosing pathological complete response in the breast after neoadjuvant systemic treatment of breast cancer patients by minimal invasive biopsy: Oral presentation at the San Antonio Breast Cancer

- Symposium on Friday, December 13, 2019, program number GS5-03. *Ann Surg.* 2022; 275(3): 576-581.-DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004246>.
13. Ketriz U., Rotter K., Schreer I., et al. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in 2874 patients: a multicenter study. *Cancer.* 2004; 100(2): 245-251.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.11887>.
 14. Kuerer H.M., Smith B.D., Krishnamurthy S., et al. Eliminating breast surgery for invasive breast cancer in exceptional responders to neoadjuvant systemic therapy: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022; 23(12): 1517-1524.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00613-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00613-1).
 15. Амиров Н.С., Криворотко П.В., Мортада В.В., et al. Объем хирургического вмешательства у пациентов с ранним раком молочной железы и полным клиническим ответом на неoadъювантную системную терапию. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* 2023; 15(1): 63-71.-DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov112622>. [Amirov N.S., Krivorotko P.V., Mortada V.V., et al. The amount of surgery in patients with early breast cancer and complete clinical response to neoadjuvant systemic therapy. *HERALD of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2023; 15(1): 63-71.-DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov112622>. (In Rus)].
 16. van Mackelenbergh M.T., Loibl S., Untch M., et al. Pathologic complete response and individual patient prognosis after neoadjuvant chemotherapy plus anti-human epidermal growth factor receptor 2 therapy of human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2023; 41(16): 2998-3008.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02241>.
 17. Broglio K.R., Quintana M., Foster M., et al. Association of pathologic complete response to neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer with long-term outcomes: a meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016; 2: 751-60.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.6113>.
 18. Huang M., O'Shaughnessy J., Zhao J., et al. Association of pathologic complete response with long-term survival outcomes in triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Cancer Res.* 2020; 80: 5427-34.-DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-1792>.
 19. Masuda N., Lee S.J., Ohtani S., et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017; 376(22): 2147-2159.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612645>.
 20. von Minckwitz G., Huang C.S., Mano M.S., et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(7): 617-628.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814017>.
 21. De Lena M., Varini M., Zucali R., et al. Multimodal treatment for locally advanced breast cancer. Result of chemotherapy-radiotherapy versus chemotherapy-surgery. *Cancer Clin Trials.* 1981; 4(3): 229-36.
 22. Ellis P., Smith I., Ashley S., et al. Clinical prognostic and predictive factors for primary chemotherapy in operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998; 16(1): 107-114.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.1.107>.
 23. Touboul E., Buffat L., Lefranc J.P., et al. Possibility of conservative local treatment after combined chemotherapy and preoperative irradiation for locally advanced noninflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996; 34(5): 1019-1028.-DOI: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)02207-4](https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)02207-4).
 24. Mauriac L., MacGrogan G., Avril A., et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonié Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Ann Oncol.* 1999; 10(1): 47-52.-DOI: <https://doi.org/10.1023/a:1008337009350>.
 25. Ring A., Webb A., Ashley S., et al. Is surgery necessary after complete clinical remission following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer? *J Clin Oncol.* 2003; 21(24): 4540-4545.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.05.208>.
 26. Pfof A., Cai L., Schneeweiss A., et al. ASO Visual abstract: minimally-invasive breast biopsy after neoadjuvant systemic treatment to identify breast cancer patients with residual disease for extended neoadjuvant treatment-a new concept. *Ann Surg Oncol.* 2023; 31(2): 1033-4.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-023-14747-y>.
 27. Heil J. Pfof A., Morrow M. De-escalation of breast and axillary surgery in exceptional responders to neoadjuvant systemic treatment. *Lancet Oncol.* 2021; 22(4): 435-436.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00057-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00057-7).
 28. Schneeweiss A., Chia S., Hickish T., et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur J Cancer.* 2018; 89: 27-35.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.10.021>.
 29. Loibl S., Weber K.E., Timms K.M., et al. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response-final results from GeparSixto. *Ann Oncol.* 2018; 29(12): 2341-2347.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy46>.

Поступила в редакцию / Received / 22.01.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 02.02.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 22.02.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Петр Владимирович Криворотко / Petr V. Krivorotko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>.
 Николай Сергеевич Амиров / Nikolay S. Amirov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2421-3284>.
 Анна Сергеевна Артемьева / Anna S. Artemyeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>.
 Екатерина Александровна Бусько / Ekaterina A. Busko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0940-6491>.
 Тенгиз Тенгизович Табагуа / Tengiz T. Tabagua / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1471-9473>.
 Александр Сергеевич Емельянов / Alexander S. Emelyanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0528-9937>.
 Сергей Сергеевич Ерещенко / Sergey S. Yereschenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5090-7001>.
 Роман Сергеевич Песоцкий / Roman S. Pesotsky / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2573-2211>.
 Виктория Владимировна Мортада / Viktoriia V. Mortada / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1982-5710>.

Константин Юрьевич Зернов / Konstantin Yu. Zernov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2138-3982>.
Елена Константиновна Жильцова / Elena K. Zhiltsova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2029-4582>.
Лариса Павловна Гиголаева / Larisa G. Gigolaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7654-4336>.
Кирилл Станиславович Николаев / Kirill S. Nikolaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3377-636>.
Александр Валерьевич Комяхов / Alexander V. Komyakhov / ORCID ID: <https://orcid.org/00000-0002-6598-1669>.
Яна Игоревна Бондарчук / Yana I. Bondarchuk / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6442-0106>.
Диана Артуровна Еналдиева / Diana A. Enaldieva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2773-3111>.
Нестан Беккелдиевна Беккелдиева / Nestan B. Bekkeldieva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-6055-720X>.
Дарья Глебовна Ульрих / Daria G. Ulrikh / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1346-933X>.
Сергей Николаевич Новиков / Sergey N. Novikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>.
Павел Иванович Крживицкий / Pavel I. Krzhivitskiy / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6864-6348>.
Жанна Викторовна Брянцева / Zhanna V. Bryantseva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9189-6417>.
Ирина Александровна Акулова / Irina A. Akulova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0018-7197>.
Роман Владимирович Донских / Roman V. Donskikh / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9391-5327>.
Владимир Федорович Семиглазов / Vladimir F. Semiglazov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>.
Алексей Михайлович Беляев / Alexey M. Belyaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>.





© А.В. Петровский^{1,2}, В.А. Амосова¹, А.А. Румянцев¹, М.А. Фролова¹,
Е.И. Коваленко¹, Е.В. Артамонова¹

Влияние сроков выполнения хирургического вмешательства на отдаленные результаты лечения пациенток с местно-распространенным раком молочной железы

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

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

© Alexander V. Petrovsky^{1,2}, Viktoria A. Amosova¹, Alexey A. Rumyantsev¹, Mona A. Frolova¹,
Elena I. Kovalenko¹, Elena V. Artamonova¹

Influence of the Timing of Surgery on the Long-term Outcomes in Patients with Locally Advanced Breast Cancer

¹FSBI N.N. Blokhin NMRC of Oncology, Moscow, the Russian Federation

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

Введение. В последние десятилетия отмечается неуклонный рост заболеваемости раком молочной железы (РМЖ). Несмотря на увеличение выявления РМЖ на ранних стадиях, по-прежнему значительная часть впервые выявленных случаев носят местно-распространенный характер. Подходы к лечению таких стадий претерпевали серьезные изменения, в результате которых общепринятым стандартом был признан комплексный (тримодальный) подход, включающий применение на первом этапе неoadъювантной лекарственной терапии и локальных методов (хирургическое лечение, лучевая терапия) на втором. При этом, несмотря на постоянно увеличивающийся объем знаний об эффективности и безопасности хирургических вмешательств, нерешенными остаются многие аспекты. В частности, открытым остается вопрос влияния сроков выполнения хирургического лечения на вероятность полной патоморфологической регрессии опухоли, а также отдаленные результаты лечения пациенток.

Цель. Выработать оптимальный подход к определению сроков выполнения хирургического этапа лечения после завершения неoadъювантной химиотерапии у пациенток с местно-распространенным раком молочной железы.

Материалы и методы. В данной работе представлен ретроспективный сравнительный анализ данных пациенток с местно-распространенным РМЖ со стадией опухолевого процесса IIIA-IIIС, проходивших обследование и лечение в НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2000 по 2020 гг. На первом этапе всем больным была проведена неoadъювантная химиотерапия и/или эндокринотерапия, далее — хирургическое лечение. В работе описано влияние сроков хирургического лечения на частоту полной патоморфологической регрессии опухоли у пациенток с различными подтипами РМЖ; а также на безрецидивную выживаемость и частоту развития хирургических осложнений.

Introduction. Over the past few decades, the incidence of breast cancer (BC) has been steadily growing. Despite an increase in the detection of early-stage BC, a significant number of newly diagnosed cases are still locally advanced. Approaches to the treatment of these stages have changed considerably. As a result, a comprehensive (trimodal) approach, including the use of neoadjuvant drug therapy in the first stage and local methods (surgery, radiotherapy) in the second stage, has been recognised as the generally accepted standard. At the same time, despite an ever-increasing body of knowledge about the efficacy and safety of surgery, many issues remain unresolved. In particular, the influence of the timing of surgery on the likelihood of complete pathomorphological regression of the tumour and the long-term outcomes of treatment remain unresolved.

Aim. To develop an optimal approach to determining the timing of surgery after completion of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced BC.

Materials and Methods. This paper presents a retrospective comparative analysis of the data of patients with locally advanced stage IIIA-IIIС BC who were evaluated and treated at the Research Institute of Clinical Oncology of FSBI N.N. Blokhin NMRCO of the Ministry of Health of Russia from 2000 to 2020. All patients received neoadjuvant chemotherapy and/or endocrine therapy in the first stage, followed by surgical treatment. The paper describes the effect of the timing of surgical treatment on the rate of complete pathological tumor regression in patients with different BC subtypes, as well as on recurrence-free survival and the incidence of surgical complications.

Результаты. По результатам проведенного многофакторного анализа было показано независимое негативное влияние временного интервала (> 42 дней) до проведения хирургического лечения на вероятность констатации полной патоморфологической регрессии опухоли ($p = 0,049$). Факт позднего проведения хирургического вмешательства также снижает показатели безрецидивной выживаемости пациенток, в первую очередь, при высокоагрессивных опухолях молочной железы (тройной негативный, люминальный и нелюминальный HER2-позитивный варианты, $p = 0,026$). Кроме того, выявлено, что выполнение хирургических вмешательств в ранние сроки (до 21 дня) после завершения неoadъювантной химиотерапии ассоциируется с достоверным повышением рисков хирургических осложнений (14,5 %, $p = 0,009$).

Заключение. Результаты нашего исследования позволили определить оптимальные сроки выполнения хирургического вмешательства у больных местно-распространенным РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы; сроки выполнения хирургического этапа; отдаленные результаты; полный патоморфологический ответ

Для цитирования: Петровский А.В., Амосова В.А., Румянцев А.А., Фролова М.А., Коваленко Е.И., Артамонова Е.В. Влияние сроков выполнения хирургического лечения на отдаленные результаты лечения пациенток с местно-распространенным раком молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(2): 340-350.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-340-350

✉ Контакты: Амосова Виктория Андреевна, Amosova_va@mail.ru

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) — всемирный лидер в структуре онкологической заболеваемости среди женщин. В структуре общей онкологической заболеваемости (оба пола) доля РМЖ составила 12,1 %. В 2021 г. в Российской Федерации (РФ) было зарегистрировано 69 714 новых случаев развития РМЖ, что соответствует доле в 22,1 % от числа всех выявленных злокачественных новообразований у женщин [1]. Следует отметить, что несмотря на улучшение методов диагностики и визуализации, удельный вес пациентов с запущенными стадиями (III–IV) остается на достаточно высоком уровне — 27,7 % [2].

Подходы к лечению местно-распространенного РМЖ претерпевали колоссальные изменения, в результате которых общемировым стандартом был признан комплексный (тримодальный) подход, включающий применение на первом этапе неoadъювантной лекарственной терапии и локальных методов на втором. Это позволило добиться значительных успехов в снижении частоты местных рецидивов, увеличения частоты полных морфологических ответов, а также улучшения качества жизни.

При лечении местнораспространенных форм РМЖ задача предоперационной лекарственной терапии состоит в переводе нерезектабельных опухолей в резектабельное состояние. Регрессия опухоли под влиянием лекарственной терапии может способствовать выполнению органосохраняющих операций у пациентов, изначально обре-

Results. Multivariate analysis showed an independent negative effect of the time interval (> 42 days) before surgical treatment on the probability of complete pathological tumor regression ($p = 0.049$). Late surgical intervention also reduces recurrence-free survival, primarily in patients with highly aggressive BCs (triple negative, luminal and non-luminal HER2-positive variants, $p = 0.026$). In addition, surgical interventions performed early (up to 21 days) after completion of neoadjuvant chemotherapy were found to be associated with a significantly increased risk of surgical complications (14.5 %, $p = 0.009$).

Conclusion. The results of our study allowed us to determine the optimal timing of surgery in patients with locally advanced BC.

Keywords: breast cancer; timing of the surgical treatment; long-term outcomes; complete pathological response

For Citation: Alexander V. Petrovsky, Viktoria A. Amosova, Alexey A. Rumyantsev, Mona A. Frolova, Elena I. Kovalenko, Elena V. Artamonova. Influence of the timing of surgery on the long-term outcomes in patients with locally advanced breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(2): 340-350. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-340-350

ченных на полное удаление железы. Постоянно увеличивающийся объем знаний об эффективности и безопасности хирургических вмешательств при РМЖ закономерно ведет к расширению показаний к их выполнению — с одновременным возникновением новых вопросов и вызовов, на которые еще только предстоит найти ответы клиницистам и исследователям.

До сих пор не определены оптимальные сроки выполнения хирургического вмешательства у пациенток с местно-распространенным РМЖ после неoadъювантной лекарственной терапии. Большинство авторов склоняются к интервалу до выполнения хирургического лечения ≤ 6 нед., хотя литературные данные носят противоречивый характер. Так, одной из первых работ, подтвердивших данный факт, стало исследование в MD Anderson Cancer Center. В 2015 г. R. Sanford и соавт. опубликовали одноцентровый ретроспективный анализ (1995–2007 гг.), в который вошла 1 101 пациентка с I–III стадиями РМЖ, которым проводилась антрациклин- и/или таксан-содержащая неoadъювантная химиотерапия. В зависимости от времени до выполнения хирургического лечения пациентки были разделены на 3 группы: ≤ 4 нед. ($n = 335$; 30,4 %), 4–6 нед. ($n = 524$; 47,6 %) и 6–24 нед. ($n = 242$; 22,0 %) соответственно. По результатам исследования, авторами были получены противоречивые результаты. В подгруппах пациенток с временем до выполнения хирургического лечения ≤ 4 нед., 4–6 нед. и > 6 нед. показатель 5-летней

общей выживаемости составил 79 %, 87 % и 81 % соответственно, при этом различия между группой 4–6 нед. и остальными были статистически достоверными ($p < 0,05$). В свою очередь, показатель 5-летней безрецидивной выживаемости составил 74 %, 78 % и 74 % соответственно ($p > 0,2$). Однако в дальнейшем авторами работы был проведен дополнительный многофакторный анализ, результаты которого продемонстрировали отсутствие различий в общей выживаемости и безрецидивной выживаемости между сформированными подгруппами пациенток [3].

T. Sutton и соавт. в 2020 г. опубликовали результаты многоцентрового ретроспективного исследования, посвященного оценке времени до выполнения хирургического лечения после неoadъювантной химиотерапии, всего в работу было включено 463 пациентки, медиана возраста пациенток составила 53 года. Пациентки были разделены на 3 группы в зависимости от оцениваемого показателя: ≤ 4 нед., 4–6 нед. и > 6 нед. По результатам многофакторного анализа, время до хирургического лечения > 6 нед. ассоциировалось с ухудшением 5-летней безрецидивной выживаемости пациенток по сравнению с интервалом ≤ 4 нед. (ОР 3,45; $p < 0,001$); для интервала 4–6 нед. была выявлена аналогичная тенденция, однако статистическая значимость достигнута не была (ОР 1,88; $p = 0,0567$) [4].

M. Al-Masri и соавт. в 2021 г. опубликовали результаты анализа лечения 468 пациенток с I–III стадиями РМЖ, проходившие лечение в клинике King Hussein Cancer Center (Иордания). Медиана наблюдения составила 46 мес. В зависимости от времени до выполнения хирургического лечения пациентки были разделены на три группы: < 4 нед. ($n = 142$), 4–8 нед. ($n = 284$) и > 8 нед. ($n = 42$). В группе пациенток с временем до выполнения хирургического лечения < 4 нед. у большего числа пациенток (69 %) была III стадия опухолевого процесса по сравнению с группой 4–8 нед. (57 %) и > 8 нед. (38 %), различия были статистически достоверными ($p < 0,001$). По другим характеристикам сформированные группы были сопоставимы. По результатам исследования, достоверных различий в отдаленных результатах лечения между группами пациенток с точки зрения безрецидивной выживаемости выявлено не было ($p = 0,546$). В то же время обращает на себя внимание тот факт, что пациентки с временем до хирургического лечения ≥ 8 нед. характеризовались достоверно худшей общей выживаемостью (ОР 2,851; $p = 0,044$), по сравнению с группой 4–8 нед. Значимых различий между пациентками, прооперированными в срок < 4 нед. и 4–8 нед. отмечено не было [5].

C. Arciego и соавт. в 2019 г. опубликовали ретроспективную работу, посвященную оценке

временного интервала между завершением неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) и выполнением хирургического этапа лечения у пациенток с I–III стадиями РМЖ, в анализ вошло 388 пациенток, проходивших лечение в период с 1998 по 2010 гг. Медиана времени между НАХТ и хирургическим лечением составила 35 дней (5–163 дня). Авторами не было получено значимых различий в результатах лечения пациенток с точки зрения общей или безрецидивной выживаемости в зависимости от временного интервала до хирургического лечения при анализе временных интервалов (≤ 4 нед., 4–6 нед., 6–8 нед. или > 8 нед.), а также при анализе данного показателя как продолжительной переменной [6].

Culliane и соавт. в 2021 г. опубликовали результаты мета-анализа, включавшего 5 исследований (8 974 пациентки) и посвященного попытке уточнения оптимальных сроков выполнения хирургического лечения при РМЖ после неoadъювантной химиотерапии. По результатам исследования, было выявлено, что выполнение хирургического лечения в сроках ≤ 8 нед. с момента завершения неoadъювантной химиотерапии ассоциировано с улучшением безрецидивной выживаемости пациенток (ОШ 0,71; $I^2 = 0$ %, $p = 0,04$). В то же время более короткий временной интервал до хирургического лечения, < 4 нед. не приводит к значимому улучшению как общей (ОШ 0,78; $p = 0,37$; $I^2 = 60$ %), так и безрецидивной выживаемости (ОШ 1,01; $p = 0,93$; $I^2 = 18$ %). Авторы не проводили дополнительного мета-регрессионного анализа для уточнения влияния на отдаленные результаты других факторов, таких как стадия опухолевого процесса или иммунофенотип опухоли [7].

A. Bartholomew и соавт. в 2019 г. опубликовали результаты ретроспективного исследования, посвященного выполнению мастэктомии с сохранением сосково-ареолярного комплекса после проведения НАХТ. В качестве одной из задач исследования авторы выбрали оценку частоты послеоперационных осложнений в зависимости от срока с момента завершения НАХТ. В работу было включено 832 пациентки. Медиана времени до выполнения хирургического лечения составила 40,5 дней (20–165 дней). Авторами исследования не было выявлено значимого влияния временного интервала между завершением неoadъювантной химиотерапии и выполнением хирургического лечения на частоту послеоперационных осложнений в одно- и многофакторном анализе ($p > 0,1$). К сожалению, авторы не провели анализ отдаленных результатов лечения пациенток в зависимости от временного фактора [8].

Все перечисленные выше работы обладают рядом недостатков и не позволяют достоверно определить оптимальные сроки проведения хи-

рургического этапа лечения после завершения неoadьювантной химиотерапии у пациенток с местно-распространенным РМЖ. Это и предопределяет актуальность проведения нашего исследования. Цель исследования — выработать оптимальный подход к определению сроков выполнения хирургического этапа лечения после завершения неoadьювантной химиотерапии у пациенток с местно-распространенным РМЖ (ША–ШС стадий).

Материалы и методы

Данное исследование представляет собой ретроспективный сравнительный анализ данных пациентов с местно-распространенным РМЖ со стадией опухолевого процесса ША–ШС (за исключением пациенток с Т3N1M0 стадией по классификации TNM), проходивших обследование и лечение в НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2000 по 2020 гг. Всем больным на первом этапе была проведена неoadьювантная химиотерапия и/или эндокринотерапия, далее они были подвергнуты хирургическому лечению. Адьювантное лечение в исследуемых группах назначалось с учетом клинических рекомендаций на период проведения лечения. Послеоперационные осложнения (серома, лимфорея, болевой синдром, отек верхней конечности, нарушение чувствительности плеча, инфицирование раны, ограничение подвижности в плечевом суставе) оценивались в соответствии с биномиальным принципом деления (есть или нет), без дополнительного разделения по подтипам и степени тяжести.

Первичной конечной точкой была выбрана частота полной патоморфологической регрессии (пПР) опухоли после выполнения хирургического лечения в зависимости от времени до выполнения хирургического лечения. Последнее рассчитывалось как количество дней между последним днем последнего курса химиотерапии и датой хирургического лечения. Вторичные конечные точки включали: влияние сроков хирургического лечения на частоту полной патоморфологической регрессии опухоли у пациенток с различными подтипами РМЖ; а также на безрецидивную выживаемость и частоту развития хирургических осложнений по классификации Clavien-Dindo.

Статистический анализ и обработка полученных результатов проводились с использованием программы IBM SPSS. Statistic 26. Выживаемость анализировалась в соответствии с методом Каплана – Майера. Для сравнения уровней выживаемости использовался log-rank-тест. Применялся 95 % доверительный интервал и двусторонний Р. Достоверность отличий оценивали при уровне значимости 0,05 (p = 0,05).

Факторы риска, влияющие на выживаемость, искали при помощи регрессии Кокса (одно- и многофакторный анализы).

Результаты

Исследуемую когорту больных составили 874 пациентки с ША–ШС стадиями РМЖ (таблица).

**Общая характеристика пациенток
General characteristics of the patients**

Признак	N пациенток	% (min-max)
Всего включено	874	100 %
Возраст, медиана	45,8 лет	25,9–74,0 лет
Стадия Т*		
T1	254	29,1 %
T2	138	15,7 %
T3	292	33,4 %
T4	190	21,7 %
Стадия N*		
N0	52	5,9 %
N1	275	31,5 %
N2	413	47,2 %
N3	134	15,3 %
Стадия AJCC		
ША	571	65,3 %
ШВ	169	19,3 %
ШС	134	15,3 %
Размер опухоли, медиана	61 мм	20–121 мм**
Гистологический тип		
Протоковый	793	90,7 %
Дольковый	71	8,1 %
БДУ/другие типы	10	1,1 %
Ст. злокачественности		
Grade 1	166	19,0 %
Grade 2	416	47,6 %
Grade 3	292	33,4 %
Подтип опухоли		
Люминальный А	181	20,7 %
Люминальный В (HER2-)	128	14,6 %
Люминальный В (HER2+)	199	22,8 %
HER2+	151	17,4 %
Тройной негативный	215	24,5 %
Предоперационная**		
Химиотерапия	794	90,8 %
Эндокринотерапия	85	9,7 %
Анти-HER2-терапия	361	41,3 %
Другие виды терапии***	5	0,57 %
Мутации BRCA1/2		
Выявлены	102	11,7 %
Не выявлены	618	70,7 %
Статус неизвестен	154	17,6 %
Полный патоморфоз		
Нет	613	70,1 %
Да	261	29,9 %
Время до хирургического лечения, медиана	30 дней	10–95 дней

*указана клиническая оценка стадии опухолевого процесса до начала проведения этапа лекарственной предоперационной терапии; **сумма составляет > 100 %, т. к. одна пациентка могла получать более одной терапевтической опции в составе неoadьювантной терапии (например, химиотерапия + анти-HER2-терапия); БДУ — без дополнительного уточнения.

Наибольшее количество пациенток относилось к люминальным суррогатным подтипам РМЖ — 508 (58,2 %), из них люминальный А и люминальный В подтип были у 181 (20,7 %) и 327 (37,4 %) пациенток соответственно, у 151 (17,4 %) был HER2-позитивный РМЖ без экспрессии рецепторов стероидных гормонов, а у 215 (24,5 %) был тройной негативный подтип РМЖ. Наиболее часто в качестве предоперационного лечения назначалась химиотерапия, вне зависимости от подтипа опухоли. Данный вид лечения был проведен всем (100 %) пациенткам с тройным негативным вариантом РМЖ и с HER2-позитивным подтипом данного заболевания. При люминальном А и люминальном В подтипах химиотерапия проводилась у 142 (78,5 %) и 286 (87,5 %) пациенток соответственно. Неoadъювантная эндокринотерапия как самостоятельный метод лечения была назначена 39 (21,5 %) и 46 (14,1 %) пациенткам соответственно, при этом у 5 (0,57 %) пациенток был осуществлен переход с эндокринотерапии на химиотерапию в связи с отсутствием клинического эффекта.

Медиана времени до проведения хирургического лечения в общей популяции исследования составила 30 дней (от 10 до 95 дней). Большинство пациенток прошли хирургический этап лечения в срок от 23 до 39 дней. Медиана длительности наблюдения за включенными в исследование пациентками составила 147 мес. (95 % ДИ 144–152 мес.). Нами проведен анализ (методом Каплана – Майера) по времени до выполнения хирургического лечения в зависимости от суррогатного подтипа опухоли (рис. 1). Было выявлено, что пациентки с люминальным А подтипом, по сравнению с другими подтипами РМЖ, характеризовались достоверно более долгим периодом до выполнения хирургического этапа лечения ($p = 0,012$).

Частота констатации полной патоморфологической регрессии в зависимости от сроков выполнения хирургического лечения и других факторов

По результатам проведенного однофакторного анализа данных, время до проведения хирургического лечения достоверно ассоциировалось с вероятностью обнаружения полной патоморфологической регрессии опухоли — увеличение данного срока на каждый 1 день было ассоциировано со снижением шансов на достижение полного патоморфоза опухоли (ОШ 0,982; $p = 0,009$). Ожидается, другими факторами, оказывающими значимое влияние на вероятность достижения полного лечебного патоморфоза были подтип опухоли — «агрессивные» подтипы РМЖ, нелюминальный HER2-позитивный и

тройной негативный характеризовались наибольшей вероятностью достижения полной патоморфологической регрессии опухоли ($p < 0,0001$ для обоих сравнений), по сравнению с люминальным А подтипом.

Увеличение степени злокачественности опухоли на каждую единицу градации также было ассоциировано с достоверным повышением шансов достижения полного патоморфоза (ОШ 1,336; $p = 0,007$), как и высокий уровень пролиферативной активности опухоли — при значении индекса Ki-67 ≥ 20 % отношение шансов достижения полного патоморфоза увеличивалось до 2,075 ($p < 0,001$).

Примечательно, что при оценке влияния размеров первичной опухоли на вероятность достижения полного патоморфоза было выявлено, что его вероятность тем ниже, чем больше размеры первичной опухоли — за каждый 1 мм увеличения размеров первичной опухоли вероятность полной патоморфологической регрессии статистически достоверно снижалась (ОШ 0,99; $p = 0,041$).

По результатам проведенного многофакторного анализа, нами было подтверждено независимое негативное влияние временного интервала до проведения хирургического лечения на вероятность достижения полной патоморфологической регрессии опухоли ($p = 0,049$).

Для того, чтобы дополнительно уточнить влияние сроков до выполнения хирургического лечения на вероятность констатации полного патоморфоза опухоли у пациенток с местно-распространенным РМЖ проведен анализ с включением показателя времени до хирургического лечения в виде категориальной переменной — с трансформацией исходных данных и разбивкой их на три временных периода: 0–21 день (до 3 недель), 22–42 дня (3–6 нед.) и > 42 дней (> 6 нед.). Такое разделение по времени было выбрано с учетом данных литературы.

По результатам проведенного регрессионного анализа, было выявлено, что наиболее выраженное снижение шансов на обнаружение полной патоморфологической регрессии опухоли отмечалось при задержке выполнения оперативного лечения ≥ 42 дней с момента завершения химиотерапии ($p = 0,033$).

В то же время с учетом отсутствия достоверных различий между категориями ≤ 21 дня и 22–42 дней ($p = 0,332$) нами было принято решение об их объединении и проведении бинаминального анализа этого фактора в рамках схожей многофакторной модели. В таком случае время до хирургического лечения > 42 дней также достоверно оказывало негативное влияние на шансы достижения полного патоморфоза ($p = 0,049$).

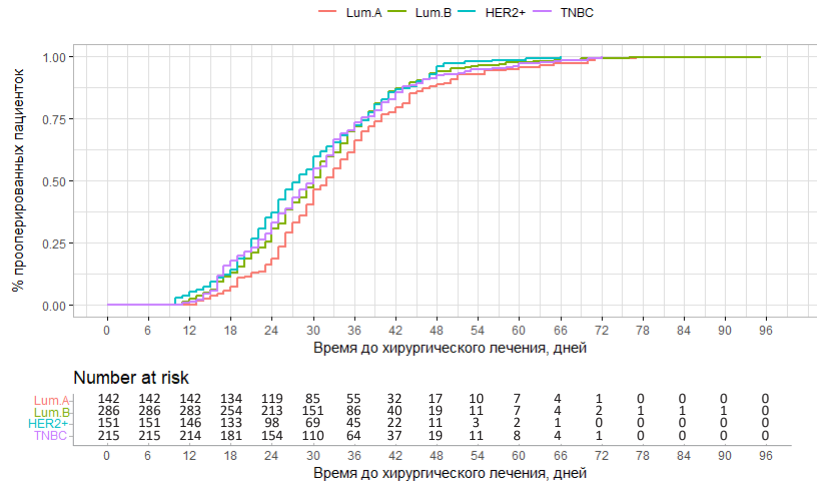


Рис. 1. Инвертированная кривая Каплана – Майера по времени до выполнения хирургического лечения (в зависимости от фенотипа опухоли)
 Fig. 1. Inverted Kaplan – Meier curve for time to surgical treatment (depending on tumor phenotype)

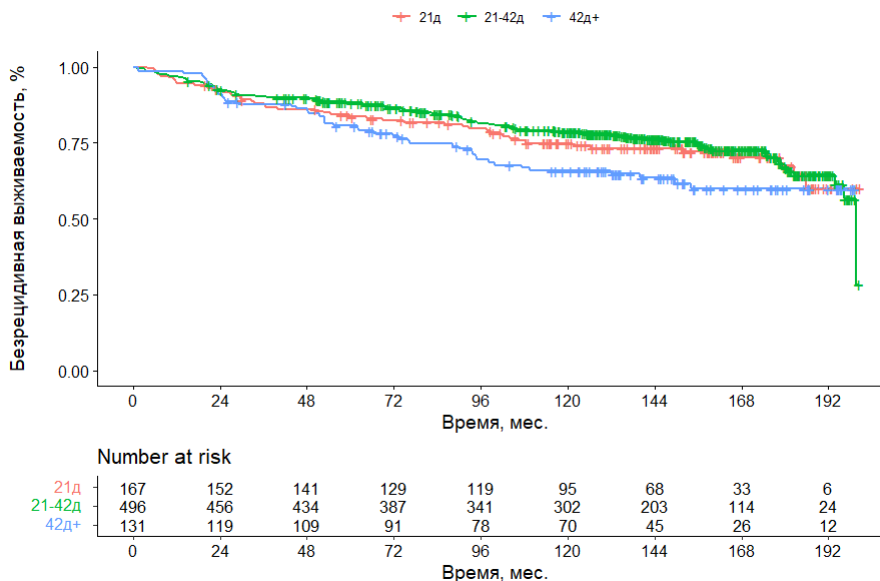


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость пациенток в зависимости от сроков выполнения хирургического вмешательства
 Fig. 2. Relapse-free survival of patients depending on the timing of surgical intervention

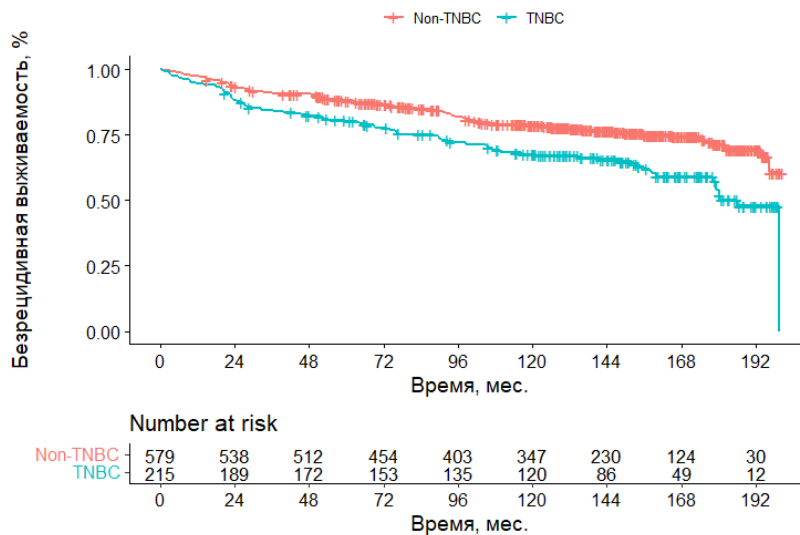


Рис. 3. Кривые Каплана – Майера по безрецидивной выживаемости пациенток (тройной негативный РМЖ по сравнению с другими вариантами РМЖ)
 Fig. 3. Kaplan – Mayer curves for relapse-free survival of patients (triple negative BC versus other BC variants)

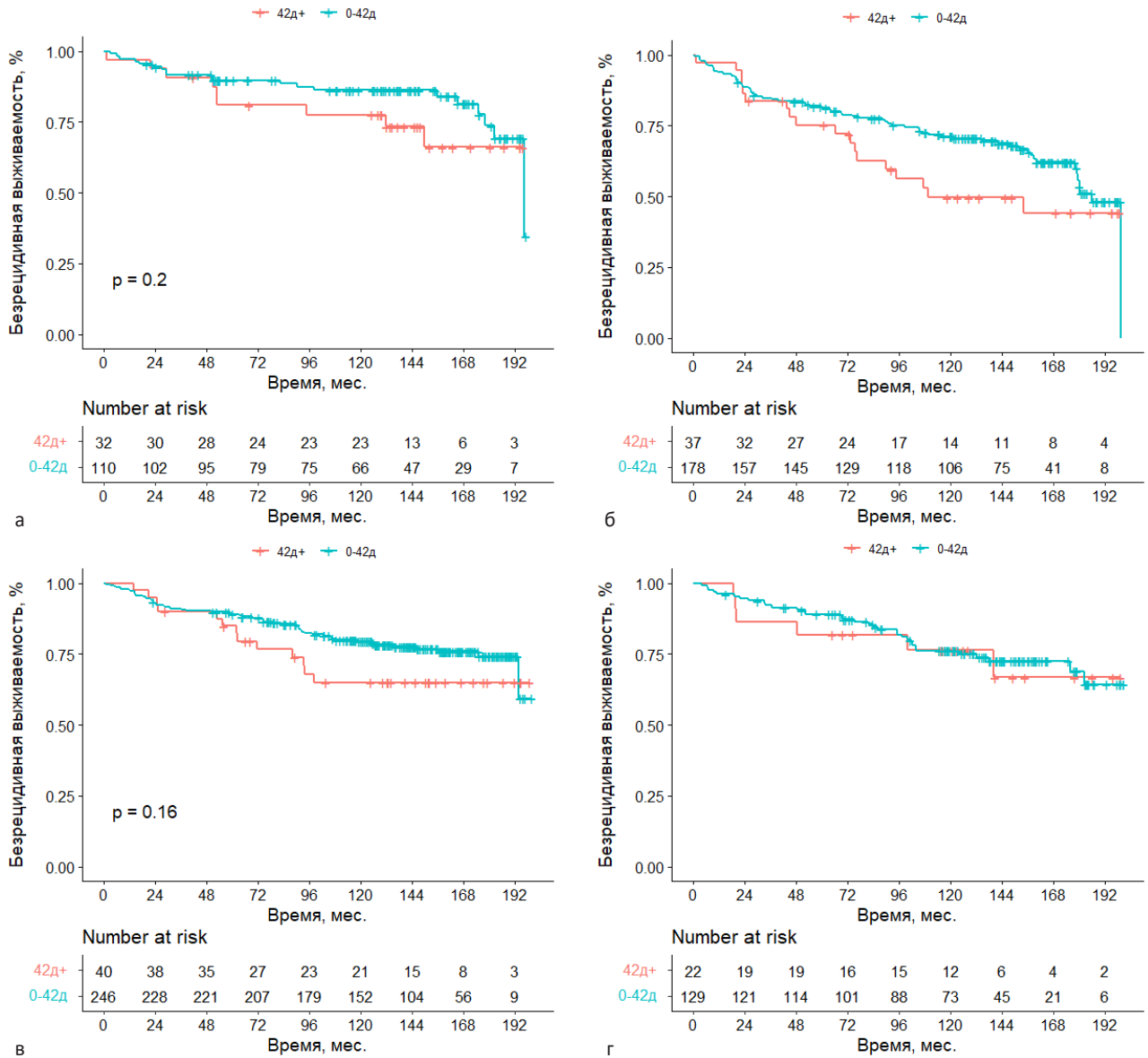


Рис. 4. Кривые Каплана – Майера по безрецидивной выживаемости пациенток в зависимости от времени до выполнения хирургического вмешательства — 0–42 дня, по сравнению со сроком до хирургического лечения > 42 дней (а — люминальный А фенотип, б — тройной негативный фенотип, в — люминальный В HER2+/HER2- фенотипы, г — HER2-позитивный фенотип)

Fig. 4. Kaplan – Mayer curves for relapse-free survival of patients depending on the time before surgery: 0–42 days versus > 42 days (a — luminal A phenotype, б — triple negative phenotype, в — luminal B HER2+/HER2 phenotypes, г — HER2-positive phenotype)

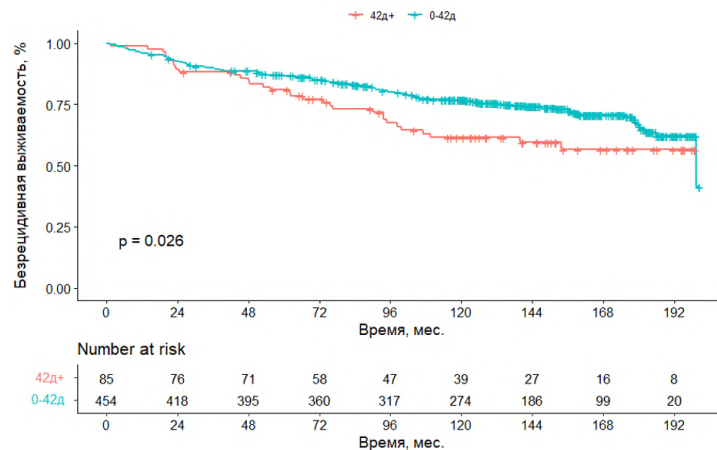


Рис. 5. Кривые Каплана – Майера по безрецидивной выживаемости пациенток в зависимости от времени до выполнения хирургического вмешательства — 0–42 дня, по сравнению со сроком до хирургического лечения > 42 дней («агрессивные фенотипы» РМЖ)

Fig.5. Kaplan-Mayer curves for relapse-free survival of patients depending on the time before surgery: 0–42 days versus > 42 days (aggressive phenotypes of BC)

Анализ выживаемости

Ключевой вторичной конечной точкой исследования была безрецидивная выживаемость пациенток, которая определялась как время от начала специфического противоопухолевого лечения до выявления рецидива заболевания или смерти по любой причине.

Был проведен анализ выживаемости пациенток в соответствии с вышеуказанным разделением временных интервалов до выполнения хирургического вмешательства (рис. 2). Результаты выживаемости в категориях пациенток с временным интервалом 0–21 и 22–42 дня выглядят сопоставимыми, в то время как при увеличении интервала до хирургического лечения > 42 дней ассоциируется со значимым снижением безрецидивной выживаемости пациенток ($p = 0,022$). Для корректной оценки влияния данного фактора на отдаленные результаты лечения нами был проведен однофакторный и многофакторный анализ путем построения регрессионной модели Кокса.

Достоверные различия в отдаленных результатах лечения пациенток, прооперированных в срок 0–21 дня и 22–42 дней после завершения неoadьювантной терапии выражены слабо или отсутствуют ($p = 0,540$). Для категории пациенток, прооперированных в срок после 42 дней с момента завершения, относительный риск прогрессирования опухолевого процесса повышался на 60 % (ОР 1,606; 95 % ДИ 1,069–2,414; $p = 0,022$), различия статистически достоверны.

При однофакторном анализе было выявлено достоверное ухудшение прогноза пациенток с ПС стадией РМЖ опухолевого процесса (ОР 2,004; $p < 0,001$). Увеличение степени злокачественности опухоли также было ассоциировано с повышением риска прогрессирования или смерти пациенток (ОР 1,286; $p = 0,013$). Среди различных подтипов РМЖ достоверное негативное прогностическое значение продемонстрировал только тройной негативный подтип (рис. 3). Пациентки с данным вариантом РМЖ характеризовались значительно менее благоприятным прогнозом не только по сравнению с люминальным А вариантом опухоли (ОР 1,985; $p < 0,001$), но и по сравнению с другими вариантами опухоли (ОР 1,734; $p < 0,001$).

Многофакторный регрессионный анализ показал, что увеличение времени до хирургического лечения > 42 дней приводит к клинически и статистически значимому повышению риска прогрессирования заболевания (ОР 0,669; $p = 0,017$). Особенно важно, что данный результат был получен в результаты многофакторного анализа, с поправкой на возраст пациенток, размеры опухоли и степень её злокачественности, стадию опухолевого процесса, подтип опухоли и факт достижения полного лечебного патоморфоза. Отметим,

что при анализе данного фактора в его исходном виде в аналогичной многофакторной модели была зарегистрирована статистическая достоверность к повышению рисков прогрессирования пациенток по мере увеличения срока до хирургического лечения (ОР 1,01; $p = 0,045$). Другими факторами, продемонстрировавшими независимое прогностическое значение в многофакторном анализе, были ПС стадия опухолевого процесса (ОР 2,091; $p < 0,001$), достижение полного патоморфоза (ОР 0,533; $p < 0,001$), а среди суррогатных подтипов опухоли — тройной негативный вариант заболевания (ОР 2,271; $p < 0,001$).

Кроме того, была проведена оценка влияния сроков до хирургического лечения на результаты лечения пациенток в зависимости от фенотипа опухоли (рис. 4). Очевидно, наиболее важное клиническое значение время до хирургического лечения имело при тройном негативном варианте РМЖ.

Примечательно, что в то время как при другом агрессивном подтипе РМЖ — HER2-позитивном — таких различий выявлено не было ($p = 0,087$), при люминальном В подтипе выживаемость пациенток, прооперированных в срок > 42 дней после завершения химиотерапии также значительно снижалась.

Последний феномен было решено изучить подробнее. Внутри люминального В подтипа РМЖ мы дополнительно разделили пациенток на HER2-позитивных и HER2-негативных и, ожидаемо, были получены тенденция к значимости различий только у HER2-позитивных пациенток ($p = 0,097$).

С учетом вышеизложенного нами была выделена подгруппа пациенток с «агрессивными» морфологическими формами РМЖ, в которую были включены больные с тройным негативным вариантом заболевания и пациентки с люминальным и нелюминальным HER2-позитивным РМЖ. Анализ безрецидивной выживаемости продемонстрировал значимые различия в отдаленных результатах лечения в зависимости от времени до выполнения хирургического лечения, $p = 0,026$ (рис. 5).

Частота осложнений хирургического лечения

Одним из анализируемых в рамках данного подраздела показателей была частота осложнений после хирургического лечения в зависимости от временного интервала между его выполнением и завершением химиотерапии. Предполагалось, что ранние сроки выполнения оперативного вмешательства могут повышать риски непосредственных осложнений хирургического лечения за счет влияния таких факторов, как миелосупрессия и связанное с ней угнетением местных и системных факторов иммунологической защиты (повышение

рисков раневой инфекции) и нарушения регенеративных способностей ткани (риски отторжения трансплантатов, заживления швов). В соответствии с данной гипотезой был проведен анализ. Включались все пациентки, которым проводилась неоадьювантная химиотерапия (но не эндокринотерапия), у которых было проведено хирургическое лечение. Всего в данную часть анализа вошло 794 пациентки.

Ни один из проанализированных факторов не был ассоциирован с риском развития хирургических осложнений, включая наш основной анализируемый показатель — время до выполнения хирургического лечения. Для уточнения роли данного фактора, в соответствии с теми же принципами, которые были использованы при проведении предшествующих аналитических этапов, мы проанализировали фактор времени как категориальную переменную с разделением его на три основных временных периода: 0–21, 22–42 и ≥ 42 дней между завершением химиотерапии и выполнением хирургического лечения. Временной фактор в действительности продемонстрировал нелинейное отношение к вероятности развития хирургических осложнений. Риски были максимальными у тех пациенток, которые были прооперированы в короткие сроки, до 21 дня с момента завершения противоопухолевой химиотерапии (14,5 %, $p = 0,009$). Это повышение рисков нивелировалось ко 2 анализируемому периоду (8,1 %) и далее оставались стабильными — достоверных различий в частоте хирургических осложнений между 2 и 3 анализируемыми периодами отмечено не было ($p = 0,206$). Данная находка представляется крайне важной с практической точки зрения, т. к. может быть имплементирована в клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи.

Обсуждение

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что оптимальным временем для выполнения хирургического этапа лечения при местно-распространенном РМЖ является временной интервал до 42 дня с точки зрения вероятности констатации полной патоморфологической регрессии опухоли. Что немаловажно, это транслировалось и в увеличение безрецидивной выживаемости пациенток — ключевой вторичной конечной точки нашего исследования.

В контексте работ других авторов, опубликованных в международной литературе по данной теме, наше исследование отличается уникальной особенностью — оно было полностью посвящено изучению популяции пациенток с местно-распространенными формами РМЖ, в

то время как в других исследованиях эти пациентки включались только как часть общей популяции больных и, как правило, их доля не превышала 30 % от всех включенных в исследование. Тем не менее полученные результаты согласуются с публикацией Sanford и соавт., которые продемонстрировали ухудшение выживаемости пациенток при увеличении срока до выполнения хирургического лечения > 6 нед., а также ряда других авторов. Отдельно отметим, что нами не были выявлены различия в выживаемости между временными периодами 0–22 и 22–42 днями до выполнения хирургического лечения — результат контрастирует с крупным исследованием Omarini и соавт., в котором было показано, что «позднее» хирургическое лечение снижает 5-летнюю БВ с 96 % до 76 % (ОР 3,11; $p = 0,008$), а также ассоциируется со снижением показателя 5-летней общей выживаемости (ОР 3,10; $p = 0,03$) [9]. Тем не менее авторами была изучена только одна временная точка, что снижает точность представленных результатов.

Ожидаемо, обратной стороной проблемы определения оптимальных сроков выполнения хирургического лечения оказалась частота развития осложнений. В нашей работе было убедительно продемонстрировано, что с одной стороны, раннее выполнение хирургического лечения способствует улучшению отдаленных результатов лечения пациенток. С другой стороны, этот же фактор тесно связан с рисками возникновения осложнений. Решением этой проблемы может быть подход, основанный на анализе рисков в зависимости от периода выполнения хирургического лечения — наши результаты демонстрируют, что срок выполнения хирургического лечения до 42 дней (6 нед.) ассоциируется с благоприятными непосредственными и отдаленными результатами лечения пациенток даже с «агрессивными» подтипами РМЖ. В то же время период ≥ 21 дня с момента завершения химиотерапии представляется наиболее безопасным для проведения хирургического лечения. Несложные математические расчеты показывают, что для большинства пациенток оптимальным сроком выполнения хирургического лечения является период 22–42 дней.

Все перечисленные исследования и работы, включая настоящую, по своей природе являются ретроспективными, что может быть причиной ряда непредумышленных искажений, связанных с природой ретроспективных исследований. В то же время принимая во внимание этические и организационные аспекты данного вопроса, едва ли когда-либо будут проведены проспективные рандомизированные исследования, посвященные проблеме выбора оптимального времени выполнения хирургического лечения

после завершения НАХТ при РМЖ или других заболеваниях. Соответственно, рационально проведенные ретроспективные работы следует рассматривать как безальтернативный источник информации для принятия клинических решений в данном аспекте лечения пациенток.

Заключение

Таким образом, результаты данного исследования суммируют и обобщают научный и практический опыт крупнейшей в Европе онкологической клиники ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в лечении пациенток с местно-распространенным РМЖ.

В данном исследовании было подтверждено, что позднее проведение хирургического вмешательства снижает показатели безрецидивной выживаемости пациенток. На большом клиническом материале продемонстрировано, что чем позже выполняется хирургический этап лечения после завершения неoadъювантной химиотерапии, тем ниже вероятность констатации полной патоморфологической регрессии опухоли, в первую очередь – при высокоагрессивных опухолях молочной железы. Выявлено, что выполнение хирургических вмешательств в ранние сроки после завершения неoadъювантной химиотерапии ассоциируется с достоверным повышением рисков хирургических осложнений, однако данный негативный эффект нивелируется по истечению 3-недельного срока с момента завершения химиотерапии.

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. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA Declaration of Helsinki as amended in 2013. All patients signed informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Петровский А.В. — работа с литературой, анализ полученных результатов, написание статьи;

Амосова В.А. — редактирование и переработка рукописи; Румянцев А.А. — статистическая обработка;

Артамонова Е.В., Коваленко Е.И., Фролова М.А. — редактирование и переработка рукописи, консультация по определенным вопросам.

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

Petrovsky A.V. — processed literature, analyzed the results, wrote the article;

Amosova V.A. — participated in editing and revision of the manuscript;

Rumyantsev A.A. — performed statistical analysis;

Frolova M.A., Kovalenko E.I., Artamonova E.V. — participated in editing and revision of the manuscript, provided consultation on certain issues.

All authors have approved the final version of the article to be published, 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. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2021;(илл.): 252. ISBN 978-5-85502-268-1. [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 NMRRC of the Ministry of Health of Russia. 2021;(ill.): 252. ISBN 978-5-85502-268-1. (In Rus)].
2. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022;(илл.): 239. ISBN: 978-5-85502-275-9. [Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. The state of oncological care for the population of Russia in 2021. Moscow: P. Hertsen MORI – branch of the FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia. 2022;(ill.): 239. ISBN: 978-5-85502-275-9. (In Rus)].
3. Sanford R.A., Lei X., Barcenas C.H., et al. Impact of time from completion of neoadjuvant chemotherapy to surgery on survival outcomes in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23(5): 1515-21.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-015-5020-3>.
4. Sutton T.L., Johnson N., Schlitt A., et al. Surgical timing following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer affects postoperative complication rates. *Am J Surg.* 2020; 219(5): 741-745.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2020.02.061>.
5. Al-Masri M., Aljalabneh B., Al-Najjar H., et al. Effect of time to breast cancer surgery after neoadjuvant chemotherapy on survival outcomes. *Breast Cancer Res Treat.* 2021; 186(1): 7-13.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-020-06090-7>.
6. Arciero C., Buhariwalla K., Liu Y., et al. Time from completion of neo-adjuvant chemotherapy to surgery: effects on outcomes in breast cancer patients. *Breast J.* 2020; 26(2): 155-161.-DOI: <https://doi.org/10.1111/tbj.13482>.
7. Cullinane C., Shrestha A., Al Maksoud A., et al. Optimal timing of surgery following breast cancer neoadjuvant chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2021; 47(7): 1507-1513.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.01.025>.

8. Bartholomew A.J., Dervishaj O.A., Sosin M., et al. Neoadjuvant chemotherapy and nipple-sparing mastectomy: timing and postoperative complications. *Ann Surg Oncol.* 2019; 26(9): 2768-2772.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07418-4>.
9. Omarini C., Guaitoli G., Noventa S., et al. Impact of time to surgery after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol.* 2017; 43(4): 613-618.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.09.020>.

Поступила в редакцию / Received / 12.11.2023

Прошла рецензирование / Reviewed / 22.02.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 22.04.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Александр Валерьевич Петровский / Alexander V. Petrovsky / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7514-280X>; SPIN-code: 5441-2747.

Виктория Андреевна Амосова / Viktoria A. Amosova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7207-631X>; SPIN-code: 4726-5951.

Алексей Александрович Румянцев / Alexey A. Rumyantsev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>; SPIN-code: 9536-3474.

Мона Александровна Фролова / Mona A. Frolova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8149-0085>; SPIN-code: 2809-7737.

Елена Игоревна Коваленко / Elena I. Kovalenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4763-7992>; SPIN-code: 5414-9471.

Елена Владимировна Артамонова / Elena V. Artamonova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>; SPIN-code: 2483-6309.





© И.С. Греков

Характеристика опухолевого ангиогенеза в различных гистологических типах карцином желудка

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Донецк, Российская Федерация

© Ilya S. Grekov

Characterization of Tumor Angiogenesis in Gastric Carcinomas at Different Stages of Their Progression

M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, the Russian Federation

Введение. Биологическое поведение опухоли во многом зависит от особенностей сосудистого русла и моделей опухолевого ангиогенеза. Изучение морфологии сосудов позволяет не только улучшить прогнозирование раннего метастазирования, но и разработать более эффективные методы лечения.

Материалы и методы. Изучено 55 случаев рака желудка (РЖ) различного гистологического строения по классификации P. Lauren. Для иммуногистохимического исследования использовались антитела к панцитокератину AE1/AE3, цитокератинам 17, 18, виментину, E-кадгерину, альфа-гладкомышечному актину (α -ГМА), CD31, CD34, Ki67. Оценивалась длина, морфология и плотность сосудистого русла опухоли, количество, характер и особенности стромы. Выявили морфологические признаки эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ), полноту и распространенность данного процесса в опухоли, и сопоставили с ангиогенезом.

Результаты. В опухоли кишечного типа мало преобладающих сосудов с полноценно построенными стенками. Обнаружен выраженный полиморфизм, большинство сосудов тонкостенные, синусоидного типа. Превалируют случаи с большой плотностью сосудистого русла. Не найдена связь между плотностью сосудистого русла и стадией заболевания ($p = 0,779$ по критерию хи-квадрат). В опухоли преобладает очаговая неполная ЭМТ. В диффузном РЖ мало преобладающих сосудов с полноценными стенками. В части сосудов эндотелий экспрессировал CD34 без экспрессии CD31. В эндотелии нет признаков пролиферативной активности. Во всех случаях ЭМТ чаще распространенная и неполная, реже обнаруживается полная ЭМТ. Строение сосудов в опухолях смешанного типа различное, мало сосудов с полноценно построенной стенкой. Чаще сосуды имели строение синусоид, тонкостенных щелей с просветами неправильной формы. В РЖ смешанного типа плотность русла была выше в участках недифференцированного рака, в сравнении с более дифференцированной аденокарциномой. Преобладают случаи с очаговой неполной ЭМТ.

Заключение. Сосуды отличаются большим разнообразием в морфологическом, функциональном и иммуноморфологическом профилях, что влияет на поведение опухоли в целом. В РЖ кишечного типа на инвазию опухоли в большей степени влияет плотность сосудистого русла, и менее — распространенность и полнота ЭМТ. В РЖ диф-

Introduction. The biological behavior of the tumor largely depends on the characteristics of the vascular bed and previous tumor angiogenesis models. Studying the morphology of vessels allows not only to improve the prediction of early metastasis, but also to develop more effective treatment methods.

Materials and Methods. We studied 55 cases of gastric cancer (GC) of various histological structures according to the the Laurén classification. Immunohistochemical study was performed using antibodies to pancytokeratin AE1/AE3, cytokeratins 17, 18, vimentin, E-cadherin, alpha-smooth muscle actin (α -SMA), CD31, CD34, Ki67. The length, morphology and density of the tumor vascular bed, the number, nature and features of the stroma were assessed. Morphological signs of epithelial-mesenchymal transition (EMT), the completeness and prevalence of this process in the tumor were identified and compared with angiogenesis.

Results. There are few pre-existing vessels with fully constructed walls in the intestinal-type tumor. The analysis revealed a pronounced polymorphism, with predominantly sinusoidal, thin-walled blood vessels. Cases with high vascular density prevail. We did not find any correlation between vascular bed density and tumor stage ($p = 0.779$ by chi-square test). Focal incomplete EMT prevails in the tumor. There are few pre-existing vessels with full walls in diffuse GC. In part of the vessels, the endothelium expressed CD34 without expressing CD31. There are no signs of proliferative activity in the endothelium. In all cases, EMT is more often widespread and incomplete; complete EMT is less common. The vessels structure varies in mixed tumors, with few having a fully constructed wall. More often, the vessels had the structure of sinusoids, thin-walled with irregularly shaped openings. In mixed GC, bed density was higher in areas of undifferentiated cancer compared to well differentiated adenocarcinoma. Cases with focal incomplete EMT predominate.

Conclusion. The vessels are characterized by great morphological, functional, and immunomorphological diversity, which affects the tumor behavior. In intestinal-type GC, tumor invasion is influenced to a greater extent by the density of the bed, and less by the prevalence and completeness of EMT. In diffuse-type GC, vessel density plays a lesser role in

фузного типа плотность сосудов играет меньшую роль для инвазии, чем распространенность ЭМТ, а также большая частота полной ЭМТ. В смешанном РЖ на инвазию сосудов влияет большая плотность сосудистого русла и полнота ЭМТ.

Ключевые слова: морфология; строма; сосуды; ангиогенез; рак желудка; эпителиально-мезенхимальная трансформация

Для цитирования: Греков И.С. Характеристика опухолевого ангиогенеза в различных гистологических типах карцином желудка. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(2): 351-359.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-351-359

✉ Контакты: Илья Сергеевич Греков, ilya.grekov.1998@gmail.com

Введение

Изучение особенностей сосудистой морфологии опухолей представляет большой интерес для понимания закономерностей опухолевого роста, даёт возможность, учитывая особенности кровоснабжения, выявить критерии прогноза и выбрать оптимальный вид лечебных мероприятий. На практике не всегда учитывается степень васкуляризации и особенности строения кровеносных сосудов в разных вариантах опухоли, мало изучено значение их для прогрессии и инвазивности рака.

Приобретение опухолевыми клетками способности к инвазии окружающих тканей и сосудов, метастазированию, развитию рецидивов, многие авторы связывают с возникновением в них различных клеточных транзиций. Так эпителиально-мезенхимальная трансформация (ЭМТ) лежит в основе прогрессии рака, вследствие приобретения клетками способности к движению, миграции, что создаёт предпосылки для усиленной инвазии и метастазирования опухолей [1, 2]. Это увеличивает выживаемость опухолевых клеток, повышает устойчивость к терапии, ведёт к плохому прогнозу, способствуя агрессивности течения заболевания. Существуют данные, доказывающие факт стимуляции ангиогенеза подобными трансформациями, поэтому изучение особенностей образования сосудов в условиях выраженности ЭМТ и особенностей морфологии сосудов в целом остаётся актуальным в настоящее время.

Материалы и методы

Изучено 55 случаев рака желудка (РЖ) различного гистологического строения. 19 случаев РЖ кишечного типа, 24 случая РЖ диффузного типа, 12 случаев РЖ смешанного типа. За основу была взята классификация P. Lauren. У всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of

invasion than the prevalence of EMT, as well as the higher frequency of complete EMT. In mixed GC, vascular invasion is influenced by the high density of the vascular bed and the completeness of the EMT.

Keywords: morphology; stroma; vessels; angiogenesis; gastric cancer; epithelial-mesenchymal transformation

For Citation: Ilya S. Grekov Characterization of tumor angiogenesis in gastric carcinomas at different stages of their progression. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(2): 351-359 (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-351-359

Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013), обработку персональных данных и согласие на публикацию (№ 115 от 19.05.2023 г.).

Для иммуногистохимической оценки использовались мышинные моноклональные антитела к панцитокератину AE1/AE3, цитокератинам 17, 18, виментину, Е-кадгерину, α -ГМА. Для выявления эндотелия сосудов использовали моноклональные антитела CD31 и CD34. Для определения пролиферативной активности клеток Ki67. Визуализацию первичных антител проводили с помощью полимерной системы детекции DAKO EnVision+.

Морфометрическая оценка плотности сосудистого русла проводилась по методу Г.Г. Автандилова с использованием окулярной сетки на срезах с экспрессией маркеров эндотелия CD31 и CD34. Все случаи были разделены на 4 группы: с малой, умеренной, большой и очень большой длиной сосудов. Плотность русла оценивалась по всей площади опухоли, в поле зрения увеличения $\times 200$. В группу с малой плотностью сосудов отнесены случаи, где насчитывалось до 20 концов срезов сосудов в поле зрения, с умеренной плотностью — 21–45 концов, большой плотностью — 46–90 концов и очень большой плотностью сосудистого русла — свыше 91 среза сосудов в поле зрения.

Количество стромы в опухоли оценивалось полуколичественно следующим образом: о большом количестве стромы говорили тогда, когда ее количество преобладало над паренхимой, в случае преобладания опухолевых клеток над соединительной тканью, количество стромы было расценено как малое. Наконец, при примерно равном количестве двух компонентов опухоли количество стромы определялось как умеренное. Морфологическим признаком ЭМТ служит оболочение опухолевых клеток, потеря экспрессии маркера AE1/AE3 в тяжах эпителия, инвазирующих строму при сохранении его экспрессии в основном пласте клеток, исчезновение экспрессии цитокератина 18. При наличии экспрессии виментина говорим о полноте трансформации.

Если признаки ЭМТ были представлены диффузно во всем поле зрения, то говорили о распространенной ЭМТ.

Гистологические препараты были изучены под светооптическим микроскопом Olympus BX-40 с использованием объективов $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$, микрофотографирование произведено цифровой фотокамерой Olympus U-TV1X с программным обеспечением Olympus DP-Soft.

Статистическая обработка полученных результатов исследований произведена на персональном компьютере в пакете MedStat с применением базовых методов математической статистики. Определялась достоверность связи или различия показателей ($p < 0,001$). В исследовании использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R_o), статистический критерий «хи-квадрат», поправка Йейтса, непараметрический ранговый критерий Крускала – Уоллиса.

Результаты

РЖ кишечного типа гистологически был представлен аденокарциномой различной степени дифференцировки. Превалировали случаи высокодифференцированной аденокарциномы (ВДАК) — $52,6 \pm 11,5$ %. Низкодифференцированная аденокарцинома (НДАК) выявлена в $31,6 \pm 10,7$ % случаев, умереннодифференцированная аденокарцинома (УДАК) в $15,8 \pm 8,4$ % случаев. Только в 3 случаях ($15,8 \pm 8,4$ %), представленных ВДАК, кишечный РЖ был выявлен на ранней стадии, т. е. опухолевый рост ограничивался пределами слизистой оболочки желудка и подслизистой основой. В остальных случаях ($84,2 \pm 8,4$ %) обнаружена продвинутая стадия заболевания. В центральных отделах опухоль была представлена ВДАК, а в области инвазивного фронта имела строение НДАК. Часто наблюдался переход от ВДАК к недифференцированному раку в пределах одного поля зрения, что может являться признаком быстрой опухолевой прогрессии.

Во всех случаях диффузного РЖ заболевание имело продвинутую стадию, когда опухоль прорастала слизистую оболочку, подслизистую основу и мышечный слой стенки желудка. Этот факт подтверждает более агрессивное течение диффузного РЖ. Диффузный РЖ в $45,8 \pm 10,2$ % случаев имел строение перстневидноклеточного рака; $33,4 \pm 9,6$ % случаев были отнесены к недифференцированному полиморфноклеточному раку. Недифференцированный мелкоклеточный рак составил $20,8 \pm 8,3$ % случаев. В $33,4 \pm 9,6$ % случаев диффузного РЖ мы находили в опухоли несколько различных типов опухолевых клеток. В зависимости от преобладания одного из них в опухоли, мы распределяли данные случаи по вышеуказанным гистологическим группам. Среди

доминирующих клеток опухоли клетки другого типа располагались в виде очагов.

Все случаи РЖ смешанного типа находились на продвинутой стадии заболевания. Группу смешанного РЖ составили те случаи, где опухоль одновременно была представлена участками, имеющими строение как кишечного, так и диффузного рака. Участки рака кишечного типа в $58,4 \pm 14,2$ % случаев был представлен НДАК. УДАК и ВДАК выявлена в $8,3 \pm 8,3$ % случаев смешанного РЖ. Очаги рака диффузного строения в опухоли преимущественно были представлены солидными полями недифференцированного полиморфноклеточного рака (НПКР). Участки перстневидноклеточного рака выявлены в $25,0 \pm 12,5$ % случаев смешанного РЖ. Очаги недифференцированного мелкоклеточного рака найдены в $8,3 \pm 8,3$ % случаев.

В 11 случаях ($57,9 \pm 11,3$ %) РЖ кишечного типа выявлены комплексы опухолевых клеток в сосудах, в 8 случаях ($42,1 \pm 11,3$ %) признаков инвазии сосудов не обнаружено. Не выявлено значимого различия в наличии комплексов опухолевых клеток в сосудах РЖ кишечного типа в зависимости от стадии заболевания ($p = 0,304$ по критерию хи-квадрат). Опухолевые клетки в сосудах РЖ кишечного типа многочисленные, располагаются не только в зоне опухоли, но и далеко от границы опухоли в нормальных тканях, что подтверждает высокий метастатический потенциал опухоли.

В диффузном РЖ, по сравнению с кишечным РЖ, резко превалировали случаи с наличием комплексов опухолевых клеток в просвете сосудов ($91,7 \pm 9,3$ %) над случаями без инвазии сосудов ($8,3 \pm 9,3$ %). Таким образом, РЖ диффузного типа характеризуется наибольшей частотой случаев с наличием сосудов с комплексами опухолевых клеток в просвете.

В группе перстневидноклеточного рака в 10 случаях из 11 были выявлены комплексы опухолевых клеток в сосудах, в группе НПКР в 7 случаях из 8 обнаружена инвазия сосудов, и во всех 5 случаях недифференцированного мелкоклеточного рака была найдена инвазия сосудов комплексами опухолевых клеток. Однако мы не выявили статистически значимого различия частоты наличия инвазии сосудов в зависимости от особенностей гистологического строения диффузного РЖ ($p = 0,56$ по критерию хи-квадрат).

В случаях перстневидноклеточного, полиморфноклеточного и мелкоклеточного рака, наблюдалась очень низкая тканевая дифференцировка, что дает основание думать о том, что на процесс инвазии сосудов большее влияние оказывает именно степень тканевой, а не клеточной дифференцировки опухоли.

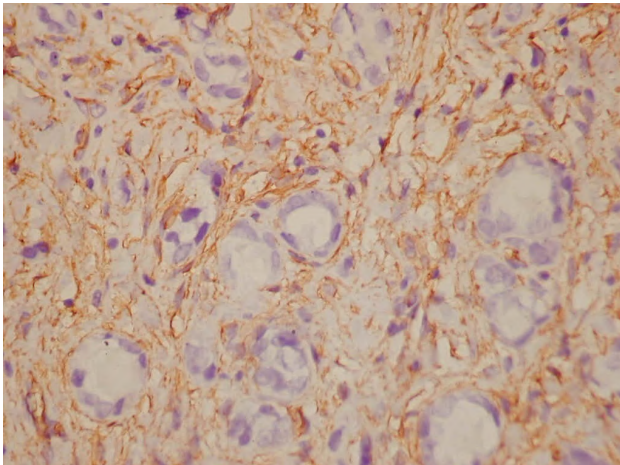


Рис. 1. Умеренно- и низкодифференцированная аденокарцинома желудка. Много сосудов на периферии опухоли в зоне инвазии, выраженный полиморфизм сосудов в очаге ЭМТ с обособленными, веретенообразной формы опухолевыми клетками. Экспрессия в стенках сосудов маркера эндотелия CD34. ИГХ метод, ув. 400
 Fig. 1. Moderately and poorly differentiated gastric adenocarcinoma (PDGA). Numerous vessels are present at the periphery of the tumor in the invasion zone, with pronounced vascular polymorphism in the EMT focus with isolated, spindle-shaped tumor cells. CD34 surface marker expression in the walls of the blood vessels. IHC method, $\times 400$

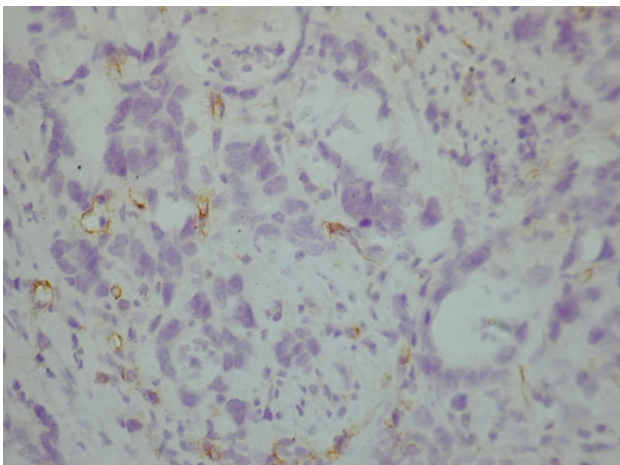


Рис. 2. Умеренно- и низкодифференцированная аденокарцинома желудка. Мало сосудов в центре опухоли, неравномерное их распределение. Экспрессия маркера CD31 в сосудах капиллярного типа. ИГХ метод, ув. 400
 Fig. 2. Moderately and poorly differentiated gastric adenocarcinoma. Few vessels are present in the center of the tumor, with uneven distribution. CD31 marker expression in capillary-type vessels. IHC method, $\times 400$

В большинстве случаев смешанного РЖ ($83,3 \pm 10,8 \%$) в просвете сосудов были выявлены комплексы опухолевых клеток и только в $16,7 \pm 10,8 \%$ случаев не выявлено инвазии сосудов опухолевыми клетками. Такие сосуды расположены как в центре опухоли, так и на границе инвазии, а также в слизистой, мышечной и серозной оболочках желудка в неизменных тканях. В 1 случае смешанного РЖ в составе комплекса опухолевых клеток в сосуде имелось до 30 % клеток с экспрессией маркера Ki67, что является доказательством сохранения пролиферативной активности клеток опухоли в процессе дистантного метастазирования.

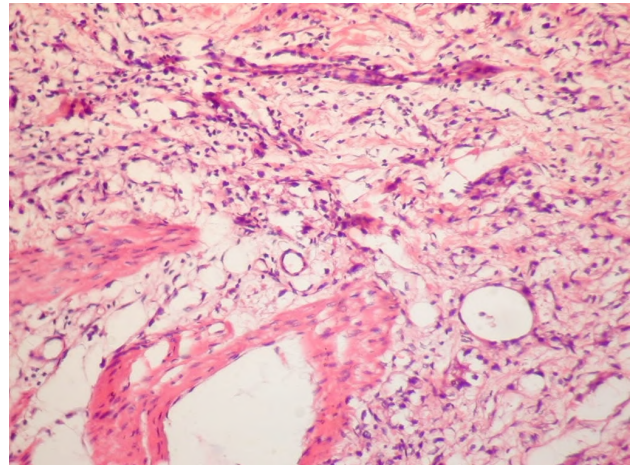


Рис. 3. Диффузный рак желудка. Выраженный полиморфизм сосудов в опухоли. Единичные преexistentующие сосуды, большое число сосудов материнского и капиллярного типа. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 200
 Fig. 3. Diffuse gastric cancer. Marked vascular polymorphism of the tumor. Single pre-existing vessels, a large number of maternal and capillary type vessels. H&E staining, $\times 200$

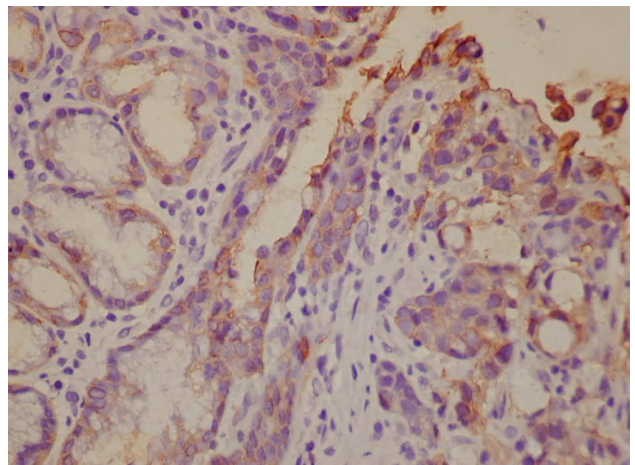


Рис. 4. Высоко-, умереннодифференцированная аденокарцинома желудка. Признак ЭМТ: в части опухолевых клеток снижение и потеря экспрессии маркера панцитокератина AE1/AE3. ИГХ метод, ув. 400
 Fig. 4. Highly and moderately differentiated gastric adenocarcinoma. EMT features: decreased expression and loss of expression of the pan-cytokeratin (AE1/AE3) marker in a part of tumor cells. IHC method, $\times 400$

Диффузный РЖ характеризовался максимальной частотой случаев с инвазией сосудов. В смешанном РЖ несколько ниже частота наличия комплексов опухолевых клеток в сосудах. На третьем месте следует группа сосудов в кишечном раке желудка. Во всех типах РЖ опухолевые клетки в сосудах располагались как мелкими группами, так и в виде крупных комплексов, иногда строящих подобия желез, либо в виде желез целиком. Выявлен выраженный полиморфизм опухолевых клеток в сосудах: наряду с клетками округлой формы, обнаружены вытянутые и отросчатые клетки с признаками ЭМТ, что облегчает процесс их проникновения в сосуд для быстрого метастазирования.

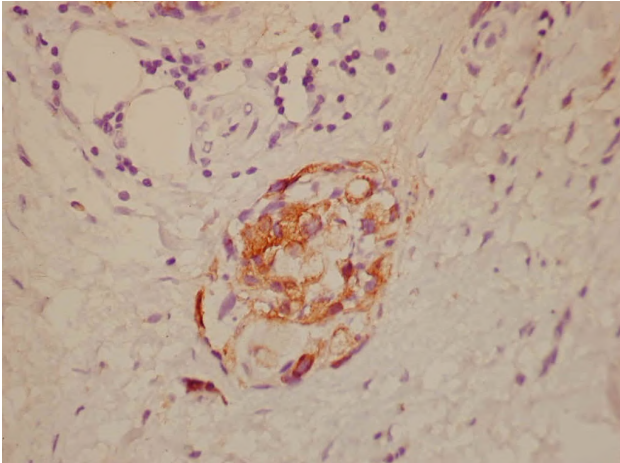


Рис. 5. Диффузный рак желудка. В просвете сосуда комплекс опухоли с наличием округлых клеток, экспрессирующих цитокератин 18 и фибробластоподобных вытянутых клеток без экспрессии цитокератина 18. ИГХ метод, ув. 400
 Fig. 5. Diffuse gastric cancer. A tumor complex with rounded cells expressing cytokeratin 18 and fibroblast-like elongated cells without cytokeratin 18 expression is present in the lumen of the vessel. IHC method, $\times 400$

Для оценки плотности сосудистого русла в опухоли мы проводили подсчет концов срезов сосудов в поле зрения микроскопа при увеличении $\times 200$. Сравнивали плотность микрососудов в центре и по инфильтративной границе опухоли. Во всех случаях РЖ плотность сосудистого русла на границе опухоли, в зоне инвазии была выше, чем в центре опухоли. В РЖ кишечного типа несколько чаще встречаются ($47,3 \pm 11,5$ %) случаи, содержащие большую плотность сосудистого русла. В $31,6 \pm 10,7$ % случаев кишечного РЖ выявлена умеренная, а в $15,8 \pm 8,4$ % случаев малая плотность сосудистого русла. Только 1 случай ($5,3 \pm 5,1$ %) характеризовался очень большой плотностью сосудов. В РЖ диффузного типа преобладали случаи с умеренной плотностью сосудистого русла ($45,8 \pm 10,2$ %). Большая плотность сосудистого русла наблюдалась в $33,3 \pm 9,6$ % случаев. Только 1 случай ($4,2 \pm 4,2$ %) имел очень большую плотность сосудистого русла. Мало сосудов выявлено в $16,7 \pm 7,6$ % случаев диффузного РЖ.

В смешанном РЖ преобладали случаи с большой плотностью сосудов ($50,0 \pm 14,4$ %). В $41,7 \pm 14,2$ % случаев обнаружена умеренная плотность сосудистого русла. Только в 1 случае ($8,3 \pm 8,3$ %) найдена очень большая плотность сосудов. Не выявлено случаев с малой плотностью сосудистого русла в смешанном РЖ. В РЖ смешанного типа мы отметили факт, что плотность сосудистого русла выше в участках опухоли, имеющих строение недифференцированного рака, в сравнении с участками опухоли, имеющими строение дифференцированной аденокарциномы.

Также мы попытались определить признаки ЭМТ в исследуемом материале. В РЖ кишеч-

ного типа в 1 случае ($5,3 \pm 5,1$ %) не выявлено признаков ЭМТ, в 18 случаях ($94,7 \pm 5,1$ %) обнаружены признаки ЭМТ разной степени распространенности. Преобладали случаи ($94,4 \pm 5,4$ %) очаговой ЭМТ, только 1 случай ($5,6 \pm 5,4$ %) кишечного РЖ характеризовался наличием распространенной ЭМТ. В 17 случаях ($94,4 \pm 5,4$ %) РЖ кишечного типа имелись признаки потери клетками опухоли только эпителиальных маркеров (т. е. неполная ЭМТ), в 1 случае ($5,6 \pm 5,4$ %) ЭМТ была полной, когда потеря эпителиальных маркеров опухолью сопровождалась ещё и приобретением клетками маркера соединительной ткани виментина.

Во всех случаях диффузного РЖ выявлены признаки ЭМТ. В 3 случаях ($12,5 \pm 6,8$ %) ЭМТ была очаговой, в 21 случае ($87,5 \pm 6,8$ %) распространенной. Полная ЭМТ выявлена в $25,0 \pm 8,8$ % случаев диффузного рака желудка, неполная обнаружена в $75,0 \pm 8,8$ % случаев. В нашем материале признаки ЭМТ найдены во всех случаях смешанного РЖ. Очаговая ЭМТ выявлена в 11 случаях ($91,65 \pm 10,8$ %), распространенная в 1 случае ($8,35 \pm 8,3$ %). При этом неполная ЭМТ найдена в 10 случаях ($83,3 \pm 10,8$ %), полная ЭМТ с наличием экспрессии виментина опухолевыми клетками наблюдалась в 2 случаях ($16,7 \pm 10,8$ %).

В РЖ кишечного типа преобладали случаи очаговой неполной ЭМТ ($94,4 \pm 5,4$ %). В диффузном раке желудка преобладали случаи распространенной ($87,5 \pm 6,8$ %) неполной ($75,0 \pm 8,8$ %) ЭМТ. Очаговая ЭМТ ($91,6 \pm 10,8$ %) доминировала в смешанном РЖ, при этом в $83,3 \pm 10,8$ % случаев она была неполной.

При расчете показателя ранговой корреляции Спирмена для всех пациентов найдена положительная корреляционная связь умеренной степени выраженности ($r = 0,318$ статистически значимо отличается от 0, $p < 0,05$) между распространенностью и полнотой ЭМТ опухолевых клеток. На основании этих данных можно судить о том, что чем выше распространенность ЭМТ (больше участков опухоли с наличием фибробластоподобных, подвижных опухолевых клеток), тем больше среди них клеток, претерпевших полную ЭМТ (полностью потерявших эпителиальный фенотип с приобретением мезенхимального фенотипа).

Проведена оценка выраженности строомобразования. РЖ кишечного типа содержит в основном малое ($47,4 \pm 11,5$ %) и умеренное ($36,8 \pm 11,1$ %) количество стромы. Много стромы выявлено лишь в $15,8 \pm 8,4$ % случаев кишечного РЖ. В 12 случаях РЖ кишечного типа ($63,2 \pm 11,1$ %) найдены участки с признаками активации стромы (альцианофилия, экспрессия

α -ГМА) разной степени выраженности и распространенности. Они наиболее часто встречались в очагах ЭМТ в зоне инвазии опухоли. Иногда в случаях кишечного РЖ наблюдался концентрический ход волокон стромы вокруг мелких комплексов опухолевых клеток. Можно предположить, что волокна соединительной ткани, окружая клетки опухоли, снижают их подвижность и тем самым препятствуют инвазии стенок сосудов и появлению опухолевых эмболов. Но в случаях, где наблюдался концентрический ход волокон стромы вокруг комплексов опухоли, мы обнаружили многочисленные сосуды с наличием опухолевых клеток в просвете, либо признаками инвазии стенок сосудов. В одном случае кишечного РЖ строма опухоли приобрела полипотентность в направлении дифференцировки, одновременно экспрессируя виментин, десмин и α -гладкомышечный актин.

В большинстве случаев диффузного РЖ стромы было много ($66,7 \pm 9,6$ %). Случаи с умеренным количеством стромы составили пятую часть всех случаев диффузного РЖ ($20,8 \pm 8,3$ %), только 3 случая ($12,5 \pm 6,8$ %) характеризовались малым количеством стромы. В диффузном РЖ мы не выявили статистически значимого различия количества стромы в зависимости от гистологических особенностей строения опухоли ($p = 0,59$ по критерию хи-квадрат). Количество стромы могло значительно колебаться в пределах одного случая, наблюдали наличие большого количества коллагеновых волокон, имеющих концентрический ход вокруг клеток с признаками ЭМТ. При окраске альциановым синим находили очаги активации стромы, особенно вокруг клеток, претерпевших процесс ЭМТ.

В РЖ смешанного типа незначительно преобладали случаи с малым количеством стромы ($50,0 \pm 14,4$ %) над случаями с умеренным стромотрогенезом ($41,7 \pm 14,2$ %). Только 1 случай ($8,3 \pm 8,3$ %) содержал много стромы. Статистически значимого различия между гистологическим типом смешанного РЖ и количеством стромы мы не выявили ($p = 0,13$ по критерию хи-квадрат). В $41,7 \pm 14,2$ % случаев смешанного РЖ найдены очаги активации стромы с наличием альцианофилии и молодых фибробластов. Отметим, что в смешанном РЖ вокруг опухолевых клеток округлой формы с более светлыми ядрами стромы было меньше, чем вокруг мелких вытянутых клеток с гиперхромными вытянутыми ядрами (т. е. имеющими признаки ЭМТ).

Обсуждение

В нашем материале мы находили мало крупных сосудов с полноценно сформированными

стенками, в среднем от 1 до 10 концов срезов в поле зрения микроскопа ($\times 200$). Распределение их было крайне неравномерным. Только в двух случаях перстневидноклеточного рака выявлено много предсуществующих сосудов со стенками равномерной толщины и просветами правильной округлой формы.

Во всех группах исследования выявлен резко выраженный полиморфизм новообразованных сосудов. Чаще всего в опухоли преобладали сосуды материнского типа: синусоиды с широкими просветами разнообразной формы, тонкостенные, либо со стенками неравномерной толщины, наличием слоя эндотелиальных клеток, экспрессирующих маркеры CD31 и CD34 (рис. 1, 2). Между комплексами опухолевых клеток встречались щели, выстланные только слоем эндотелиальных клеток с наличием в их просветах эритроцитов. В части сосудов синусоидного типа выявлен пролиферирующий двухслойный эндотелий, имеющий вид очень набухших клеток, вытянутой формы с наличием отростков, выступающих в просвет.

Кроме того, в опухоли в большом количестве встречались дочерние капилляры, преимущественно с мелкими, округлыми просветами, наличием эндотелиальной выстилки, часто очень ветвящиеся. Иногда они приобретали вид цепочек эндотелиальных клеток с экспрессией CD34, располагающихся среди клеток опухоли и не имеющих просветов. Это подтверждает факт способности клеток эндотелия к быстрому растяжению и распластыванию без дополнительного синтеза биомембран, что обеспечивает высокую скорость ангиогенеза в опухоли [1, 2, 3–6].

Некоторые сосуды характеризовались неравномерной экспрессией в стенках маркера соединительной ткани виментина и маркера гладкомышечной ткани α ГМА, что позволило выявить различные дефекты строения стенок сосудов. Много сосудов с экспрессией эндотелиальных маркеров не экспрессировали виментин и α ГМА, что подтверждает отсутствие в их стенках соединительнотканного и гладкомышечного компонентов и свидетельствует о незрелости сосудов. Вероятно, в результате отсутствия в стенках этих сосудов слоя соединительной ткани и гладких миоцитов просвет их резко расширяется.

Редко в строме опухоли мы встречали так называемые гломерулярные тельца в виде округлых скоплений эндотелиальных клеток без просветов с экспрессией маркера CD34.

Также редко встречались сосудистые мальформации, которые являются еще одной формой эволюции материнских сосудов, с асимметричной экспрессией виментина и α ГМА в стенках и резким полиморфизмом просветов.

В трех случаях кишечного РЖ в эндотелии сосудов мы выявили экспрессию маркера пролиферативной активности клеток Ki67, что подтверждает факт возможности деления эндотелиальных клеток, хотя эти клетки являются высоко функционально дифференцированными и в зрелых неопухолевых сосудах не вступают в митоз. Выявленная нами пролиферативная активность эндотелия подтверждает данные литературы о том, что VEGF стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток в опухоли. В диффузном и смешанном РЖ не обнаружено экспрессии Ki67 в эндотелии опухолевых сосудов.

Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) в эндотелии сосудов свидетельствует в пользу функциональной зрелости сосудистой стенки. В части опухолевых сосудов мы не выявили активности ЩФ, однако вне опухоли в стенках всех сосудов её активность была сохранена. При сопоставлении количества сосудов, выявленных при окраске на CD31 и CD34, с числом сосудов с наличием в эндотелии ЩФ мы обнаружили, что сосудов в опухоли, экспрессирующих маркеры эндотелия, больше, чем сосудов с активностью щелочной фосфатазы. В диффузном РЖ число сосудов с экспрессией маркеров эндотелия превышало в два раза количество сосудов с активностью ЩФ. В смешанном раке желудка общее количество сосудов в опухоли в среднем превышало в 3–4 раза количество сосудов с активностью ЩФ, в кишечном раке желудка в 4–5 раз, а в одном случае даже в 9 раз ($p < 0,05$), что позволяет сделать заключение о превалировании в опухоли функционально незрелых сосудов.

Мы предположили, что чем глубже рост опухоли, тем выше должна быть степень васкуляризации стромы для обеспечения скорости инвазивного роста. В случаях кишечного РЖ в продвинутой стадии заболевания наблюдалась тенденция к более выраженному ангиогенезу. Ранний кишечный РЖ характеризовался равномерным распределением частоты случаев в группах с малой, умеренной и большой плотностью сосудистого русла. При этом мы не нашли статистически значимого различия плотности сосудистого русла в РЖ кишечного типа в зависимости от стадии заболевания ($p = 0,779$ по критерию хи-квадрат). Следовательно, деление кишечного РЖ на раннюю и продвинутую стадию связано только с глубиной роста опухоли, которая, в свою очередь, не связана с выраженностью ангиогенеза, а зависит от агрессивности фенотипа опухолевых клеток и давности заболевания. В РЖ кишечного типа мы выявили, что в участках аденокарциномы с наличием атрофических опухолевых клеток меньше плотность сосудистого русла. Это подтверждает основную функцию

стромы, компонентом которой являются сосуды, заключающуюся в обеспечении гомеостаза микроокружения и трофики опухолевых клеток [4, 5, 7]. Можно было бы предположить, что чем ниже дифференцировка клеток опухоли, тем больше клетки синтезируют цитокинов, которые влияют на строму и стимулируют ангиогенез. Однако при проведении анализа статистически значимого различия плотности сосудистого русла в зависимости от особенностей гистологического строения диффузного РЖ не выявлено ($p = 0,34$ по критерию хи-квадрат).

В кишечном и смешанном РЖ преобладают случаи с большой плотностью сосудистого русла, в диффузном РЖ доминируют случаи с умеренным ангиогенезом.

Мы сопоставили степень выраженности ангиогенеза с наличием опухолевых клеток в сосудах т. к. предположили, что чем выше плотность сосудистого русла, тем больше вероятность инвазии опухолевыми клетками стенок сосудов. Однако не выявлено статистически значимого различия между наличием комплексов опухолевых клеток в сосудах в зависимости от плотности сосудистого русла в кишечном ($p = 0,292$), диффузном ($p = 0,46$) и смешанном ($p = 0,88$) РЖ. С учетом того, что сосуды являются основным по значению компонентом опухолевой стромы, в нашем материале мы сопоставили плотность сосудистого русла с выраженностью стромообразования, предполагая наличие прямой связи между этими характеристиками. При проведении анализа выявлено статистически значимое различие распределения плотности сосудистого русла в зависимости от количества стромы в кишечном раке желудка ($p = 0,046$ по критерию хи-квадрат). В диффузном РЖ не выявлено связи ($p = 0,64$ по критерию хи-квадрат) между этими показателями. В смешанном РЖ также нет четкой связи между выраженностью стромообразования и плотностью сосудистого русла ($p = 0,39$ по критерию хи-квадрат).

В РЖ диффузного типа преобладают случаи с большим количеством фиброзной стромы ($66,7 \pm 9,6$ %), это ведет к редукции сосудов (значительное преобладание частоты случаев с малой и умеренной плотностью сосудистого русла), затруднению и нарушению кровотока, развитию гипоксии и индукции ЭМТ, что подтверждается самой большой частотой, распространенной ЭМТ ($87,5 \pm 6,8$ %) (рис. 3).

В одном случае смешанного РЖ в единичных опухолевых клетках обнаружена экспрессия десмина, что является показателем глубокой ЭМТ. Снижение экспрессии цитокератина наблюдалось не только в фибробластоподобных, отростчатых эпителиальных, опухолевых клетках, но и в клетках округлой формы без отростков. На

основании этого можно предположить разную последовательность появления признаков ЭМТ, клетки могут первоначально терять эпителиальные маркеры, а затем происходит изменение их формы и наоборот. Встречались в опухоли клетки фибробластоподобной формы с сохраненной экспрессией панцитокератина AE1/AE3, цитокератина 17, но с одновременным снижением или потерей экспрессии цитокератина 18, что согласуется с литературными данными о большей значимости для процесса ЭМТ именно потери экспрессии цитокератина 18 [4, 5, 6, 7].

В 3 случаях ($12,5 \pm 6,8$) диффузного РЖ выявили интересный факт: высокодифференцированные в функциональном отношении перстневидные клетки экспрессировали мембранные маркеры эпителия, и при этом в части клеток выявлялась экспрессия виментина, что доказывает приобретение данными клетками мезенхимального фенотипа.

Выявлено наличие положительной корреляционной связи средней степени выраженности ($r = 0,517$ статистически значимо отличается от 0, $p < 0,05$) между распространенностью ЭМТ и количеством стромы опухоли. На основании этого можно говорить, что чем больше стромы в раке желудка, тем больше участков ЭМТ опухолевых клеток. Следовательно, компоненты стромы стимулируют процесс ЭМТ и наоборот фибробластоподобные клетки с признаками ЭМТ выделяют цитокины, участвующие в стимуляции стромогенеза (рис. 4, 5).

Существуют литературные данные об усилении интенсивности ангиогенеза в процессе ЭМТ, что необходимо для дальнейшей прогрессии опухоли [6, 7, 8]. Сущность прогрессии заключается в инвазии сосудов с развитием дистантного метастазирования. Клетки опухоли, претерпевающие ЭМТ, приобретают значительную подвижность и способность для инвазии сосудов [9, 10]. В нашем материале мы провели анализ соотношения плотности сосудистого русла с распространенностью и полнотой ЭМТ.

При проведении анализа не выявлено статистически значимой связи плотности сосудистого русла с наличием и полнотой ЭМТ в диффузном РЖ ($p = 0,229$ по критерию хи-квадрат). Не найдено связи между полнотой ЭМТ в опухоли и плотностью сосудистого русла в РЖ смешанного типа ($p = 0,88$ по критерию хи-квадрат).

Заключение

Таким образом, в РЖ кишечного типа на инвазию опухоли в большей степени влияет плотность сосудистого русла, что предполагает большую вероятность контакта способных к инвазии опухолевых клеток со стенкой сосуда, а менее

значима распространенность и полнота ЭМТ. В РЖ диффузного типа плотность сосудов играет меньшую роль для инвазии, чем распространенность ЭМТ, дающая большую поверхность контакта способных к инвазии опухолевых клеток со стенкой сосуда, а также большая частота полнотой ЭМТ. В смешанном РЖ на инвазию сосудов влияет большая плотность сосудистого русла и полнота ЭМТ.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The author 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. Протокол исследования № 115 от 19.05.2023 г. одобрен локальным этическим комитетом Донецкого государственного медицинского университета имени М. Горького. У всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании, обработку персональных данных и согласие на публикацию.

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 M. Gorky Donetsk National Medical University. Protocol № 115 dated 19.05.2023. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного бюджетного финансирования.

Funding

The study was carried out within the framework of state budget 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. Radisky D.C. Epithelial-mesenchymal transition. *J Cell Sci.* 2005; 1;118(19): 325-6.-DOI: <https://doi.org/10.1242/jcs.02552>.
2. Волкова Л.В., Шушвал М.С. Морфологическая характеристика диспластических процессов в слизистой оболочке, прилежащей к опухоли, при раке желудка кишечного типа. *Клиническая и экспериментальная морфология.* 2021; 10(3): 47-54.-DOI: <https://doi.org/10.31088/CEM2021.10.3.47-54>. [Volkova L.V., Shushval M.S. Morphological characteristics of dysplasia in the mucous membrane adjacent to the tumor in intestinal type gastric cancer. *Clinical and experimental morphology.* 2021; 10(3):

- 47-54.-DOI: <https://doi.org/10.31088/CEM2021.10.3.47-54>. (In Rus)].
3. Кондратьев Р.Б., Греков И.С., Янков А.М., et al. Роль эпителиально-мезенхимальной трансформации в раках различной локализации (Часть 1). *Новообразование*. 2021; 13(2): 91-95.-DOI: 10.26435/neoplas.v13i2.376. [Kon-dratyuk R.B., Grekov I.S., Jarkov A.M., et al. The role of epithelial-mesenchymal transformation in cancers of various localization (Part 1) *Neoplasms*. 2021; 13(2): 91-95.-DOI: <https://doi.org/10.26435/neoplas.v13i2.376>. (In Rus)].
 4. Chou M.Y. Interplay of immunometabolism and epithelial-mesenchymal transition in the tumor microenvironment. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(18): 110-8.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22189878>.
 5. Christiansen J.J., Rajasekaran A.K. Reassessing epithelial to mesenchymal transition as a prerequisite for carcinoma invasion and metastasis. *Cancer Res*. 2006; 66(17): 8319-26.-DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-0410>.
 6. Василенко И.В., Кондратьев Р.Б., Греков И.С., Янков А.М. Эпителиально-мезенхимальный переход в основных типах рака желудка. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2021; 10(2): 13-20.-DOI: <https://doi.org/10.31088/CEM2021.10.2.13-20>. [Vasilenko I.V., Kondratyuk R.B., Grekov I.S., Yarkov A.M. Epithelial-mesenchymal transition in main types of gastric carcinoma. *Clin Exp Morphology*. 2021; 10(2): 13-20.-DOI: <https://doi.org/10.31088/CEM2021.10.2.13-20>. (In Rus)].
 7. Nieto M.A. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease: Old views and new perspectives. *Int J Dev Biol*. 2009; 53(1): 1541-7.-DOI: <https://doi.org/10.1387/ijdb.072410mn>.
 8. Saitoh M. Involvement of partial EMT in cancer progression. *J Biochem*. 2018; 164 (4): 257-64.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jb/mvy047>.
 9. Ramesh V., Brabletz T., Ceppi P. Targeting EMT in cancer with repurposed Metabolic inhibitors. *Trends Cancer*. 2020; 6(11): 942-50.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2020.06.005>.
 10. Thiery J.P., Acloque H., Huang R.Y., Nieto M.A. Epithelial-mesenchymal transition in development of disease. *Cell*. 2009; 139(5): 871-90.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.11.007>.

Поступила в редакцию / Received / 09.06.2023

Прошла рецензирование / Reviewed / 17.10.2023

Принята в печать / Accepted for publication / 19.10.2023

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Илья Сергеевич Греков / Ilya S. Grekov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6140-5760>.



© В.Е. Загайнов^{1,2}, Н.М. Киселев^{1,2}, Я.И. Колесник^{1,2}, Д.М. Кучин^{1,3}

Сосудистые осложнения панкреатодуоденальной резекции, их профилактика и лечение

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», г. Нижний Новгород, Российская Федерация²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Нижний Новгород, Российская Федерация³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», г. Нижний Новгород, Российская Федерация© Vadimir E. Zagainov^{1,2}, Nikolai M. Kiselev^{1,2}, Yan I. Kolesnik^{1,2}, Denis M. Kuchin^{1,3}

Vascular Complications of Pancreaticoduodenal Resection: Prevention and Treatment

¹Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center, Nizhny Novgorod, the Russian Federation²Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, the Russian Federation³Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital N.A. Semashko, Nizhny Novgorod, the Russian Federation

Цель. Анализ ранних и поздних сосудистых осложнений (тромбозы, кровотечения), их причин и тактики лечения у больных после панкреатодуоденальных резекций, в том числе с сосудистой реконструкцией.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ технических особенностей оперативных вмешательств и послеоперационного периода у 595 пациентов, в период с 2006 по 2020 гг., которым были выполнены панкреатодуоденальные резекции. Оценивали характер, количество и тяжесть развившихся после операций осложнений. К ранним сосудистым осложнениям относили внутрибрюшные кровотечения или тромбозы магистральных сосудов, диагностированные в первые 24 часа после оперативного вмешательства. К поздним — внутрибрюшные кровотечения, возникшие позже 24 часов после хирургического лечения. К несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза относили панкреатическую фистулу типа В или С согласно рекомендациям ISGPF (2016). Летальным считали неблагоприятный исход в течение 30 суток или в период госпитализации.

Результаты. Реконструкции магистральных венозных коллекторов в ходе панкреатодуоденальных резекций выполнены у 180 пациентов из 595 (30,3 %). Тромбозы зоны реконструкции выявлены у 17 больных (9,4 %). Внутрибрюшные кровотечения в первые сутки диагностированы и купированы у трех пациентов (0,5 %). Поздние фатальные аррозивные кровотечения развились у 17 (30,1 %) из 55 пациентов с панкреатической фистулой. Все пациенты с диагностированной панкреатической фистулой по тактике ее лечения были разделены на 2 группы (1 группа — 296 пациентов, вторая — 299). В первой группе без применения активной аспирации количество фистул класса В было 8 (2,7 %), класса С — 26 (8,8 %), во второй группе — 9 (3 %) и 12 (4 %) соответственно ($p = 1$, $\chi^2 = 0,051$ и $p = 0,027$, $\chi^2 = 4,892$). В первой группе количество поздних 14 (4,7 %), во второй — 3 (1 %) ($p = 0,006$, $\chi^2 = 7,442$). Общая летальность в группах снизилась с 5,7 % до 1,7 % ($p = 0,016$, $\chi^2 = 5,827$).

Заключение. При развитии несостоятельности панкреатодигестивных анастомозов, с целью профилактики арро-

Aim. Analysis of early and late vascular complications (thrombosis, bleeding), their causes, and treatment strategies in patients after pancreaticoduodenal resection (PDR), including vascular reconstruction.

Materials and Methods. A retrospective analysis was conducted on the technical aspects of the operation and the postoperative period of 595 patients who underwent pancreaticoduodenal resection between 2006 and 2020. The origin, quantity, and severity of postoperative complications were evaluated. Early vascular complications included intra-abdominal bleeding or thrombosis of major vessels diagnosed within the first 24 hours after surgery. Late complications referred to intra-abdominal bleeding occurring more than 24 hours after surgery. A postoperative pancreatic fistula grade B/C was defined as pancreaticoenteric anastomotic leakage according to the 2016 update of the International Study Group on Pancreatic Fistula (ISGPF) recommendations. Mortality were defined as deaths within 30 days or during hospitalisation period.

Results. Reconstructions of major venous collectors during PDR were performed in 180 out of 595 patients (30.3 %). Thromboses of the reconstructed area were detected in 17 patients (9.4 %). Intra-abdominal bleeding within the first day was diagnosed and successfully managed in three patients (0.5 %). Late fatal erosive bleedings developed in 17 (30.1 %) out of 55 patients with pancreatic fistula. All patients diagnosed with pancreatic fistula were divided into two groups according to the treatment tactics (group 1 — 296 patients, group 2 — 299 patients). The number of type B fistulas in the first group without active aspiration was 8 (2.7 %) and type C fistulas was 26 (8.8 %), while in the second group 9 (3 %) and 12 (4 %), respectively ($p = 1$, $\chi^2 = 0.051$ and $p = 0.027$, $\chi^2 = 4.892$). In the first group, the number of late fistulas was 14 (4.7 %), in the second group — 3 (1 %) ($p = 0.006$, $\chi^2 = 7.442$). Overall mortality in the groups decreased from 5.7 % to 1.7 % ($p = 0.016$, $\chi^2 = 5.827$).

Conclusion. In cases of pancreaticoenteric anastomotic failure, it is advisable to use active aspiration to prevent ero-

живных кровотечений, целесообразно использовать активную аспирацию. Для профилактики поздних аррозивных кровотечений при эффективном лечении хирургических осложнений необходимо выполнить компьютерную томографию брюшной полости с контрастным усилением через 20–30 дней после последнего оперативного вмешательства с целью выявления аневризматических расширений висцеральных артерий.

Ключевые слова: резекции магистральных сосудов; панкреатодуоденальная резекция; рак поджелудочной железы; послеоперационные осложнения

Для цитирования: Загайнов В.Е., Киселев Н.М., Колесник Я.И., Кучин Д.М. Сосудистые осложнения панкреатодуоденальной резекции, их профилактика и лечение. *Вопросы онкологии.* 2024; 70(2): 360-367.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-360-367

✉ Контакты: Колесник Ян Игоревич, e-mail: kolesnik-y-i@yandex.ru

Введение

Панкреатодуоденальная резекция (ПДР) является одной из самых обширных стандартизированных операций на органах брюшной полости, традиционно связанная с угрозой развития различных осложнений, порой фатальных. При ее внедрении в клиническую практику летальность достигала 50 %. В настоящее время в специализированных центрах панкреатобилиарной хирургии отработаны протоколы техники операции и периоперационного ведения пациентов, что позволило снизить уровень послеоперационной летальности до 1–5 %, но при этом по-прежнему сохраняется высокий уровень осложнений, достигающий 50–60 % [1–3]. Большинство послеоперационных проблем связаны со специфическими осложнениями операции: панкреатическая фистула — до 30 % [3, 4], гастростаз [5], послеоперационные кровотечения — 3–30 % [6–8]. К фатальными осложнениями ПДР авторы относят аррозивные кровотечения и тромбоз магистральных сосудов после их резекции и реконструкции [2, 3, 9]. Целью настоящего исследования является анализ сосудистых послеоперационных осложнений (тромбоз, кровотечения) и связанной с этим ле-

sive bleeding. For the prevention of late erosive bleeding, after successful treatment of surgical complications, it is recommended to perform contrast CT of the abdominal cavity 20–30 days after the last surgical intervention to detect aneurysmal dilatations of visceral arteries.

Keywords: major vessel resections; pancreaticoduodenectomy; pancreatic cancer; postoperative complications

For Citation: Vadimir E. Zagainov, Nikolai M. Kiselev, Yan I. Kolesnik, Denis M. Kuchin. Vascular complications of pancreaticoduodenal resection: prevention and treatment. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024; 70(2): 360-367. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-360-367

тальности среди 595 больных, перенёсших ПДР и демонстрация разработанного алгоритма профилактики и лечения фатальных аррозивных кровотечений и тромбоза магистральных сосудов. Исследование носит ретроспективный характер.

Материал методы

В исследование вошли пациенты, которым была выполнена ПДР по поводу злокачественных и доброкачественных заболеваний органов периампуллярной зоны на клинических базах ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России по единому протоколу в период с 2006 по 2020 гг. (табл. 1). Ретроспективно были изучены 595 историй болезни пациентов, среди которых были 301 мужчина и 294 женщины, средний возраст составил 64 ± 9,79 (диапазон от 30 до 82) лет.

Среди осложнений оценивалось количество панкреатических фистул как основной причины аррозии сосудистой стенки и число аррозивных кровотечений при формировании панкреатической фистулы. Изучены причины ранних тромбозов магистральных сосудов после их резекции и реконструкции. Все осложнения относились к типу IIIa и более по Clavien-Dindo.

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от заболевания
Table 1. Distribution of patients by disease

Гистологическая форма заболевания	Количество больных	Доля больных (%)
Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы	307	51,6
Злокачественное образование большого сосочка двенадцатиперстной кишки	102	17,2
Хронический панкреатит	60	10,1
Злокачественное образование 12-ти перстной кишки	55	9,2
Нейроэндокринная опухоль головки поджелудочной железы	21	3,5
Кистозная опухоль головки поджелудочной железы	21	3,5
Злокачественное образование холедоха	12	2
Другие злокачественные образования органов билиопанкреатодуоденальной зоны	9	1,5
Доброкачественные образования головки поджелудочной железы	8	1,4

Согласно международным рекомендациям ISGPF (International Study Group for Pancreatic Surgery, 2016), несостоятельностью панкреатодигестивного анастомоза считали панкреатическую фистулу типа В или С. Аррозивным кровотечением являлось любое внутрибрюшное кровотечение, возникшее позже 24 часов после оперативного лечения [2]. Ранним внутрибрюшным кровотечением считалось кровотечение, развившееся в первые сутки после оперативного вмешательства. Летальным считали неблагоприятный исход в течение 30 суток или в период госпитализации.

Для статистической обработки использовался пакет программного обеспечения IBM SPSS Statistics 24.0. Критический уровень достоверности принят за 0,05. Все сравнения были двусторонние.

Результаты

Среди 595 пациентов, которым была выполнена панкреатодуоденальная резекция, у 180 больных (30,3 %) выполнялась реконструкция магистральных вен зоны портomesентериального конfluence (табл. 2). У 17 (9,4 %) пациентов диагностирован тромбоз зоны венозной реконструкции верхней брыжеечной вены. В воротной вене и портomesентериальном конfluence тромбозов не было. Ранний симптомный тромбоз зоны реконструкции верхней брыжеечной вены наступил у 10 (5,6 %) из них. Ранние тромбозы протекали с яркой клинической симптоматикой, что позволило их своевременно диагностировать.

Объективными факторами, свидетельствующими о развитии клинически значимого тромбоза в системе портальной вены и ее ветвей, являются: резкое увеличение сброса по улавливающим дренажам (до 1500 мл асцитической жидкости), снижение темпа диуреза, нестабильность гемодинамики, рост уровня печеночных ферментов, лактата и лейкоцитоза. По данным ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) портальной вены, регистрировали снижение скорости кровотока или его полное отсутствие, нарастающую отечность стенки тонкого кишечника. Появление у пациентов после сосудистой реконструкции этих клинико-инструментальных данных позволяет с большой долей вероятности заподозрить тромбоз в системе воротной вены.

Успешная тромбэктомия у трех наших пациентов привела к выздоровлению. У 2 пациентов реконструкция оказалась безуспешной из-за повторных ретромбозов, в одном случае ввиду значимой портальной гипертензии на фоне химиотерапевтического гепатоза, во втором случае — по техническим причинам. Консерва-

тивное лечение, предпринятое у 5 пациентов, успеха не имело. В итоге летальные исходы наступили у всех 7 человек, которым не удалось восстановить кровоток по воротной вене.

У 7 пациентов, которым была выполнена резекция магистральных венозных сосудов, при контрольном осмотре через 3–6 мес. был диагностирован бессимптомный поздний тромбоз. При этом пациенты жалоб не предъявляли и чувствовали себя удовлетворительно.

Таблица 2. Виды сосудистых реконструкций
Table 2. Types of vascular reconstructions

Вид	
Краевая резекция	64 (35,5 %)
Циркулярная резекция с первичным анастомозом «конец-в-конец»	93 (51,7 %)
Циркулярная резекция с использованием синтетического протеза	23 (12,8 %)

У 3 (0,5 %) пациентов было диагностировано раннее внутрибрюшное кровотечение. В одном случае источником значимого кровотечения являлся дренажный канал, в другом — зона аортокавальной лимфодиссекции, в третьем — культя гастродуоденальной артерии. В экстренном порядке выполнено повторное оперативное лечение, остановка кровотечения. Все пациенты были выписаны с выздоровлением.

Аррозивное (позднее) кровотечение во всех случаях являлось следствием панкреатической фистулы. Среди 595 оперированных пациентов несостоятельность панкреатодигестивных анастомозов (ПДА) выявлена у 55 (9,2 %): фистул класса В было 17 (2,8 %), класса С — 38 (6,4 %). Летальный исход наступил у 22 (40 %), из них 14 пациентов погибли от аррозивного кровотечения и 8 — от септических осложнений.

Эволюция подходов к лечению несостоятельности ПДА в нашей практике имела два временных этапа. В связи с этим все пациенты с панкреатической фистулой, в зависимости от действующего протокола лечения, были разделены на 2 группы: в 1 группу вошли пациенты (n = 296), лечившиеся до 2015 г., во 2 — (n = 299) после 2015 г. Сравнительный анализ групп не выявил различий по возрасту, полу, характеру патологии, объему оперативного вмешательства.

Всем больным после диагностики несостоятельности ПДА (согласно критериям ISGPF, 2016) по показаниям выполнялись различные лечебные мероприятия. Это были миниинвазивные пункционно-дренирующие вмешательства под ультразвуковым (УЗ) наведением для эвакуации жидкостных скоплений, дренирования. При наличии признаков распространенного пе-

ритонита, массивного внутрибрюшного кровотечения при неэффективности малоинвазивных вмешательств выполнялась повторная операция, целью которой были санация брюшной полости (очага инфекции) или остановка кровотечения с последующим дренированием. Основное различие тактики лечения панкреатической фистулы заключалось в целенаправленном применении во второй группе активной аспирации [10]. Активная эвакуация агрессивного секрета железы, профилактика его контакта с окружающими структурами — главная цель методики.

До 2015 г. (на первом этапе) количество панкреатических фистул класса В было 8 (2,7 %), класса С — 26 (8,8 %), после внедрения активной аспирации количество свищей класса В сохранилось на прежнем уровне — 9 случаев (3 %), а класса С существенно снизилось до 12 случаев, что составило 4 % ($p = 1$, $\chi^2 = 0,051$ и $p = 0,027$, $\chi^2 = 4,892$ соответственно).

Одним из грозных последствий несостоятельности ПДА является аррозивное кровотечение. В общей группе данное осложнение диагностировано у 17 пациентов из 55 с панкреатической фистулой (30,1 %), трое успешно оперированы, у 14 (82,35 %) наступил летальный исход.

В первой группе количество аррозивных кровотечений составило 14 (4,7 %) из 296, во второй — 3 (1 %) среди 299 пациентов, разница статистически достоверна ($p = 0,006$, $\chi^2 = 7,442$). Первым шагом остановки аррозивного кровотечения в настоящий момент является рентгенэндоваскулярное вмешательство. Среди наших пациентов этот метод лечения применили в четырех случаях, в двух из них он оказался успешным, и пациенты были выписаны.

Итогом внедрения активной аспирации было достоверное снижение общей летальности пациентов с несостоятельностью ПДА с 5,7 % в группе до 2015 г., до 1,7 % — во второй ($p = 0,016$, $\chi^2 = 5,827$), при этом общая летальность снизилась вдвое с 7 % до 3 %.

Летальный исход за весь период наблюдения наступил у 32 пациентов, что составило 5,4 % в общей группе. Из них 14 (43,7 %) больных погибли от аррозивного кровотечения, 8 (25 %) — от септических осложнений на фоне панкреатической фистулы, 7 (21,9 %) — от тромбозов магистральных сосудов после их реконструкции и 3 (9,4 %) пациента — от конкурирующих заболеваний сердечно-сосудистой системы (табл. 3).

Таким образом, ведущими причинами летальных исходов после ПДР являются сосудистые осложнения, такие как аррозивные кровотечения и тромбозы как следствие панкреатических фистул. Их профилактика, своевременная диагностика и лечение являются важными факторами снижения летальности после ПДР.

Таблица 3. Структура летальности
Table 3. Mortality structure

Вид осложнения	
Аррозивное кровотечение на фоне панкреатической фистулы	14 (43,7 %)
Септические осложнения на фоне панкреатической фистулы	8 (25 %)
Тромбоз магистральных сосудов	7 (21,9 %)
Другие	3 (9,4 %)
Всего	32 (100 %)

Обсуждение

Причинами ранних внутрибрюшных кровотечений в первые сутки после операции являются технические погрешности в достижении гемостаза и коагулопатия в исходе механической желтухи, или выраженного гепатоза после химиотерапии. Своевременное выполнение релапаротомии позволяет добиться устойчивого гемостаза [6]. В нашем исследовании при развитии раннего внутрибрюшного кровотечения во всех 3 случаях удалось вовремя выполнить гемостаз с благоприятным исходом.

Типичным осложнением ПДР является развитие панкреатических фистул, частота которых в специализированных центрах достигает 30 % [3, 4, 10, 11]. Частым следствием несостоятельности ПДА является аррозивное кровотечение, приводящее к летальным исходам [2, 12]. Основным диагностическим критерием аррозивного кровотечения служит появление геморрагического отделяемого по дренажам или признаки внутрипросветного кишечного кровотечения. Предвестником его является «сторожевое кровотечение» — внезапное выделение небольшого объема геморрагического отделяемого по дренажу или мелена. В 50–80 % случаев за ним следует массивное кровотечение [2, 13–19]. При анализе 595 случаев данное осложнение диагностировано у 17 пациентов (2,85 %), у 14 (82,35 %) из них наступил летальный исход.

Источниками аррозивных кровотечений чаще являются венозные сосуды, реже — артерии. Основным методом лечения артериальных аррозивных кровотечений на сегодняшний день является рентгенэндоваскулярная эмболизация и/или установка стент-графтов. Данные методики доказали свою эффективность и безопасность [2, 15, 18, 20–24.] При этом описаны и специфические осложнения (диссекция интимы, тромбоз стента и нецелевая эмболизация). Применение рентгенэндоваскулярных методов при венозном кровотечении — сложная методика из-за особенностей доступа и не столь эффективна, как при внутриартериальных манипуляциях [24]. Среди наших пациентов рентгенэндоваскулярный арте-

риальный гемостаз применялся в четырех случаях с 50 % эффективностью.

Основным диагностическим методом предсказания поздних кровотечений считается компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием [9, 20, 21, 25, 26], однако не во всех случаях удается локализовать изменения стенки сосуда, определить топографию аррозированного сосуда [6]. В последнее время стали появляться публикации, в которых описаны внутрибрюшные аррозивные кровотечения на 20–60 сутки после операции при удалённых дренажах, у пациентов без функционирующей панкреатической или билиарной фистулы, но преимущественно у тех больных, у которых имелось хирургическое осложнение (фистула, инфицирование скопление жидкости) [27, 28]. Авторы связывают позднее кровотечение с развитием ложной аневризмы артериального сосуда, возникшей после периаартериальной диссекции на фоне инфицированных жидкостных скоплений. Таким образом, вопрос о необходимости выполнения КТ брюшной полости с контрастным усилением всем пациентам, у которых отмечалось развитие любого абдоминального осложнения, в сроки 20–30 суток после операции имеет целесообразность. Целью данного исследования должно являться поиск аневризм артериальных сосудов в зоне оперативного вмешательства.

В нашей группе больных было два наблюдения, которые имели панкреатический свищ класса В, дренажи у них были удалены на 20 и 23 послеоперационные сутки, пациенты были выписаны в удовлетворительном состоянии. Однако через 30 и 45 дней после выписки из стационара пациенты погибли. Патологоанатомическое вскрытие не выполнялось, но при детальном опросе родственников нельзя было исключить развитие внутрибрюшного кровотечения.

Таким образом, при появлении «сторожевого» кровотечения из раны или в просвет кишечника следует выполнить КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием для локализации источника кровотечения. При выявлении признаков аррозии артериального сосуда целесообразно произвести попытку эндоваскулярного гемостаза, а при его неэффективности — открытую операцию, целью которой является не только остановка кровотечения, но и устранение причин, вызвавших последнее (ликвидация фистул, абсцессов и т. д.).

При кровотечениях из мезентерико-портального тракта эффективность рентгенэндоваскулярных методов требует особых навыков. При невозможности эндоваскулярного гемостаза пациентам показано выполнение повторного оперативного вмешательства с целью гемостаза и ликвидации причины кровотечения.

Грозным и зачастую фатальным осложнением является ранний тромбоз магистральных сосудов после их резекции и реконструкции, чаще венозных структур (в первые 24 часа после операции). Следует отметить, что данное осложнение развивается довольно редко, и, по данным литературы, не превышает 10 % [30]. В нашем исследовании тромбозы венозных структур после их реконструкции произошли у 10 пациентов с летальностью 70 %. Высокий процент неблагоприятных исходов, в первую очередь, был связан с поздней диагностикой этого грозного осложнения, попытками консервативного лечения. Развитие тромбоза отмечено в зоне реконструкции верхней брыжеечной вены и не было связано с использованием синтетических имплантов. К аналогичному заключению пришли исследователи из Китая, которым на достаточно большом материале удалось доказать отсутствие связи тромбозов и использования каких-либо протезов [30]. При анализе собственных данных мы пришли к выводу, что основным моментом, позволяющим минимизировать летальность при данном виде осложнений, является ранняя его диагностика (первые 12 часов от его развития), что позволяет в кратчайшие сроки выполнить реваскуляризацию, при необходимости повторную реконструкцию и избежать необратимых последствий.

Поздние тромбозы магистральных венозных сосудов в большинстве случаев протекают бессимптомно и не требуют активной хирургической тактики [29].

В случаях эффективного лечения панкреатической фистулы у пациентов после ПДР, для снижения риска развития внутрибрюшного кровотечения из ложных аневризм артерий считаем целесообразным в сроки не более 30 дней после операции планомерно выполнить КТ брюшной полости с контрастным усилением. При выявлении аневризматической трансформации сосудов показано эндоваскулярное вмешательство.

Выводы

Таким образом, выделение ранних и поздних сосудистых осложнений после ПДР позволяет четко определить тактику их лечения.

Для лечения раннего внутрибрюшного кровотечения (в первые 24 часа после операции) показана экстренная повторная операция с целью достижения стойкого гемостаза.

Ранний симптомный тромбоз венозной зоны реконструкции требует экстренной операции с целью реваскуляризации с возможной повторной реконструкцией. Бессимптомные тромбозы хирургического пособия не требуют.

Аррозивные кровотечения при панкреатической фистуле являются грозными и зачастую фатальными осложнениями. Тактически, при появлении «сторожевого» кровотечения необходимо выполнить компьютерную томографию брюшной полости с внутривенным контрастным усилением для локализации источника. Артериальное кровотечение требует эндоваскулярного гемостаза, венозное, как правило, оперативного ввиду сложности доступа.

Профилактика и лечение панкреатических фистул с применением активной аспирации является наиболее эффективным методом уменьшения частоты аррозивных кровотечений после ПДР с 4,7 % до 1 %.

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. Все пациенты подписывали информированное согласие.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA Declaration of Helsinki as amended in 2013. All patients signed informed consent.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Загайнов В.Е. — разработка идеи, администрирование работы над материалом статьи;
Киселев Н.М. — администрирование статистической обработки материала статьи;
Колесник Я.И. — статистическая обработка материала, корреспонденция;
Кучин Д.М. — формирование материала статьи, ведение статистической базы данных.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Authors' contributions

Zagainov V.E. — idea of publication, article material management;
Kiselev N.I. — statistical processing administration;
Kolesnik Y.I. — statistical processing of the material, handling correspondence;
Kuchin D.M. — study material collection, maintenance of statistical database.

The authors agreed to be accountable for the final version of the manuscript. All the authors made a substantial contribution the conception of the article and to drafting of the manuscript. All the authors have approved the final version of the manuscript

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Malleo G., Vollmer C.M. Postpancreatectomy complications and management. *Surg Clin North Am.* 2016; 96(6): 1313-1336.-DOI: 10.1016/J.SUC.2016.07.013. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0039610916520544?via%3Dihub>.
- Ревишвили А.Ш., Кригер А.Г., Вишнеvский В.А., et al. Актуальные вопросы хирургии поджелудочной железы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2018; (9): 5-14.-DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia20180915>. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2018/9/downloads/ru/1002312072018091005>. [Revishvili A.Sh., Kriger A.G., Vishnevskii V.A., et al. Current issues in pancreatic surgery. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova.* 2018; (9): 5-14.-DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia20180915>. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2018/9/downloads/ru/1002312072018091005>. (In Rus)].
- Gaudon C., Soussan J., Louis G., et al. Late postpancreatectomy hemorrhage: Predictive factors of morbidity and mortality after percutaneous endovascular treatment. *Diagn Interv Imaging.* 2016; 97(11): 1071-1077.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diii.2016.08.003>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211568416301772?via%3Dihub>.
- Лядов К.В., Егиев В.Н., Лядов В.К., et al. Ургентная экстирпация культи поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии.* 2014; 19(2): 19-22.-DOI: 10.16931/1995-5464.20191107-111. URL: <https://hepato.elpub.ru/jour/article/view/455>. [Lyadov K.V., Egiev V.N., Lyadov V.K., et al. Urgent extirpation of pancreatic stump. *Annaly Khirurgicheskoy Gepatologii.* 2014; 19(2): 19-22.-DOI: <https://doi.org/10.16931/1995-5464.20191107-111>. URL: <https://hepato.elpub.ru/jour/article/view/455>. (In Rus)].
- Mirrielees J.A., Weber S.M., Abbott D.E., et al. Pancreatic fistula and delayed gastric emptying are the highest-impact complications after whipple. *J Surg Res.* 2020; 250: 80-87.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.12.041>. URL: [https://www.journalofsurgicalresearch.com/article/S0022-4804\(20\)30033-0/fulltext](https://www.journalofsurgicalresearch.com/article/S0022-4804(20)30033-0/fulltext).
- Кригер А.Г., Горин Д.С., Гоев А.А., et al. Послеоперационное кровотечение в хирургии поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии.* 2017; 22(2): 36-44.-DOI: 0.16931/1995-5464.2017236-44. URL: <https://hepato.elpub.ru/jour/article/view/19>. [Kriger A.G., Gorin D.S., Goev A.A., et al. Post-Pancreatectomy Hemorrhage. *Annaly Khirurgicheskoy Gepatologii.* 2017; 22(2): 36-44.-DOI: <https://doi.org/0.16931/1995-5464.2017236-44>. URL: <https://hepato.elpub.ru/jour/article/view/19>. (In Rus)].
- Belyaev O., Munding J., Herzog T., et al. Histomorphological features of the pancreatic remnant as independent risk factors for postoperative pancreatic fistula: A matched-pairs analysis. *Pancreatology.* 2011; 11(5): 516-524.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000332587>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1424390311800104?via%3Dihub>.
- Mathur A., Pitt H.A., Marine M., et al. Fatty pancreas: A factor in postoperative pancreatic fistula. *Ann Surg.* 2007; 246(6): 1058-1064.-DOI: <https://doi.org/0.1097/SLA.0b013e31814a6906>. URL: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/abstract/2007/12000/fatty_pancreas__a_factor_in_postoperative.21.aspx.
- Roulin D., Cerantola Y., Demartines N., et al. Systematic review of delayed postoperative hemorrhage after pancreatic resection. *J Gastrointest Surg.* 2011; 15(6): 1055-1062.-DOI:

- <https://doi.org/10.1007/s11605-011-1427-8>. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11605-011-1427-8>.
10. Kawaida H., Kono H., Hosomura N., et al. Surgical techniques and postoperative management to prevent postoperative pancreatic fistula after pancreatic surgery. *World J Gastroenterol.* 2019; 25(28): 3722-3737.-DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i28.3722>. URL: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v25/i28/3722.htm>.
 11. Mungroop T.H., Van Rijssen L.B., Van Klaveren D., et al. Alternative fistula risk score for pancreatoduodenectomy (a-frs): design and international external validation. *Ann Surg.* 2019; 269(5): 937-943.-DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002620>. URL: https://journals.lww.com/annalsurgery/abstract/2019/05000/alternative_fistula_risk_score_for.24.aspx.
 12. Pedrazzoli S. Pancreatoduodenectomy (PD) and postoperative pancreatic fistula (POPF). *Medicine (United States).* 2017; 96(19).-DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006858>. URL: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2017/05120/pancreatoduodenectomy_pd_and_postoperative.45.aspx.
 13. Spiliopoulos S., Sabharwal T., Karnabatidis D., et al. Endovascular treatment of visceral aneurysms and pseudoaneurysms: Long-term outcomes from a Multicenter European study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012; 35(6): 1315-1325.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00270-011-0312-x>. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00270-011-0312-x>.
 14. Lee H.G., Heo J.S., Choi S.H., et al. Management of bleeding from pseudoaneurysms following pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol.* 2010; 16(10): 1239-1244.-DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i10.1239>. URL: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v16/i10/1239.htm>.
 15. Российское общество хирургов, общество гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. Клинические рекомендации по хирургическому лечению больных хроническим панкреатитом. Национальные клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Москва: Федеральная электронная медицинская библиотека. 2016; 33. URL: http://общество-хирургов.рф/upload/nkr_hp.doc. [Russian Society of Surgeons. Association of Hepatopancreatobiliary Surgeons of CIS Countries. Clinical recommendations for surgical treatment of patients with chronic pancreatitis. National Clinical Recommendations. Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow: Federal Electronic Medical Library. 2016; 33. URL: http://общество-хирургов.рф/upload/nkr_hp.doc. (in Rus)].
 16. Yekebas E.F., Wolfram L., Cataldegirmen G., et al. Post-pancreatectomy hemorrhage: Diagnosis and treatment - An analysis in 1669 consecutive pancreatic resections. *Ann Surg.* 2007; 246(2): 269-280.-DOI: <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000262953.77735.db>. URL: https://journals.lww.com/annalsurgery/abstract/2007/08000/postpancreatectomy_hemorrhage_diagnosis_and.16.aspx.
 17. Rumstadt B., Schwab M., Korth P., et al. Hemorrhage after pancreatoduodenectomy. *Ann Surg.* 1998; 227(2): 236-241.-DOI: <https://doi.org/10.1097/00000658-199802000-00013>. URL: https://journals.lww.com/annalsurgery/abstract/1998/02000/hemorrhage_after_pancreatoduodenectomy.13.aspx.
 18. De Castro S.M.M., Kuhlmann K.F.D., Busch O.R.C., et al. Delayed massive hemorrhage after pancreatic and biliary surgery: Embolization or surgery? *Ann Surg.* 2005; 241(1): 85-91.-DOI: <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000150169.22834.13>. URL: <https://wjso.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12957-023-03218-z>.
 19. Mañas-Gómez M.J., Rodríguez-Revuelto R., Balsells-Valls J., et al. Post-pancreaticoduodenectomy hemorrhage. Incidence, diagnosis, and treatment. *World J Surg.* 2011; 35(11): 2543-2548.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00268-011-1222-4>. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1007/s00268-011-1222-4>.
 20. Wente M.N., Veit J.A., Bassi C., et al. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH)-An International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery.* 2007; 142(1): 20-25.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2007.02.001>. URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039606007001055>.
 21. Mauri G., Mattiuz C., Sconfienza L.M., et al. Role of interventional radiology in the management of complications after pancreatic surgery: a pictorial review. *Insights Imaging.* 2015; 6(2): 231-239.-DOI: <https://doi.org/10.1007/S13244-014-0372-Y/FIGURES/6>. URL: <https://insightsimaging.springeropen.com/articles/10.1007/s13244-014-0372-y>.
 22. Tien Y.W., Wu Y.M., Liu K.L., et al. Angiography is indicated for every sentinel bleed after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15(7): 1855-1861.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-008-9894-1>. URL: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-008-9894-1>.
 23. Sohn T.A., Yeo C.J., Cameron J.L., et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas—616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg.* 2000; 4(6): 567-579.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1091-255X\(00\)80105-5](https://doi.org/10.1016/S1091-255X(00)80105-5). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1091255X00801055?via%3Dihub>.
 24. Limongelli P., Khorsandi S.E., Pai M., et al. Management of delayed postoperative hemorrhage after pancreaticoduodenectomy: A meta-analysis. *Arch Surg.* 2008; 143(10): 1001-1007.-DOI: <https://doi.org/10.1001/archsurg.143.10.1001>. URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/402004>.
 25. Tonolini M., Ierardi A.M., Carrafiello G.. Elucidating early CT after pancreaticoduodenectomy: a primer for radiologists. *Insights Imaging.* 2018; 9(4): 425-436.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s13244-018-0616-3>. URL: <https://insightsimaging.springeropen.com/articles/10.1007/s13244-018-0616-3>.
 26. Smith S.L., Hampson F., Duxbury M., et al. Computed tomography after radical pancreaticoduodenectomy (Whipple's procedure). *Clin Radiol.* 2008; 63(8): 921-928.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.crad.2007.10.012>. URL: [https://www.clinicalradiologyonline.net/article/S0009-9260\(07\)00467-9/fulltext](https://www.clinicalradiologyonline.net/article/S0009-9260(07)00467-9/fulltext).
 27. Kamada Y., Hori T., Yamamoto H., et al. Fatal arterial hemorrhage after pancreaticoduodenectomy: How do we simultaneously accomplish complete hemostasis and hepatic arterial flow? *World J Hepatol.* 2021; 13(4): 483.-DOI: <https://doi.org/10.4254/WJH.V13.I4.483>. URL: <https://www.wjgnet.com/1948-5182/full/v13/i4/483.htm>.
 28. Narayanan S., Martin A.N., Turrentine F.E., et al. Mortality after pancreaticoduodenectomy: assessing early and late causes of patient death. *J Surg Res.* 2018; 231: 304-308.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.05.075>. URL: [https://www.journalofsurgicalresearch.com/article/S0022-4804\(18\)30375-5/fulltext](https://www.journalofsurgicalresearch.com/article/S0022-4804(18)30375-5/fulltext).
 29. Snyder R.A., Prakash L.R., Noguerras-Gonzalez G.M., et al. Vein resection during pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: Patency rates and outcomes associated with thrombosis. *J Surg Oncol.* 2018; 117(8): 1648-1654.-

DOI: <https://doi.org/10.1002/jso.25067>. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jso.25067>.

doi.org/10.18632/oncotarget.20866. URL: <https://www.oncotarget.com/article/20866/text/>.

30. Song W., Yang Q., Chen L., et al. Pancreatoduodenectomy combined with portal-superior mesenteric vein resection and reconstruction with interposition grafts for cancer: A meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8(46): 81520-81528.-DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20866>.

Поступила в редакцию /Received / 19.09.2023
Прошла рецензирование /Reviewed / 02.10.2023
Принята к печати /Accepted for publication / 19.10.2023

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Владимир Евгеньевич Загайнов / Vadimir E. Zagainov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5769-0378>, SPIN-код 6477-0291.

Николай Михайлович Киселев / Nikolai M. Kiselev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6382-6481>, SPIN-код 6113-0956.

Ян Игоревич Колесник / Yan I. Kolesnik / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7959-1813>, SPIN-код 9540-8042.

Денис Михайлович Кучин / Denis M. Kuchin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4148-2953>, SPIN-код 6815-9959.





© О.Е. Лавринович¹, А.П. Карицкий¹, Х.Б. Котив^{1,2}

Актуальность и правовые основы сохранения фертильности онкологических больных: опыт учреждения и обзор литературы

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

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

© Olga E. Lavrinovich¹, Andrey P. Karitsky¹, Khristina B. Kotiv^{1,2}

Relevance and Legal Basis for Fertility Preservation of Cancer Patients: Institutional Experience and Literature Review

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

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

Введение. Злокачественные новообразования являются важной медико-социальной проблемой современного здравоохранения. Большое количество пациентов с онкологическими заболеваниями репродуктивного возраста сталкиваются с гонадотоксичной терапией. Совершенствование методов диагностики и комплексного лечения, в том числе создание новых противоопухолевых лекарственных препаратов, приводит к повышению показателей выживаемости больных. Реабилитация с целью восстановления нарушенных или утраченных функций и обеспечения удовлетворительного качества жизни, приобретает новый смысл, а с развитием инновационных технологий, изменяется и уровень возможной помощи. На сегодняшний день реабилитационные мероприятия больных злокачественными опухолями, несомненно, должны включать и меры по сохранению и восстановлению фертильности и репродуктивной реализации. Цель — проанализировать актуальность развития направления и правовую базу, регламентирующую сохранение фертильности у онкологических больных. Оценить актуальность и востребованность сохранения фертильности онкологических больных репродуктивного возраста, получающих лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Результаты. В связи с отсутствием крупных проспективных когортных и рандомизированных исследований по онкофертильности, уровень доказательности в этой области в подавляющем большинстве случаев не превышает «Класс (уровень) III (C): нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов». Несмотря на большой интерес к этому разделу медицины, в отсутствие достоверных статистических данных и созданных на их основе клинических рекомендаций, практическая реализация мер и методов остается на низком уровне. Сегодня в РФ сохранение фертильности у онкологических пациентов возможно лишь за их собственный счет. Выполнен анализ обязательного консультирования онкологических больных репродуктивного возраста и возможности реализации методов сохранения фертильности в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. За 2 года работы лаборатории онкофертильности было проведено 594 первичные консультации пациентов от 18 до 45 лет, что со-

Introduction. Malignant neoplasms (MN) are an important medical and social problem of modern public healthcare system. More and more patients of reproductive age face oncologic diseases and subsequent gonadotoxic therapy. Improvement of treatment methods, creation of new drugs leads to an increase in survival rates. With the development of new technologies, rehabilitation measures to restore impaired or lost functions and ensure a satisfactory quality of life are taking on a new meaning and reaching a new level of possible assistance. Nowadays rehabilitation measures for cancer patients should undoubtedly include measures to preserve, restore fertility and reproductive function. Aim — to analyze the relevance and the legal framework regulating fertility preservation in cancer patients. To evaluate relevance demand for fertility preservation in cancer patients of reproductive age receiving treatment in N.N. Petrov NMRC of Oncology.

Results. Due to the lack of large prospective cohort and randomized trials on oncofertility, the level of evidence does not exceed “Class (level) III (C): controlled trials without randomization on a limited number of patients”. Despite the great interest in this field of medicine, the practical implementation of measures and methods remains at a low level due to the lack of reliable statistical data and clinical recommendations based on them. Today, fertility preservation for cancer patients in the Russian Federation is only possible at the patient’s own expense. The analysis of mandatory counselling of oncological patients at fertile age and the possibility of implementation of fertility preservation methods in N.N. Petrov NMRC of Oncology was performed. Over 2 years Oncofertility Laboratory conducted 594 primary consultations for patients from 18 to 45 years old, which made up 10.4 % of the whole reproductive group of patients with high risk of fertility loss. 24.9 % (n = 148) of all consulted patients used assisted reproductive technologies (ARTs) to preserve their reproductive potential.

ставило 10,4 % от всей репродуктивной группы пациентов с высоким риском потери фертильности. Из всех проконсультированных больных 24,9 % (n = 148) воспользовались методами вспомогательных репродуктивных технологий с целью сохранения репродуктивного потенциала. Учитывая важность развития данного направления и возможностей современных технологий комплексного и мультидисциплинарного лечения больных злокачественными новообразованиями фертильного возраста, в онкологических медицинских учреждениях федерального уровня необходимо предусмотреть организацию специализированной помощи по сохранению фертильности.

Ключевые слова: онкофертильность; сохранение фертильности; онкологический пациент репродуктивного возраста; гонадотоксичное лечение; актуальность; правовые аспекты

Для цитирования: Лавринович О.Е., Карицкий А.П., Котив Х.Б. Актуальность и правовые основы сохранения фертильности онкологических больных: опыт учреждения и обзор литературы. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(2): 368-376.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-368-376

✉ Контакты: Лавринович Ольга Евгеньевна, olgalav1973@mail.ru

Актуальность

В 2020 г. в мире выявлено 2 191 040 новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО) у пациентов репродуктивного возраста до 45 лет, что составляет 11 % от всех случаев онкологических заболеваний [1]. В России за этот же год пациенты молодого возраста от 18 до 45 лет с впервые установленными ЗНО составили от 13,4 до 35 % в различных нозологических группах. В возрастной группе до 30 лет чаще всего развиваются гемобласты (35,2 %), злокачественные опухоли головного мозга и других отделов центральной нервной системы (ЦНС) (9,6 %), щитовидной железы (8,3 %), шейки матки (4,6 %), костей и суставных хрящей (3,9 %). В возрастной группе старше 30 лет наибольший удельный вес имеют ЗНО молочной железы (17,1 %), трахеи, бронхов, легкого (8,1 %), кожи (кроме меланомы) (6,9 %), шейки матки (6,1 %), кроветворной и лимфатической ткани (5,6 %), тела матки (5,1 %) [2].

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с 01.03.2021 по 01.03.2023 обратились за медицинской помощью 9 164 онкологических больных репродуктивного возраста в возрасте от 18 до 45 лет с верифицированным онкологическим процессом (C00–C97), из них у 5 692 больных лечение было сопряжено с выраженным гонадотоксическим эффектом. Основную долю представляли ЗНО молочной железы (n = 3140), репродуктивных органов (n = 1343), опухоли желудочно-кишечного тракта (n = 453), яичка (n = 266) и реже — другие формы (рис. 1). При этом число онкологических больных обоих полов с высоким риском потери фертильности в различных

Given the importance of the development of this approach and the progress of modern technologies in oncological medical institutions at the federal level, it is necessary to organise specialised care for fertility preservation.

Keywords: oncofertility; fertility preservation; cancer patient of reproductive age; gonadotoxic treatment; relevance; legal aspect

For Citation: Olga E. Lavrinovich, Andrey P. Karitsky, Khristina B. Kotiv. Relevance and Legal Basis for Fertility Preservation of Cancer Patients: Institutional Experience and Literature Review. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(2): 368-376. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-368-376

возрастных группах было следующим: в группе от 18 до 30 лет — 596 пациентов, 31–35 лет — 1 090, 36–40 лет — 1 888, 41–45 лет — 2 414 пациентов. Во всех возрастных группах лидировали ЗНО молочной железы, шейки матки, яичника и яичек, и только в возрастной группе 18–30 лет количество больных со ЗНО яичника (n = 106) значительно превысило количество больных со ЗНО шейки матки (n = 37).

Несмотря на прирост заболеваемости ЗНО, современные методы диагностики и лечения позволили значительно снизить показатели смертности. За 10 лет у мужчин на фоне существенного уменьшения стандартизованного показателя смертности от всех ЗНО (-15,9 %) рост показателя смертности отмечается только по злокачественным опухолям печени и внутрипеченочных желчных протоков (10,8 %), предстательной железы (4,8 %), поджелудочной железы (3,1 %).

Среди женского населения также наблюдается снижение общего стандартизованного показателя смертности (-14,6 %), при этом отмечается рост показателя смертности от ЗНО губы, полости рта и глотки (15,0 %), поджелудочной железы (14,1 %).

Показатель 5-летней выживаемости для всех типов инвазивного рака у молодых людей от 15 до 39 лет составляет 82,5 %. При этом 14 нозологий ЗНО демонстрируют статистически значимое увеличение 5-летней относительной выживаемости [3].

Существенное снижение 5-летней смертности от всех причин наблюдалось при лейкозах (с 28,6 % до 6,6 %), неходжкинской лимфоме (с 13,0 % до 3,6 %), лимфоме Ходжкина (с 9,1 % до 3,0 %), опухолях ЦНС (с 25,0 % до 17,2 %) [4].

Показатели смертности от всех причин в течение 5–10 лет после постановки диагноза снизились с 8,3 % до 5,4 % процента в период с 1975–1984 по 2005–2011 гг. [5].

В связи с этим растет число молодых людей, перенесших лечение по поводу ЗНО и имеющих перспективу длительной жизни, что обязывает врачей предпринимать шаги, направленные на повышение качества жизни больных и на их полноценную медико-социальную реабилитацию, в т. ч. реализацию репродуктивной функции. Обеспечение помощи в сохранении фертильности рассматривается пациентами как один из наиболее важных аспектов восстановления нормального образа жизни.

Число молодых женщин с диагностированными ЗНО, которые не имеют детей, увеличивается еще и из-за тенденции планирования беременности в более зрелом возрасте. Кроме того, ЗНО все чаще диагностируют на ранней стадии, когда консервативное лечение оказывается гораздо более успешным. Большинство молодых женщин с ЗНО могут рассчитывать на то, что после лечения они проживут десятилетия, что делает многие жизненные проблемы все более важными. Высокий риск снижения репродуктивной функции, успехи в лечении ЗНО послужили основанием для выделения онкофертильности в качестве новой области онкологии, которая включает в себя методы, направленные на сохранение возможности репродукции. Бесплодие, возникающее в результате онкологической терапии, оказывает серьезное влияние на качество жизни. И хотя проблема фертильности может не быть приоритетной на момент постановки диагноза, со временем она становится более важной [6].

Лечение ЗНО различных локализаций транзиторно или постоянно оказывает негативное влияние на потенциал фертильности, снижая его на 50–75 % [7]. Лекарственная терапия циклофосфамидом и доксорубицином является наиболее гонадотоксичной. Применение метотрексата, фторурацила, тамоксифена, винрестина характеризуется очень низким риском развития вторичной аменореи (менее 20 %). Невозможно точно спрогнозировать влияние комбинации препаратов, т. к. может иметь место эффект потенцирования. Кроме этого, в степени выраженности гонадотоксичного эффекта химиотерапевтических препаратов большую роль играет возраст пациента и индивидуальные особенности овариального резерва. При оценке рисков развития преждевременной недостаточности яичников следует учитывать зону и дозу облучения при проведении лучевой терапии. Например, доза лучевой терапии 14,3 Гр в сочетании с химиопрепаратом в качестве радиосенсибилизатора

приводит к полной стерилизации яичников у 97,5 % женщин в возрасте 30 лет [8].

Длительный период лечения онкологических больных, например, гормонотерапия при раке молочной железы (РМЖ), приводит к физиологическому снижению фертильности из-за увеличения возраста пациентки.

Современные проблемы онкофертильности

Возможность сохранения фертильности онкологических больных начала обсуждаться с начала 2000 гг., а в 2006 г. Терезой Вудруф был введен термин «онкофертильность», который и обозначил новое междисциплинарное направление в онкологии, целью которого является сохранение репродуктивной функции онкологических больных, получающих гонадотоксичную терапию, и включает в себя все методы сохранения фертильности без ущерба для исхода онкологического заболевания [10, 11].

Однако, по данным зарубежных публикаций, менее 50 % врачей-онкологов обсуждают с пациентами репродуктивного возраста риски развития бесплодия, как осложнения онкологического лечения, и зачастую лишь тогда, когда пациент самостоятельно выражает заинтересованность [12, 13].

Danny M Rabah с соавт. в 2012 г. проанализировали результаты опроса онкологов различных институтов Эр-Рияд в Саудовской Аравии, и пришли к выводу, что 84 % врачей не направляют пациентов на консультацию к репродуктологу, несмотря на то, что 90 % из них считают, что риск потери фертильности должен обсуждаться с пациентами [14].

M. Lambertini и соавт. в 2018 г. разослали по электронной почте врачам, участвовавшим в конференции 2016 г. 3 Европейской школы онкологии (ESO) и Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) по РМЖ у молодых женщин (BCY3) и 15-й Международной конференции по РМЖ в Санкт-Галлене в 2017 г. (BCC 2017), опросник, состоящий из 26 пунктов и посвященный трем различным темам (сохранение фертильности, беременность после и во время РМЖ). При описательном анализе установлено, что более 40 % онкологов не имеют собственного суждения о существующих методах по сохранению фертильности [15].

В 2011 г. в рамках пилотного исследования был проведен эксперимент с использованием информационной брошюры, созданной G.P. Quinn и соавт., среди онкологических пациентов, проходивших лечение в N. Lee Moffitt Cancer Center. Также был разработан алгоритм направления к репродуктологам. В течение года количество обращений пациентов с целью сохранения или восстановления своего репродуктивного здоровья увеличилось в девять раз [16].

Сохранение фертильности у онкологических больных в настоящее время возможно и должно быть интегрировано в процесс оказания специализированной медицинской помощи. Помощь в сохранении возможности деторождения должна стать неотъемлемой частью лечения, обеспечивая полноценную реабилитацию и надлежащее качество жизни. Угроза развития бесплодия, связанного с лечением, может явиться основой для психологического стресса, определяет степень принятия агрессивности лечения и заинтересованности в выздоровлении. Таким образом, вопросы потери фертильности и методы преодоления бесплодия должны обязательно обсуждаться еще до начала специализированной терапии, во время установки первичного онкологического диагноза и определения тактики лечения.

Сохранение фертильности взрослых и детей является критически важной темой в онкологии и заключается в комплексе мер, направленных на сохранение шансов репродуктивной реализации после выздоровления. Отсутствие совершенной правовой поддержки, невозможность коллегиальности принятия решений специалистов различных медицинских дисциплин, низкая осведомленность врачей о современных существующих вспомогательных репродуктивных технологиях и безопасности их применения для онкологических пациентов ограничивает реализацию мер по сохранению фертильности.

Проблемы правового регулирования

Конституцией РФ каждому человеку гарантировано право на охрану здоровья и медицинскую помощь, а репродуктивное право является одним из фундаментальных прав человека. Пациент имеет право на полную грамотную информацию о возможностях органосохраняющего лечения, о тактике лечения и контроля за заболеванием, на выбор программы сохранения репродуктивного потенциала на основании полной информации о возможных рисках прогрессирования опухолевого процесса и побочных эффектах лечения.

Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» определяет вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) как методы лечения бесплодия, при применении которых отдельные или все этапы зачатия и раннего развития эмбрионов осуществляются вне материнского организма, в т. ч. с использованием донорских и (или) криоконсервированных половых клеток, тканей репродуктивных органов и эмбрионов, а также суррогатного материнства.¹

¹ Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» Собрание законодательства РФ, 28.11.2011, N 48, ст. 6724, с изменениями, опубликованными на Официальном интернет-портале правовой информации (электронный ресурс) <http://pravo.gov.ru>

Препятствием для развития онкофертильности является «слепая зона» правового регулирования, поскольку в момент необходимости применения методов ВРТ пациент не бесплоден. В рамках сохранения репродуктивного здоровья онкологических больных мы имеем дело с профилактикой еще не наступившего бесплодия, а репродуктивную реализацию можно смело отнести к методам реабилитации. Реализация мер по сохранению фертильности, когда существует лишь потенциальный риск бесплодия и пациент может сохранить способность к естественному зачатию, требует отдельного юридического внимания.

В приказе Министерства здравоохранения РФ «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» от 31 июля 2020 г. № 803н (далее — приказ № 803н) сохранение фертильности онкологическим больным показано перед химио- и лучевой терапией как самостоятельное медицинское показание для криоконсервации и криохранения половых клеток, эмбрионов и тканей репродуктивных органов.²

Юридически в РФ врач не имеет возможности применения методов вспомогательных репродуктивных технологий и криоконсервации за счет средств бюджета. Согласно клиническим рекомендациям «Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация. Клинические рекомендации (протокол лечения) Министерства здравоохранения Российской Федерации 21.02.2019 № 15-4/466-07», в приложении А4 «Перечень противопоказаний к применению ВРТ» внесены ЗНО любой локализации без индивидуальных поправок на онкологические риски. Это означает, что в случае, если у молодого пациента обнаружено ЗНО, он лишен возможности лечения бесплодия посредством методов ВРТ за счет бюджета. В соответствии с ФЗ 323 «Граждане имеют право на криоконсервацию и хранение своих половых клеток, тканей репродуктивных органов и эмбрионов за счет личных средств и иных средств, предусмотренных законодательством Российской Федерации». Указанное положение означает, что криоконсервация и хранение своих половых клеток, тканей репродуктивных органов и эмбрионов осуществляется за счет средств пациентов, такие расходы не запланированы ни федеральным, ни региональным, ни местным бюджетами и внебюджетными фондами.

² Приказ от 31 июля 2020 г. № 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» Зарегистрирован в Минюсте России 19.10.2020 № 60457, опубликован на Официальном интернет-портале правовой информации (электронный ресурс) <http://pravo.gov.ru>

Сохранение онкофертильности не ограничивается одним методом и может быть реализовано на любом из этапов лечения с учетом показаний и противопоказаний. Определение возможности применения вспомогательных репродуктивных технологий с точки зрения ЗНО должно быть основано на многофакторном анализе и комплексной оценке клинической ситуации, на основании экспертной верификации процесса с полным иммуногистохимическим исследованием опухоли, выявлении ассоциаций с наследственным генетическими синдромами, оценке степени распространённости ЗНО, определении тактики лечения и оценке прогноза заболевания, показателей безрецидивной и общей выживаемости больных. Это всегда комплекс мер, которые могут быть реализованы на различных этапах лечения, динамического наблюдения, основываясь на тактике лечения с оценкой гонадотоксичности планируемых методов и прогнозе онкологического заболевания. Неблагоприятный прогноз оценивается индивидуально для каждой клинической ситуации с учетом гистологического и молекулярно-генетического типа опухоли, степени распространения злокачественного образования и может быть различен даже для подтипов опухолей. Противопоказанием для сохранения фертильности является выявление одного или нескольких неблагоприятных факторов прогноза заболевания: поздней стадии заболевания, сочетания низкой степени дифференцировки опухоли с инфильтративным ростом, мультицентричного роста опухоли, резистентности к терапии, невозможности выполнения радикального хирургического лечения, наличия регионарных и отдалённых метастазов, инкурабельности заболевания, прогнозируемых низких показателей безрецидивного периода и общей выживаемости.

Решение о превентивном сохранении фертильности может быть основано на выявлении возрастного снижения овариального резерва в момент обнаружения ЗНО. Длительность лечебного процесса и динамического наблюдения могут привести к еще большему ухудшению репродуктивного потенциала.

Приоритет реализации программы сохранения фертильности онкологических больных, очевидно, должен быть в зоне профессиональной компетенции врача – онколога, т. к. онкологические заболевания является жизнеугрожающими, а перспектива репродуктивной реализации может иметь место лишь в случае проведения успешного лечения и при удовлетворительном прогнозе заболевания. Предпринимаемые меры должны отвечать следующим требованиям: минимально задерживать начало специализирован-

ной терапии, быть комфортными в реализации, не препятствовать обследованию для оценки степени распространения опухоли, иметь малое количество осложнений, не нарушать протокол специализированного лечения и динамического наблюдения.

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19 февраля 2021 г. № 116н «Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях»,³ устанавливает правила организации оказания медицинской помощи взрослым с ЗНО, а также с подозрением на онкологические заболевания. В соответствии с п. 16 этого Приказа, тактика лечения определяется консилиумом врачей, включающим врачей-онкологов, радиотерапевтов, нейрохирургов (при опухолях нервной системы) медицинской организации, в составе которой имеются отделения хирургических методов лечения ЗНО, противоопухолевой лекарственной терапии, радиотерапии, в т. ч. онкологическим консилиумом, проведённым с применением телемедицинских технологий, и с привлечением при необходимости других врачей-специалистов. Любое отклонение от принятого онкологическим консилиумом лечения, включая применение вспомогательных репродуктивных технологий вне зависимости от их объёма, назначение лекарственных препаратов, не входящих в клинические или практические онкологические рекомендации, в т. ч. применение гонадотропинов, антиэстрогенов, изменение объёма хирургического лечения с радикального на органосохраняющее, изменение сроков начала специализированной терапии, применение инвазивного метода пункции фолликулов и другие методы, должно расцениваться как изменение тактики лечения и во всех случаях может быть реализовано лишь повторным решением консилиума. При этом врач-онколог должен иметь представление о современных возможностях вспомогательных репродуктивных технологий для формирования показаний и противопоказаний к различным методам сохранения фертильности онкологического больного, определения степени гонадотоксичности терапии, для осуществления наблюдения и динамической оценки восстановления репродуктивной функции, для определения сроков и методов репродуктивной реализации.

Мультидисциплинарный подход к планированию и реализации применения вспомогательных репродуктивных технологий предполагает привлечение врачей-специалистов в области репро-

³ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19 февраля 2021 г. № 116н «Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях». Зарегистрирован в Минюсте России 01.04.2021 № 62964, опубликован на Официальном интернет-портале правовой информации (электронный ресурс) <http://pravo.gov.ru>

дуктивных технологий к работе консилиума. Необходимо четкая маршрутизация онкологических больных при направлении к специалистам – репродуктологам, что может быть обеспечено только тесным профессиональным взаимодействием. Репродуктивные клиники, работающие с данной категорией пациентов, должны быть профессионально и этически подготовлены, предоставлять весь спектр прогрессивных медицинских технологий, знать и соблюдать этику общения с онкологическими пациентами, ориентироваться на протокол онкологического консилиума, обеспечивая минимальные сроки задержки начала специализированного лечения и эмоциональную поддержку пациентам.

За 2 года работы лаборатории онкофертильности в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова» Минздрава России были проведены 594 первичные консультации пациентов репродуктивного возраста от 18 до 45 лет, заинтересованных в деторождении после выздоровления. Это составило 10,4 % от всей

репродуктивной группы пациентов с высоким риском потери фертильности за указанный период. Из всех проконсультированных пациентов 87 % (n = 520) были женщинами, 13 % (n = 74) — мужчинами. Из них 68 (11,4 %) составили пациенты с доброкачественными опухолями преимущественно репродуктивной системы, которые были направлены врачами репродуктологических клиник для исключения злокачественного характера заболевания и для получения разрешения на применение методов ВРТ (рис. 2). Пациенты, приходящие на консультацию, заявляли о высокой эмоциональной зависимости от информации, получаемой в рамках консультации, заинтересованности в объективном преподнесении сведений о степени гонадотоксичности планируемой программы онкологического лечения, в озвучивании возможных методов сохранения фертильности, рисках, связанных с применением методов ВРТ и вариантах достижения беременности после проведенного лечения.

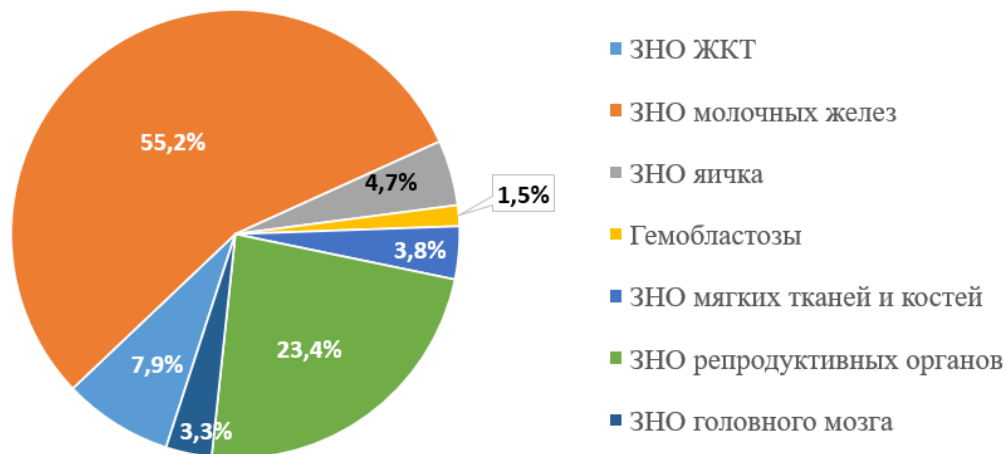


Рис. 1. Основные локализации опухолевого процесса с высоким риском потери фертильности (n = 5692)
 Fig. 1. The most frequent localization of tumor with a high risk of fertility loss (n = 5692)

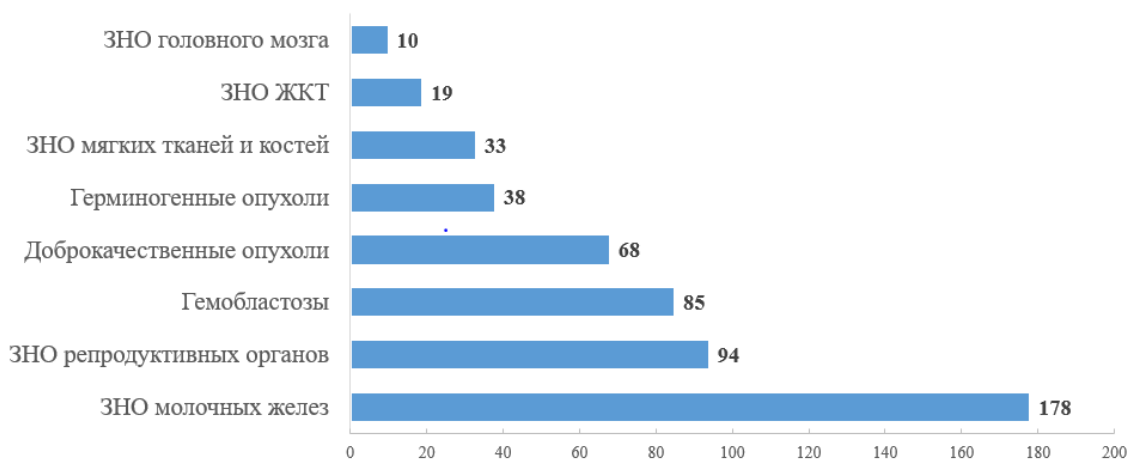


Рис. 2. Распределение проконсультированных первичных пациентов по нозологическим формам
 Fig. 2. Distribution of consulted primary patients by nosological forms

Онкологическим больным проводился анализ клинической ситуации с оценкой показаний или противопоказаний для возможности выполнения органосохраняющего лечения или транспозиции яичников, а также возможности применения методов ВРТ для овариальной стимуляции стероидными препаратами, пункции фолликулов, созревания ооцитов *in vitro* (IVM), созревания *in vitro* ооцитов, полученных из кортикального слоя яичников (ОТО-IVM), криоконсервации ткани яичников, показания для применения антиэстрогенных препаратов, гормональной супрессии яичников во время проведения химиотерапии [20]. Для реализации каждого из методов были разработаны и внедрены индивидуальные информированные согласия.

Из всех проконсультированных больных только 24,9 % ($n = 148$) воспользовались методами ВРТ: 78,4 % (58 из 74) мужчин выполнена криоконсервация спермы, 17,3 % (90 из 520) женщинам выполнена криоконсервация ооцитов или эмбрионов, при этом 84 пациенткам (16,2 %) проведена овариальная стимуляция, а 6 (1,1 %) — забор материала методом IVM и ОТО-IVM.

Особую проблему составляет вопрос репродуктивной реализации. Необходимо понимание степени ответственности врача на разрешение переноса эмбриона потенциальной маме с онкологическим диагнозом или суррогатной матери. В п. 13 Приказа № 803н обозначено, что «определение наличия показаний, противопоказаний и ограничений для проведения программы ЭКО и (или) переноса криоконсервированных эмбрионов осуществляется лечащим врачом». У онкологического больного лечащим врачом является врач – онколог и любая форма репродуктивной реализации может иметь место только при наличии его разрешающего заключения, которое возможно вынести после оценки клинической ситуации и подтверждения стойкой ремиссии заболевания. Для роста и развития будущего ребенка, несомненно, нужна мама, которая в состоянии ухаживать и растить ребенка. Если же прогноз заболевания неблагоприятный, минимальный срок обязательного динамического наблюдения не закончен, не достигнут этап безопасного безрецидивного периода, перенос эмбриона недопустим ни пациентке, ни суррогатной маме.

Обсуждение

Врачи-онкологи заинтересованы в реализации программы сохранения фертильности онкологических больных, но, к сожалению, зачастую не отступают от традиционных способов оказания медицинской помощи. В настоящее время

отсутствуют клинические рекомендации по сохранению фертильности онкологических больных, поэтому комплекс мероприятий по сохранению репродуктивной функции требует принятия индивидуальных решений и не имеет четкой регламентированности на различных этапах реализации. Низкая осведомленность врачей о безопасности планируемых методов сохранения фертильности, особенно методов ВРТ, допустимости беременности после выздоровления, препятствует обсуждению вопросов онкофертильности и ведет к неоправданному радикализму в лечении, тем самым лишая пациентов шансов на полноценную жизнь.

Мировое врачебное сообщество все чаще высказывает мнение, что фертильность следует обсуждать со всеми онкологическими больными репродуктивного возраста во момент выявления злокачественной опухоли, до начала специализированного лечения [17, 18].

Переживания, связанные с широким спектром факторов фертильности, могут различаться в зависимости от возраста пациента, пола или стадии лечения рака, и приводить к неблагоприятным последствиям в сексуальном здоровье, идентификации своего тела и, в итоге, значительно ухудшать качество жизни. Лишение возможности рождения биологически родного ребенка может приводить к тяжелым эмоциональным переживаниям и снижает качество реабилитации пациента [19].

К сожалению, из-за отсутствия крупных проспективных когортных и рандомизированных исследований по онкофертильности, уровень доказательности в этой области в подавляющем большинстве случаев не превышает «Класс (уровень) III (C): нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов». Несмотря на большой интерес к этому разделу медицины, в отсутствие достоверных статистических данных и созданных на их основе клинических рекомендаций, практическая реализация мер и методов остается на низком уровне [17].

В настоящее время существует множество нерешенных проблем в развитии данного направления [20, 21]. Весьма актуально создание единого реестра пациентов, внедрение образовательных программ для врачей и просветительской деятельности для пациентов. Назрела необходимость внедрения централизованного обучения специалистов, в первую очередь онкологов, методам профилактики потери репродуктивного здоровья у онкологических больных и методам оценки восстановления фертильности. На наш взгляд, с развитием современных технологий в онкологических медицинских учреждениях федерального уровня необходимо пред-

усмотреть организацию специализированной помощи по сохранению фертильности и ввести новую специальность онкорепродуктолог, который будет обладать квалификацией онколога и акушера – гинеколога со специализацией в репродуктологии.

Более того, пациенты юридически не защищены и не могут воспользоваться методами криоконсервации и хранения своих половых клеток, индивидуальной гормональной терапии и другими аспектами персонализированной медицины за счет средств бюджета, медицинская помощь может быть реализована только за счет личных или иных внебюджетных средств, предусмотренных законодательством РФ. В связи с этим актуальной задачей становится совершенствование 323-ФЗ в части закрепления в нем возможности применения за счет бюджета методов криоконсервации и в дальнейшем ВРТ для лечения бесплодия у молодых больных со ЗНО.

На базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России уже положено начало созданию центра по криоконсервации биологического материала онкопациентов, в т. ч. в рамках научно-исследовательской работы, забор и хранение биоматериала больных детей.

Одним из направлений просветительской и обучающей деятельности может стать «Школа онкофертильности», объединяющая врачей-онкологов и врачей-специалистов репродуктологических клиник.

Заключение

В условиях недостатка достоверной статистической информации и основанных на ней клинических рекомендаций практическое применение мер и методик сохранения фертильности онкологических больных остается на низком уровне. Также у этой категории больных отсутствует возможность сохранения фертильности за счет государственного финансирования.

Дальнейшие консолидированные усилия в решении юридических и практических проблем внедрения методов сохранения фертильности в лечение больных с онкологическими заболеваниями позволит оказывать помощь более эффективно.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

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 подписывали информированное согласие.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA Declaration of Helsinki as amended in 2013. All patients signed informed consent.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Лавринович О.Е., Карицкий А.П. — разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи;

Котив Х.Б. — статистическая обработка, составление черновика рукописи.

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

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Lavrinnovich O.E., Karitsky A.P. — developed the concept of the research, carried out statistical processing, and drafted the manuscript;

Kotiv Kh.B. — carried out statistical processing, drafted the manuscript.

All authors have approved the final version of the article to be published, 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. 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>.
2. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2021; илл.; 252 с. ISBN: 978-5-85502-268-1. [Ed. by A.D. Kaprina, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moscow: P. Hertsen MORI – branch of the FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia. 2021; (ill.): 252. ISBN: 978-5-85502-268-1. (In Rus)].
3. Keegan T.H., Ries L.A., Barr R.D., et al. National Cancer Institute Next Steps for Adolescent and Young Adult Oncology Epidemiology Working Group. Comparison of cancer survival trends in the United States of adolescents and young adults with those in children and older adults. *Cancer.* 2016; 122(7): 1009-16.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.29869>.
4. Anderson C., Nichols H.B. Trends in late mortality among adolescent and young adult cancer survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2020; 112 (10): 994-1002.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa014>.
5. Sheth Bhutada J.K., Hwang A.E., Liu L., et al. Survival of adolescents and young adults with prevalent poor-progno-

- sis metastatic cancers: a population-based study of contemporary patterns and their implications. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2022; 31(4): 900-908.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-21-0913>.
6. Vesna Kesić. Review paper. Cancer, fertility, and psychological distress. *Philosophy, Sociology, Psychology and History.* 2021; 20(2): 163-171.
 7. Lambertini M., Del Mastro L., Pescio M.C., et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med.* 2016; 14: 1.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0545-7>.
 8. Wallace W.H., Thomson A.B., Saran F., Kelsey T.W. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 62(3): 738-44.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.11.038>.
 9. Schüring A.N., Fehm T., Behringer K., et al. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part I: Indications for fertility preservation. *Arch Gynecol Obstet.* 2018; 297(1): 241-255.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4594-3>.
 10. Harper M.M., Quinn G.P., Reinecke J., Shah S. Oncofertility resources at NCI-designated comprehensive cancer centers. *JNCCN J Natl Compr Canc Netw.* 2013; 11(12): 1504-1509.
 11. Ozakinci G. Fertility and parenthood issues in young female cancer patients-a systematic review. *J Cancer Surviv.* 2014; 8(4): 707-721.
 12. Logan S., Perz J., Ussher J., et al. Clinician provision of oncofertility support in cancer patients of a reproductive age: A systematic review. *Psycho-Oncology.* 2017; 27(3): 748-756.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pon.4518>.
 13. Ussher J.M., Parton C., Perz J. Need for information, honesty and respect: patient perspectives on health care professionals communication about cancer and fertility. *Reprod Health.* 2018; 15(1): 2.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12978-017-0441-z>.
 14. El-Nimr N., Rafe B.A., Arafa M.A. Fertility cryopreservation for female cancer patients: attitudes and clinical practices of oncologists in Riyadh, Saudi Arabia. *J Reprod Med.* 2012; 57(5): 431-434.
 15. Lambertini M., Di Maio M., Pagani O., et al. The BCY3/BCC 2017 survey on physicians' knowledge, attitudes and practice towards fertility and pregnancy-related issues in young breast cancer patients. *Breast.* 2018; 42: 41-49.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.08.099>.
 16. Vadaparampil S.T., Gwede C.K., Reinecke J.D., et al. Developing a referral system for fertility preservation among patients with newly diagnosed cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2011; 9(11): 1219-1225.
 17. Lambertini M., Del Mastro L., Pescio M.C., et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med.* 2016; 14: 1.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0545-7>.
 18. Logan S., Perz J., Ussher J., et al. Clinician provision of oncofertility support in cancer patients of a reproductive age. A systematic review. *Psycho-Oncology.* 2017; 27(3).-DOI: <https://doi.org/10.1002/pon.4518>.
 19. Logan Sh., Anazodo A.. The psychological importance of fertility preservation counseling and support for cancer patients. *Special Issue: Fertility Preservation for Women and Girls.* 2019; 5(98): 583-597.-DOI: <https://doi.org/10.1111/aogs.13562>.
 20. Зиновьева О.В., Лавринович О.Е., Карицкий А.П., Котив Х.Б. Правовые аспекты сохранения фертильности онкологических больных. Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2022; 56. ISBN 978-5-6047731-9-2. [Zinovuyeva O.V., Lavrinovich O.E., Karitsky A.P., Kotiv Kh.B. Legal aspects of preserving the fertility of cancer patients. St. Petersburg: N.N. Petrov NMRC of Oncology. 2022; 56. ISBN 978-5-6047731-9-2. (In Rus)].
 21. Лавринович О.Е., Яковлева М.Г., Берлев И.В., Урманчеева А.Ф. Сохранение фертильности больным злокачественными и пограничными опухолями яичников. *Вопросы онкологии.* 2021; 4(67): 547-553. [Lavrinovich O.E., Yakovleva M.G., Berlev I.V., Urmancheeva A.F. Fertility preservation surgeries and reproductive technologies in patients with early ovarian cancer and borderline tumors. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2021; 4(67): 547-553. (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 01.01.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 05.03.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 11.04.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Ольга Евгеньевна Лавринович / Olga E. Lavrinovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1886-3993>, SPIN-код 7239-5933.

Андрей Петрович Карицкий / Andrey P. Karitsky / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-0216-2727> eLibrary AuthorID: 338551.

Христина Богдановна Котив / Khristina B. Kotiv / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0486-2404>, SPIN-код 3049-8250.





© С.А. Партс¹, И.В. Решетов², Е.С. Кузьмина¹, В.Н. Галкин¹

Повышение эффективности работы врачебного онкологического консилиума в центрах амбулаторной онкологической помощи в Москве

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Российская Федерация

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

© Sergey A. Parts¹, Igor V. Reshetov², Evgeniya S. Kuzmina¹, Vsevolod N. Galkin²

Improving the efficiency of the Multidisciplinary Oncology Consultation in Moscow Outpatient Oncology Care Centers

¹SBHI Moscow City Clinical Cancer Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department, Moscow, the Russian Federation

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, the Russian Federation

Важным звеном системы маршрутизации пациентов с опухолевой патологией в Российской Федерации являются центры амбулаторной онкологической помощи. В качестве одной из основных функций центров определено проведение мультидисциплинарных консилиумов. В условиях значительной нагрузки на амбулаторное звено онкологической службы актуальной задачей является обеспечение высокопоточной работы консилиумов без потери качества принимаемых решений. Нами изучен перечень вопросов, решаемых на онкологических консилиумах, и проведен SWOT-анализ их работы при условии высокой нагрузки. В ходе анализа выявлены зоны неэффективной организации, проведена их ранговая оценка и предложены мероприятия по снижению выявленных рисков.

Ключевые слова: центр амбулаторной онкологической помощи; врачебный онкологический консилиум; телемедицинские консультации; SWOT-анализ; сроки оказания онкологической помощи

Для цитирования: Партс С.А., Решетов И.В., Кузьмина Е.С., Галкин В.Н. Повышение эффективности работы врачебного онкологического консилиума в центрах амбулаторной онкологической помощи в Москве. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(2): 377-383.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-377-383

✉ Контакты: Партс Сергей Адольфович, saparts@mail.ru

The outpatient oncological care centres are an important link in the system of routing patients with tumour pathology in the Russian Federation. In the conditions of significant burden on the outpatient link of oncological service, the real task is to provide high-flow work of consultations without loss of quality of decisions. We studied the list of problems solved by the multidisciplinary oncology team and carried out a SWOT analysis of their work under conditions of high workload. In the course While conducting the analysis, we identified areas of organisational inefficiency, ranked them and proposed actions to mitigate the risks identified.

Keywords: outpatient cancer care center; multidisciplinary oncology consultation; telemedicine consultations; SWOT analysis; medical care time

For Citation: Sergey A. Parts, Igor V. Reshetov, Evgeniya S. Kuzmina, Vsevolod N. Galkin. Improving the efficiency of the multidisciplinary oncology consultation in Moscow outpatient oncology care centers. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(2): 377-383. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-377-383

Введение

Коллегиальное обсуждение наиболее сложных клинических случаев или врачебный консилиум — эффективный механизм принятия корректных решений в медицине. Совместное обсуждение особенностей течения заболевания, выработка рекомендаций по диагностике и лечению пациента способствуют как минимизации потенциальных ошибок, так и поиску новых подходов за счет возможностей «коллективного интеллекта» [1]. Согласно нормам действующего законодательства Российской Федерации (РФ),

в общеклинической практике консилиум врачей создается по инициативе лечащего врача¹. В то же время организация работы врачебных онкологических консилиумов (ВОК) имеет свои особенности. Проведение мультидисциплинарного онкологического консилиума в ряде случаев является обязательным элементом лечебно-диагностического процесса, независимо от мнения лечащего врача. Коллегиальные решения в онкологии имеют более высокую эффективность

¹ Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федер. закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ; принят Гос. Думой 1 ноября 2011 г.; одобрен Советом Федерации 9 ноября 2011 г.; (ред. от 28.12.2022). СПС «КонсультантПлюс». Режим доступа: из локальной сети ГБУЗ «ГКОБ №1 ДЗМ» (19.06.2023).

Таблица 1. Перечень задач ВОК согласно Порядку
Table 1. Multidisciplinary Oncology Consultations (MOCs) task list according to the Order

№	Пункт Порядка	Содержание задачи согласно Порядку	Возможность ТМК
1	Пункт 16 Порядка	Тактика лечения устанавливается консилиумом врачей, включающим врачей-онкологов, врача-радиотерапевта, медицинской организации, в составе которой имеются отделения хирургических методов лечения злокачественных новообразований, противоопухолевой лекарственной терапии, радиотерапии, в том числе онкологическим консилиумом, проведенным с применением телемедицинских технологий, с привлечением при необходимости других врачей-специалистов	Дистанционное подключение участников консилиума
2	Пункт 16 Порядка	При изменении метода лечения проведение онкологического консилиума обязательно	Дистанционное подключение участников консилиума
3	Приложение № 5 Порядка	Организация проведения консультации или консилиума врачей пациентам со злокачественными новообразованиями с осложненным течением заболевания или осложнениями проводимого противоопухолевого лекарственного лечения, а также при прогрессировании заболевания на фоне проводимой терапии	Дистанционное подключение участников консилиума

и непосредственно влияют на результаты лечения [2, 3, 4]. В российской медицинской практике требования к организации работы ВОК определены Порядком оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях² (Порядок). Этим документом определены основные показания для представления пациента на ВОК, формирующие значительный поток пациентов, как с установленными диагнозами злокачественных новообразований (ЗНО), так и с подозрением на ЗНО или прогрессирование онкологического заболевания. Таким образом, складывается очевидное противоречие — необходимость принятия на ВОК решений экспертного уровня, напрямую влияющих на прогноз онкологического заболевания, с одной стороны, и потребность в высокой точности принятия подобных решений, с другой. Цель исследования — улучшение результатов работы онкологического консилиума в условиях высокой нагрузки за счет выявления путем SWOT-анализа слабых сторон и уязвимостей, и последующего планирования мероприятий по их преодолению.

Материалы и методы

Проведено изучение нормативно-правовых документов, определяющих направления работы онкологического консилиума на федеральном уровне. Исходя из задач, решаемых на онкологическом консилиуме, выполнен SWOT-анализ, выявлены слабые и сильные стороны, возможности и уязвимости.

Для планирования оптимальной работы ВОК составлена карта рисков, произведена их оценка по характеристикам — вероятность реализации, степень возможного ущерба по

4-балльной шкале, предложены организационные решения по управлению выявленными рисками.

Обработка данных, полученных в ходе исследования, осуществлялась в программных пакетах Excel (Microsoft, USA), IBM SPSS Statistics ver. 20 (IBM, USA) с использованием t-критерия для парных выборок.

Результаты

На первом этапе проведен анализ задач, стоящих перед ВОК, согласно нормативным требованиям. Порядком оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях в РФ определены задачи, требующие проведения мультидисциплинарного консилиума специалистов и состав такого консилиума (табл. 1). Также порядком закреплена возможность применения телемедицинских консультаций (ТМК) при проведении ВОК.

Из вышеприведенных норм Порядка исходит целый ряд важных положений, касающихся проведения ВОК:

1. Определены клинические ситуации, требующие проведения ВОК, а именно: определение первичной тактики лечения при опухолях, изменение метода лечения, коррекция осложненного течения заболевания, терапия осложнений самого противоопухолевого лечения, а также прогрессирование заболевания.

2. Иных механизмов для решения задач, изложенных выше, Порядок не предусматривает, то есть проведение ВОК в этих случаях является обязательным.

3. Перечень клинических ситуаций, требующих решений ВОК, определяет его проведение преимущественно в амбулаторных условиях, т. е. в ЦАОП.

4. Проведение ВОК возможно только в ЦАОП, созданных при медицинской организации, в составе которой имеются стационарные

² Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19.02.2021 № 116н; зарегистрирован в Минюсте России 1 апреля 2021 г.: (ред. от 24.01.2022). — СПС «КонсультантПлюс». — Режим доступа: из локальной сети ГБУЗ «ГКОБ №1 ДЗМ» (дата обращения: 20.06.2023). — Текст: электронный.

отделения для оказания специализированной онкологической помощи.

5. Очерчен круг специалистов, участвующих в проведении ВОК, в минимальном варианте — онколог-хирург, онколог, являющийся специалистом в лекарственной противоопухолевой терапии (химиотерапевт) и радиотерапевт, максимальный круг не ограничен и определяется сложностью и спецификой решаемых вопросов.

6. Допускается принципиальная возможность дистанционного присутствия участников консилиума на его заседании.

Реализация этих принципов в рутинной клинической практике сталкивается с рядом про-

блемных вопросов, требующих обсуждения и решения.

Для практического внедрения системы ВОК в ЦАОП требуется выявить зоны неэффективной работы, создающие риски для ритмичной и высококачественной работы консилиумов и предложить меры по минимизации выявленных рисков.

На втором этапе исследования нами проведен SWOT-анализ проведения мультидисциплинарных онкологических консилиумов на примере ГБУЗ «ГКОБ № 1 ДЗМ». В структуре больницы имеются два центра амбулаторной онкологической помощи, оказывающие первичную

Таблица 2. Результаты SWOT-анализа
Table 2. SWOT analysis results

	Положительные	Отрицательные
Внутренние факторы	Сильные стороны S (strength)	Слабые стороны W (weakness)
	Мультидисциплинарность	Необходимость участия специалистов разного профиля, в том числе из разных клинических баз, филиалов
	Высокая квалификация участников консилиума	Дефицит времени у специалистов топ-уровня, привлекаемых к работе консилиумов
	Комплексный подход	Необходимость участия химиотерапевта и радиотерапевта в консилиумах разных (всех) профилей
	Отработанные алгоритмы обследований (клиентские пути, пакетные назначения)	Неполное выполнение алгоритмов обследования лечащими врачами, представление на ВОК не дообследованных пациентов
	Высокий уровень информатизации процессов принятия решений (ЕМИАС, ЕРИС, ВКС)	Нехватка кабинетов с соответствующим уровнем технического оснащения
Внешние факторы	Возможности О (opportunities)	Угрозы Т (threats)
	Соблюдение сроков обследования, начала лечения	Недостаточная доступность инструментальных, лабораторных обследований
	Высокое качество принимаемых решений, экспертный уровень	Рост временных затрат на проведение консилиума
	Возможность назначения уникальных или ресурсоемких медицинских технологий (такие как ПЭТ-КТ)	Необоснованные направления на ВОК
	Достижение клинических целей — обследование и лечение пациента	Жалобы, неудовлетворенность пациентов

Таблица 3. Оценка последствий и вероятность реализации рисков
Table 3. Estimation of consequences and probability of risk realization

№	Риск	Последствия — степень негативного влияния, баллы 0-4	Вероятность, баллы 0-4	Сумма рисков
1	Необоснованные направления на ВОК	4 — очень высокая	3 — высокая	7
2	Неполное выполнение алгоритмов обследования лечащими врачами, представление на ВОК не дообследованных пациентов	4 — очень высокая	3 — высокая	7
2	Рост временных затрат на проведение консилиума	4 — очень высокая	3 — высокая	7
3	Дефицит времени у специалистов, привлекаемых к работе консилиумов	3 — высокая	3 — высокая	6
4	Необходимость участия химиотерапевта и радиотерапевта в консилиумах разных (всех) профилей	3 — высокая	3 — высокая	6
5	Жалобы, неудовлетворенность пациентов	3 — высокая	2 — средняя	5
6	Недостаточная доступность инструментальных, лабораторных обследований	3 — высокая	2 — средняя	5
7	Необходимость участия специалистов разного профиля, в том числе из разных клинических баз	2 — средняя	2 — средняя	4
8	Нехватка кабинетов с соответствующим уровнем технического оснащения	2 — средняя	1 — низкая	3

Таблица 4. Мероприятия по управлению рисками
Table 4. Risk management measures

№	Риски	Сумма баллов	Мероприятия
1	Необоснованные направления на ВОК	7	использование дифференцированных тарифов — по принципу более высокой оплаты при соответствии направления задачам ВОК и значительного снижения оплаты при несоответствии; включение критерия — дефекты направления на ВОК в оценку при начислении стимулирующих выплат лечащим врачам;
2	Неполное выполнение алгоритмов обследования лечащими врачами, представление на ВОК не дообследованных пациентов	7	применение «пакетных» назначений лечащими врачами в процессе обследования; использование контрольных или чек-листов заведующими амбулаторными отделениями при подготовке к консилиуму;
2	Рост временных затрат на проведение консилиума	7	проведение заочных консилиумов, не требующих присутствия пациента; наличие возможности назначения уникальных или ресурсоемких медицинских технологий (такие как ПЭТ-КТ) без проведения консилиума;
3	Дефицит времени у специалистов, привлекаемых к работе консилиумов	6	дублирование участников ВОК по каждому профилю, делегирование полномочий; введение роли «сопредседатель» консилиума, наставничество; гибкий график проведения консилиумов; дистанционное подключение участников ВОК;
4	Необходимость участия химиотерапевта и радиотерапевта в консилиумах разных (всех) профилей	6	широкое делегирование полномочий врачам химиотерапевтам, радиотерапевтам для принятия решений на консилиуме; введение роли «сопредседатель» консилиума, наставничество;
5	Жалобы, неудовлетворенность пациентов	5	телемедицинские консультации — информирование о результатах консилиума;
6	Недостаточная доступность инструментальных, лабораторных обследований	5	обеспечение доступности обследований в регламентированные сроки;
7	Необходимость участия специалистов разного профиля, в том числе из разных клинических баз	4	дистанционное подключение участников консилиумов; группировка по времени пациентов для профильного специалиста: все пациенты на хирургию в начале/конце консилиума, все пациенты к радиотерапевту в начале/конце консилиума, пациенты на комбинированное, комплексное лечение в «средней» части в присутствии специалистов всех профилей;
8	Нехватка кабинетов с соответствующим уровнем технического оснащения	3	высокий уровень технической оснащенности кабинетов, используемых для проведения ВОК; создание организационной структуры консилиумов – централизация (1 вариант – см. ниже) или децентрализация (варианты 2, 3, 4): ЦАОП = консилиум профиль = консилиума амбулаторное отделение = консилиум Комбинация подходов 2 и 3

Таблица 5. Удельный вес ВОК, проведенных в установленные сроки
Table 5. Percentage of MOCs conducted within the established time frame

Период январь-июль (помесечно)	январь	февраль	март	апрель	май	июнь	июль
7 месяцев 2022	25	24	21	17	29	24	28
7 месяцев 2023	80	76	80	83	78	86	84

специализированную онкологическую помощь населению центрального и северо-восточного административных округов Москвы по большинству онкологических профилей, а также онкологический стационар. Данные представлены в табл. 2.

Из представленного анализа видны возможности системы онкологических консилиумов по назначению оптимальных по срокам и объемам обследований, формированию экспертных решений в части обследований и лечения, применения наиболее эффективного комплексного подхода в лечении ЗНО, возможность добиться высокой комплаентности пациента. В то же вре-

мя обратной стороной этих явных преимуществ являются сложности в их реализации и угрозы полного нивелирования положительных сторон системы ВОК при игнорировании рисков.

На следующем этапе потенциальные слабости и угрозы были сведены нами в карту рисков с ранговой оценкой по 4-балльной шкале двух критериев — вероятность реализации, степень потенциального ущерба (табл. 3).

Таким образом, проведен поиск и оценка проблем в работе ВОК. Для снижения влияния негативных последствий, поддержание высокого уровня принимаемых решений при значительной нагрузке необходимы мероприятия по управле-

нию выявленными рисками. Реализованные в ГБУЗ «ГКОБ № 1 ДЗМ» мероприятия сгруппированы нами, согласно карте выявленных рисков (табл. 4).

Процесс управления должен носить регулярный характер [5]. Превентивных действий исключительно на начальном этапе организации системы онкологических консилиумов недостаточно. Результаты проведенной работы за изучаемый период представлены в табл. 5. Согласно нормативным требованиям Департамента здравоохранения Москвы³, срок, установленный для проведения ВОК, не должен превышать двух дней с момента подачи заявки лечащим врачом. По данным Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС), отмечается положительная динамика в работе онкологических консилиумов ГБУЗ «ГКОБ № 1 ДЗМ».

Обсуждение

Все предложенные мероприятия для удобства практической реализации объединены нами в группы.

1. Меры экономического плана. В эту группу отнесены решения в области тарифной политики в феврале 2023 г., введены дифференцированные коды услуг проведения ВОК — определение тактики лечения, изменение тактики лечения и определение плана обследования, призванные снизить необоснованные направления на ВОК за счет значительно более низкой оплаты⁴.

Обязательным условием эффективности применяемых мер экономического регулирования является влияние результатов на размер оплаты труда лечащих врачей, то есть при наличии дефектов направления пациентов на ВОК размер выплат стимулирующего характера рекомендуется снижать.

2. Организационные мероприятия. Целый ряд предложенных мер призван улучшить процесс организации проведения системы ВОК. Так, использование пакетных назначений лечащими врачами в соответствии с установленным или предварительным диагнозом в системе ЕМИАС обеспечивает полноту обследования пациентов, а применение заведующими амбулаторными отделениями чек-листов, предворяющее рассмотрение клинического случая на заседании ВОК, способно ускорить обсуждение конкретно-

го пациента и сократить временные затраты на работу консилиума. Также уменьшить продолжительность заседаний можно за счет случаев проведения ВОК, не требующих очного присутствия пациента, таких как завершение специального лечения или определение показаний к проведению уникальных или ресурсоемких обследований.

Отдельное внимание необходимо уделить технической составляющей проведения ВОК. Оснащение кабинетов для проведения консилиумов компьютерной техникой, обеспечивающей возможность полного доступа участников консилиума к электронной медицинской карте, данным консультаций врачей, заключениям специалистов инструментальной и лабораторной диагностики, патологической анатомии и цитологии, цифровым изображениям, повышает качество принимаемых решений. Также важно в кабинетах проведения ВОК иметь техническую возможность проведения видеоконференций в защищенном режиме.

3. Кадровые вопросы. Самую многочисленную группу составили мероприятия, направленные на управление кадровыми ресурсами, привлекаемыми к участию в онкологических консилиумах. Уровень ответственности принимаемых на ВОК решений требует привлечения наиболее квалифицированных специалистов по каждому «узкому» профилю онкологии. Согласно положениям Порядка, на стационарном этапе оказания специализированной онкологической помощи выделены профили: абдоминальная онкология, опухоли молочной железы, кожи, органов головы и шеи, костей и мягких тканей, нейроонкология, онкогинекология, онкоурология, торакальная онкология, гематология (гематология и химиотерапия), фотодинамическая терапия, радиотерапия, радиология, противоопухолевая лекарственная терапия, рентген хирургическая диагностика и лечение. Набор профилей в конкретной медицинской организации зависит от коечной мощности учреждения и особенностей маршрутизации. Кроме того, порядком предусмотрена возможность объединения некоторых профилей в одном отделении, также зависящая от коечной мощности всей медицинской организации и ее структурных подразделений. Исходя из вышесказанного, первоочередной вопрос, который требуется решить при организации системы ВОК в медицинской организации, имеющей право проведения ВОК в соответствии с Порядком — структура консилиумов, т. е. их количество и профиль рассматриваемых вопросов на каждом из них. Мы усматриваем целесообразность привязки такого решения к количеству амбулаторных и стационарных отделений медицинской организации,

³ Об организации оказания медицинской помощи по профилю «онкология» в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы: Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 14.01.2022 № 16 (ред. от 29.03.2023). — СПС «КонсультантПлюс». — Режим доступа: из локальной сети ГБУЗ «ГКОБ №1 ДЗМ» (дата обращения: 25.06.2023). — Текст: электронный.

⁴ Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2023 год: утверждена 30 декабря 2022 г. — СПС «КонсультантПлюс». — Режим доступа: из локальной сети ГБУЗ «ГКОБ №1 ДЗМ» (19.07.2023).

оказывающей специализированную онкологическую помощь. Такими вариантами могут быть:

- один консилиум на весь ЦАОП;
- один консилиум на узкий профиль онкологии (онкоурология, онкогинекология, маммология и т.д., см. выше);
- один консилиум — на одно амбулаторное/стационарное отделение.

Также возможно сочетание вышеприведенных подходов. Система критериев выбора между различными моделями структуры ВОК не разработана в настоящее время и требует отдельного исследования.

Важнейшей проблемой в третьей группе мероприятий, требующей своего решения, является необходимость обеспечить участие ведущих специалистов в заседании консилиума. Задачи, стоящие в рамках решения этой проблемы — синхронизация рабочего времени специалиста с графиком проведения онкологического консилиума, необходимость обеспечить дублирование/делегирование полномочий ключевыми участниками ВОК своим наиболее квалифицированным сотрудникам для обеспечения бесперебойной регулярной работы каждого консилиума. В качестве отдельной проблемы выступает необходимость обеспечить участие химиотерапевта и радиотерапевта в каждом консилиуме, проводимом в медицинской организации [6]. Потребность в химиотерапевтах и радиотерапевтах, способных к участию в ВОК, по нашему мнению, нарастает пропорционально количеству профилей проводимых консилиумов. Таким образом, при увеличении коечной мощности онкологического стационара, росте пропускной способности ЦАОП, также растет необходимость большего числа консилиумов и, соответственно потребность в специалистах, допущенных к принятию решений на ВОК. Определение уровня компетенций, необходимого и достаточного для допуска врачей, особенно химиотерапевтов и радиотерапевтов, ввиду их повышенной потребности, к участию в ВОК, также требует отдельного исследования. Базовые требования определены профессиональным стандартом врача-онколога⁵, однако не разработаны компетенции для разного уровня трудовой функции.

4. *Образовательный аспект.* Считаем важной особенностью консилиумов служить учебной площадкой для врачей-онкологов как начинающих свой профессиональный путь, так и стремящихся повысить свой уровень. Если для молодых врачей важен сам факт присутствия на обсуждении клинических случаев, то для врачей с опытом актуален статус «со-председателя»

консилиума по соответствующему профилю, что придает ВОК не только клиническое, но и педагогическое значение. Процесс наставничества в данном случае имеет как профессиональную онкологическую траекторию, так и трек, направленный на развитие организаторских навыков. Таким образом, профессиональное общение в ходе проведения ВОК не только обучает решению клинических задач, повышает знания и навыки специалистов на примере сложных случаев, но и формирует кадровый резерв потенциальных участников ВОК.

Заключение

Таким образом, положения нормативной документации определяют высокие требования к качеству принимаемых решений на ВОК в сочетании со значительной нагрузкой, в условиях дефицита времени. Представленный в работе SWOT-анализ работы онкологического консилиума на примере ГБУЗ «ГКОБ № 1 ДЗМ» выявил слабые стороны и угрозы, сформирована карта рисков, обоснованы кадровые, экономические и организационные решения для улучшения работы мультидисциплинарного онкологического консилиума в условиях реальной клинической практики. Реализация предложенных мероприятий позволила повысить интенсивность работы ВОК ГБУЗ «ГКОБ № 1 ДЗМ», сократить сроки ожидания без потери качества заключений.

Выводы

Предложенные решения в различных сочетаниях могут служить основой для составления «дорожной карты» повышения эффективности мультидисциплинарного онкологического консилиума медицинских организаций, оказывающих специализированную помощь по профилю «онкология» взрослому населению.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

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

Финансирование

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Партс С.А. — разработка концепции научной статьи, анализ работы, внесение ценного интеллектуального вклада;

⁵ Об утверждении профессионального стандарта «Врач-онколог»: Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 02.06.2021 № 360н: зарегистрирован в Минюсте России 29 июня 2021 г. СПС «КонсультантПлюс». Режим доступа: из локальной сети ГБУЗ «ГКОБ №1 ДЗМ» (29.06.2023).

Решетов И.В. — составление черновика рукописи, подготовка рукописи к печати;

Кузьмина Е.С. — составление черновика рукописи, поиск и обработка литературы, подготовка рукописи к печати; Галкин В.Н. — составление черновика рукописи, поиск и обработка литературы.

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

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship with the international ICMJE criteria

Parts S.A. — developed the concept of the scientific paper, performed data analysis, and made a critical intellectual contribution;

Reshetov I.V. — drafted the manuscript, prepared the manuscript for printing;

Kuzmina E.S. — drafted the manuscript, performed literature search and review, prepared the the manuscript for printing; Galkin V.N. — drafted the manuscript, performed literature search and review.

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. Тихилов Р.М. Медицинский (врачебный) консилиум - история и практика. Под ред. Р.М. Тихилова, В.М. Кустова. Здоровоохранение (Минск). 2016; 8: 48-52. [Tikhilov R.M. Medical consultation - history and practice. Ed by R.M. Tikhilov, V.M. Kustov. Healthcare (Minsk). 2016; 8: 48-52. (In Rus)].
2. Abdulrahman G.O.Jr. The effect of multidisciplinary team care on cancer management. *Pan Afr Med J.* 2011; 9: 20.-DOI: <https://doi.org/10.4314/pamj.v9i1.71195>.
3. Pillay B., Wootten A.C., Crowe H., et al. The impact of multidisciplinary team meetings on patient assessment, management and outcomes in oncology settings: A systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev.* 2016; 42: 56-72.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.11.007>.
4. Houssami N., Sainsbury R. Breast cancer: multidisciplinary care and clinical outcomes. *Eur J Cancer.* 2006; 42(15): 2480-91.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.05.023>.
5. Железнякова И.А., Серяпина Ю.В., Михайлов И.А., и др. Методологические подходы к внедрению системы контроля качества медицинской помощи в медицинских организациях. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2020; 42(4): 13-20.-DOI: <https://doi.org/10.17116/medtech20204204113>. [Zheleznyakova I.A., Seryapina Yu.V., Mikhailov I.A., et al. Methodological approaches to the development of medical care quality control at medical organizations. *Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2020; 42(4): 13-20.-DOI: <https://doi.org/10.17116/medtech20204204113>. In Rus].
6. Авксентьев Н.А. Обновленная оценка влияния применения современных лекарственных препаратов для лечения рака легкого на ключевые показатели федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями». Под ред. Н.А. Авксентьева, А.С. Макарова, Н.Н. Сисиной. *Вопросы онкологии.* 2023; 69(3): 538-548.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-3-538-548>. [Avksentyev N.A. Updated assessment of the impact of the use of modern drugs for the treatment of lung cancer on the key indicators of the federal project "Fighting cancer". Ed by N.A. Avksentyev, A.S. Makarov, N.N. Sisigina. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2023; 69(3): 538-548.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-3-538-548>. (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 20.09.2023

Прошла рецензирование / Reviewed / 17.10.2023

Принята к печати / Accepted for publication / 19.10.2023

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Сергей Адольфович Паргс / Sergey A. Parts / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-9954-4584>; SPIN-code: 1350-6713.

Игорь Владимирович Решетов / Igor V. Reshetov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>; SPIN-code: 3845-6604.

Евгения Сергеевна Кузьмина / Evgeniya S. Kuzmina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-2856-5176>; SPIN-code: 9668-5733.

Всеволод Николаевич Галкин / Vsevolod N. Galkin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>; SPIN-код: 3148-4843.





© А.А. Мусаелян^{1,2}, А.С. Устюжанинов¹, М.А. Уртенова¹, К.А. Оганян¹,
С.В. Одинцова¹, М.А. Дворецкая¹, Ф.А. Загребин³, М.А. Майдин³, А.М. Дегтярев⁴,
И.А. Зарембо¹, С.В. Орлов^{1,2}

Десятилетний ответ на кризотиниб при ALK-положительных воспалительных миофибробластических опухолях: клинические случаи

¹Федеральное 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

²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», г. Сочи, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Онкологический диспансер № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодарский край, г. Сочи, Российская Федерация

© Aram A. Musaelyan^{1,2}, Alexander S. Ustyuzhaninov¹, Magarita A. Urtenova¹, Karina A. Oganyan¹,
Svetlana V. Odintsova¹, Maria A. Dvoretzskaya¹, Fedor A. Zagrebin³, Mikhail A. Maydin³,
Alexey M. Degtyarev⁴, Irina A. Zarembo¹, Sergey V. Orlov^{1,2}

Ten-Year Response to Crizotinib in ALK-positive Inflammatory Myofibroblastic Tumors: Case Reports

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

²Research Institute of Medical Primatology, Sochi, the Russian Federation

³N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

⁴SBHI Oncological Dispensary No. 2 of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Sochi, the Russian Federation

Введение. Воспалительные миофибробластические опухоли (ВМО) являются редкими новообразованиями мягких тканей, которые встречаются преимущественно у молодых лиц. Чаще всего ВМО возникают в легких, представляют собой локализованные формы и имеют благоприятный прогноз. В более половины случаев в основе патогенеза ВМО лежат транслокации гена ALK.

Описание случаев. В данной статье представлены два клинических наблюдения применения ингибитора ALK кризотиниба у молодых пациентов с распространенной внелегочной формой ВМО с наличием изменений гена ALK. В обоих случаях длительность ответа на терапию составила более 10 лет. В первом наблюдении у пациентки с неоперабельной ВМО на фоне приема таргетной терапии достигнута стабилизация заболевания. Во втором случае у пациента с множественными метастазами в легких, костях и лимфатических узлах после первой контрольной оценки на фоне терапии кризотинибом достигнут частичный ответ, который сохранялся и в последующем. В двух наблюдениях терапия переносилась удовлетворительно, новых нежелательных явлений не отмечалось.

Заключение. Применение ингибитора ALK кризотиниба при распространенной формой ВМО с транслокацией ALK позволило достичь длительного (более 10 лет) ответа на терапию.

Ключевые слова: воспалительная миофибробластическая опухоль; ингибитор ALK; кризотиниб; транслокация ALK

Introduction. Inflammatory myofibroblastic tumors (IMTs) are rare soft tissue neoplasms that occur predominantly in young adults. IMTs occur most commonly in the lungs, are localised and have a favourable prognosis. The pathogenesis of IMTs is based on translocation of the ALK gene in more than half of the cases.

Case description. This article presents two clinical observations of the use of the ALK inhibitor crizotinib in young patients with advanced extrapulmonary IMTs with ALK gene alterations. In both cases, the duration of response to therapy was more than 10 years. In the first observation, a patient with inoperable IMT achieved disease stabilisation while receiving targeted therapy. In the second case, a patient with multiple lung, bone and lymph node metastases achieved a partial response to crizotinib therapy at the first follow-up evaluation, which persisted thereafter. In both cases, the therapy was well tolerated and no new adverse events were observed.

Conclusion. The use of the ALK inhibitor crizotinib in the advanced form of IMTs with ALK translocation made it possible to achieve long-term responses to the therapy (more than 10 years).

Keywords: inflammatory myofibroblastic tumor; ALK inhibitor; crizotinib; ALK translocation

Для цитирования: Мусаелян А.А., Устюжанинов А.С., Уртеннова М.А., Оганян К.А., Одинцова С.В., Дворецкая М.А., Загребин Ф.А., Майдин М.А., Дегтярев А.М., Зарембо И.А., Орлов С.В. Десятилетний ответ на кризотиниб при ALK-положительных воспалительных миофибробластических опухолях: клинические случаи. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(2): 384-389.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-384-389

For Citation: Aram A. Musaelyan, Alexander S. Ustyuzhaninov, Magarita A. Urtenova, Karina A. Oganyan, Svetlana V. Odintsova, Maria A. Dvoretzskaya, Fedor A. Zagrebina, Mikhail A. Maydin, Alexey M. Degtyarev, Irina A. Zarembo, Sergey V. Orlov. Ten-Year response to crizotinib in ALK-positive inflammatory myofibroblastic tumors: case reports. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(2): 384-389. (In Rus.).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-384-389

✉ Контакты: Мусаелян Арам Ашотович, a.musaelyan8@gmail.com

Введение

Воспалительные миофибробластические опухоли (ВМО) представляют собой редкие мезенхимальные новообразования с неопределенной степенью злокачественности, с относительно высоким потенциалом местного рецидива (25 %) и низкой частотой отдаленных метастазов (< 5 %) [1, 2]. Гистологически опухоли представлены пролиферирующими миофибробластическими и фибробластическими веретенообразными клетками с воспалительной клеточной инфильтрацией, включая лимфоциты, плазматические клетки, эозинофилы и гистиоциты [3]. ВМО чаще встречаются у детей и молодых людей и возникают преимущественно в легких, реже наблюдается внелегочная локализация: мягкие ткани брюшной полости, такие как брюжейка, забрюшинное пространство, сальник и малый таз [1, 4]. Основным методом лечения локализованных форм является тотальное хирургическое удаление первичной опухоли [5]. До недавнего времени единого эффективного стандарта лечения пациентов с нерезектабельной и метастатической формами ВМО не было [6, 7].

В основе неопластической природы ВМО лежат изменения в генах *ALK*, *ROS1*, *NTRK3* и др. [8, 9]. Перестройки с участием гена *ALK*, расположенного на хромосоме 2p23, являются наиболее частым типом мутаций для данного вида новообразований, и обнаруживается в 60 % случаев [9]. Транслокации гена *ALK* при ВМО описываются с различными генами-партнерами [10]. Такие альтерации приводят к увеличению экспрессии ALK и лиганд-независимой активности тирозинкиназного домена этого белка, что обуславливает конститутивную активность различных сигнальных путей в клетке, таких как STAT, MAPK, PI3K и PLCγ [11, 12]. Таким образом, ингибирование рецепторных тирозинкиназ является наиболее перспективной мишенью терапевтического воздействия при ВМО.

Одним из конкурентных ингибиторов тирозинкиназных рецепторов ALK, ROS1 и MET является кризотиниб [13]. Первоначально он был одобрен для лечения пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого с абберациями генов, кодирующих эти белки. В июле 2022 г. Управление по санитарному

надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) также одобрило использование кризотиниба у взрослых и детей с ALK-положительными нерезектабельной или метастатической ВМО на основании данных двух многоцентровых несравнительных клинических исследований A8081013 и ADVL0912. Частота объективного ответа (ЧОО) у взрослых составила 71,4 % (5/7), у детей этот показатель был 86 % (12/14) [14].

В данной статье представлено два клинических наблюдения 10-летней продолжительности ответа на кризотиниб у пациентов с ALK-позитивными ВМО, включенных в исследование A8081013.

Клинический случай 1

В апреле 2012 г. женщина, 38 лет, впервые отметила появление слабости и дискомфорта при глотании твердой пищи. Ухудшение состояния отмечает с августа 2012 г.: появилась головная боль, и затруднение приема твердой пищи. Выполнена компьютерная томография, на которой выявлено образование, циркулярно охватывающее брахиоцефальный ствол, сонные, подключичные артерии, распространяющееся вверх на шею по ходу сосудов.

В ноябре 2012 г. для получения материала опухоли выполнена открытая биопсия новообразования передне-верхнего средостения. В связи со сложностью гистологического случая проведено иммуногистохимическое исследование (ИГХ). Иммуноморфологическая картина наиболее соответствовала воспалительной миофибробластической опухоли (код ICD-O: 8825/1): в богатой коллагеном ткани определяются пучки веретеновидных клеток, экспрессирующих виментин, неравномерно — SMA, фокально — CD34, наблюдается воспалительный CD45-позитивный инфильтрат, в составе которого много Т-лимфоцитов (CD3+), В-лимфоцитов (CD20+) в фолликуло-подобных структурах, плазмочитов, умеренное количество нейтрофилов, немногочисленные эозинофилы, Ki67 среди веретеновидных клеток имеет 5–7 %. Также выполнена флуоресцентная гибридизация *in situ*, которая показала наличие транслокации ALK.

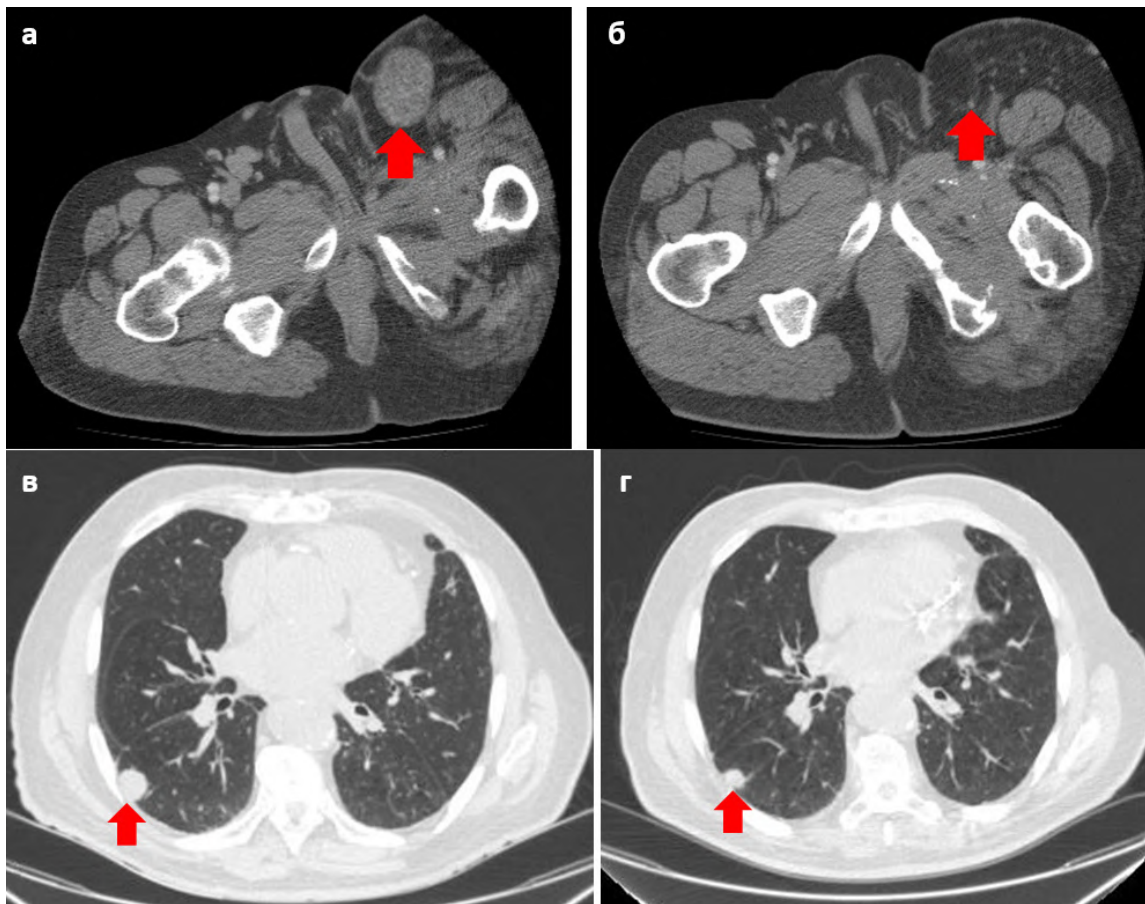
Учитывая распространение опухоли, циркулярный охват образования ветвей дуги аорты случай расценен как неоперабельный. В связи с отсутствием альтернативных специальных методов лечения пациенту предложено участие в клиническом исследовании A8081013. В феврале 2013 г. пациент включен в скрининг, на котором выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной и брюшной полости, малого таза и головного мозга. В проекции плечевого ствола, левой общей сонной и левой подключичной артерий обнаружен один измеримый очаг размером 24×44 мм, других таргетных и нетаргетных очагов не обнаружено.

В марте 2013 г. пациент начал принимать кризотиниб в дозировке 250 мг два раза в сутки. Через месяц от начала терапии отмечено появление лейкопении 2 степени и нейтропении 4 степени токсичности. Прием кризотиниба был возобновлен через 21 день в сниженной дозе 400 мг в сутки. Прием препарата в редуцированной дозировке сохранялся в последующем. Других нежелательных явлений не отмечено. Максимальное изменение таргетного очага на МСКТ (до 20×44 мм) достигнуто в июле

2013 г. Согласно критериям RECIST 1.1, такое изменение расценено как стабилизация заболевания. При последующих МСКТ изменений размеров таргетных и нетаргетных очагов, а также появления новых вторичных изменений не выявлено. Терапия кризотинибом продолжается до настоящего времени (июнь 2023 г.). Таким образом, наблюдалась длительная стабилизация заболевания продолжительностью 10 лет и 3 мес.

Клинический случай 2

В апреле 2011 г. в клинику обратился мужчина, 45 лет, с жалобами на слабость и боль в левом бедре. При клинико-инструментальном обследовании выявлена опухоль в области левого бедра, а также изменения в паховых лимфатических узлах (ЛУ) и единичное образование в S6 правого легкого. Выполнена биопсия очага в области бедра. По результатам патологоанатомической оценки образцов биопсии определена ВМО левого бедра. Этот диагноз также был подтвержден методами ИГХ. Кроме того, ИГХ исследование продемонстрировало положительную диффузную экспрессию ALK в цитоплазме опухолевых клеток.



МСКТ органов малого таза до (а) и во время терапии кризотинибом (б), а также МСКТ органов грудной полости до терапии (в) и в процессе приема кризотиниба (г)
MSCT of the pelvic organs before (a) and during crizotinib therapy (б), and MSCT of the thoracic cavity organs before (в) and during (г) crizotinib administration

Мультидисциплинарная онкологическая комиссия рекомендовала участие пациента в клиническом исследовании А8081013. Решение было принято с учетом распространенности заболевания, наличия молекулярной таргетной мишени и литературных данных о неудовлетворительных результатах хирургического лечения, лучевой терапии или химиотерапии метастатических форм ВМО. В ноябре 2012 г. пациент был включен в скрининг, в рамках которого было проведено МСКТ четырех зон. Определены следующие измеримые очаги: паховые ЛУ слева размерами 40 × 66 мм, очаг в S6 правого легкого размерами 20 × 14 мм (рис. 1), ЛУ внутренней поверхности бедра — 15 × 25 мм. Также были выявлены неизмеримые очаги в S2 левого и правого легкого, в седалищной и бедренной кости, а также множественные метастазы в костях осевого скелета. На основании метастатического поражения костей начато проведение терапии золедроновой кислотой.

Прием кризотиниба начат в декабре 2012 г. При первом контрольном исследовании отмечен частичный ответ опухоли на терапию, в частности уменьшение измеримых очагов на 61,3 %: паховые ЛУ слева неизмеримы, очаг в S6 правого легкого размерами 14 × 9 мм (рисунки), ЛУ внутренней поверхности бедра — без динамики (15 × 25 мм). Неизмеримые очаги были без динамики, также не было отмечено появление новых очагов. При проведении последующих исследований МСКТ стандартных зон размеры таргетных и нетаргетных очагов не изменялись, появление новых очагов также не зафиксировано.

Терапия кризотинибом продолжается на момент написания рукописи (июнь 2023 г.). Таким образом, длительность частичного ответа на лечение, зафиксированного на первом контрольном исследовании, составляет 10 лет и 6 мес. Терапию переносит удовлетворительно. Из нежелательных явлений отмечались отеки нижних конечностей 1 степени, которые не требовали модификации дозы препарата или прерывания его приема.

Обсуждение

В статье представлены два клинических случая успешного применения ингибитора ALK первого поколения у молодых пациентов с внелегочной локализацией ALK-позитивных ВМО. Такой вариант опухоли встречается значительно реже легочных форм ВМО, обычно наблюдается у пациентов старше 20 лет, а также характеризуется более агрессивным клиническим течением [3].

Стандартные подходы в лечении нерезектабельных и метастатических форм представляют собой химиотерапию, лучевую терапию и терапию глюкокортикостероидами [15, 16]. В многоцентровом ретроспективном анализе серии случаев было показано, что применение при распространенных формах ВМО химиотерапии, представленной преимущественно антрациклин-содержащими режимами, продемонстрировало ЧОО в 47,1 % случаях, а выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) составили 6,3 и 21,2 мес. соответственно [17]. При этом различий в ответе на терапию в зависимости от статуса ALK показано не было [17].

Несмотря на отсутствие исследований, непосредственно сравнивающих таргетную терапию с химиотерапией, применение ингибитора ALK первого поколения кризотиниба демонстрирует высокую эффективность в отношении ВМО с соответствующими транслокациями. В проспективные исследования EORTC 90101 (CREATE) и А8081013 были включены 12 и 9 пациентов с ALK-положительными ВМО соответственно. В обоих исследованиях ЧОО была идентичной — 66,7 % [13, 18]. В исследовании CREATE медиана ВБП составила 18 мес., а в исследовании А8081013 данная точка не была достигнута, медиана ОВ не достигнута в обоих исследованиях [13, 18]. Отражением результатов этих исследований эффективности применения кризотиниба является достигнутый контроль заболевания в двух описанных клинических случаях, которая на момент написания рукописи составила более 10 лет. Также в наших клинических наблюдениях удалось достичь уменьшения симптомов заболевания.

Профиль токсичности при применении кризотиниба у пациентов с ВМО был благоприятным и соответствовал ранее опубликованным результатам для ALK-положительного немелкоклеточного рака легкого [18]. В наших клинических наблюдениях профиль безопасности аналогичен литературным данным. Только в клиническом наблюдении 1 потребовалась однократная редукция дозировки кризотиниба в связи с развитием гематологической токсичности- нейтропения 4 степени.

Заключение

Применение тирозинкиназного ингибитора кризотиниба у пациентов с распространенной формой ВМО с выявленной транслокацией ALK позволило достичь длительного (более 10 лет) ответа на терапию.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Conflict of interest

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Исследование было одобрено локальным комитетом по этике (Выписка из протокола заседания № 203 Комитета по этике от 2012 г.). Информированное согласие на публикацию данных получено.

Compliance with patient rights

The study was carried out in accordance with the WMA Helsinki Declaration as amended in 2013. The study was approved by the local ethics committee (extract from ethics committee meeting minutes No. 203, 2012). Informed consent was obtained for publication of the data.

Финансирование

Публикация выполнена в рамках клинического исследования А8081013 (Clinical trial registration: ClinicalTrials.gov (identifier NCT01121588)), а также гранта РФФ 17-75-30027-П.

Financing

The publication was supported by clinical trial А8081013 (Clinical trial registration: ClinicalTrials.gov (identifier NCT01121588)) and RSF grant 17-75-30027-P.

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.

Authors' contributions

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

- Siegal G.P., Bloem J.L., Cates H.M. WHO Classification of Tumors 5th edition Soft Tissue and Bone Tumors. WHO Iarc. 2020.
- López de Sa A., Pascual A., Garcia Santos J., et al. Inflammatory myofibroblastic tumour of an unusual presentation in the uterine cervix: a case report. *World J Surg Oncol.* 2021; 19: 1-8.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12957-021-02438-5>.
- Siemion K., Reszec-Gielazyn J., Kisluk J., et al. What do we know about inflammatory myofibroblastic tumors? – A systematic review. *Adv Med Sci.* 2022; 67: 129-138.-DOI: <https://doi.org/10.1016/J.ADVMS.2022.02.002>.
- Comandini D., Catalano F., Grassi M., et al. Outstanding response in a patient with ROS1-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor of soft tissues treated with crizotinib: case report. *Front Oncol.* 2021; 11: 1745.-DOI: <https://doi.org/10.3389/FONC.2021.658327/BIBTEX>.
- Shah A., Pey E., Achonu J.U., et al. Inflammatory myofibroblastic tumor 12 years after treatment for synovial sarcoma: a case report. *Orthop Res Rev.* 2021; 13: 163-169.-DOI: <https://doi.org/10.2147/ORR.S333124>.
- Zeng X., Huang H., Li J., et al. The clinical and radiological characteristics of inflammatory myofibroblastic tumor occurring at unusual sites. *Biomed Res Int.* 2018.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/5679634>.
- Trahair T., Gifford A.J., Fordham A., et al. Crizotinib and surgery for long-term disease control in children and adolescents with ALK-positive inflammatory myofibroblastic tumors. *JCO Precis Oncol.* 2019; 3: 1-11.-DOI: <https://doi.org/10.1200/PO.18.00297>.
- Preobrazhenskaya E.V., Suleymanova A.M., Bizin I.V., et al. Spectrum of kinase gene rearrangements in a large series of paediatric inflammatory myofibroblastic tumours. *Histopathology.* 2023.-DOI: <https://doi.org/10.1111/his.14912>.
- Preobrazhenskaya E.V., Iyevleva A.G., Suleymanova A.M., et al. Gene rearrangements in consecutive series of pediatric inflammatory myofibroblastic tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2020; 67(5): e28220.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.28220>.
- Chang J.C., Zhang L., Drilon A.E., et al. Expanding the molecular characterization of thoracic inflammatory myofibroblastic tumors beyond ALK gene rearrangements. *J Thorac Oncol.* 2019; 14: 825-834.-DOI: <https://doi.org/10.1016/J.JTHO.2018.12.003/ATTACHMENT/7986B17E-EFD4-4249-A6B0-7C41311E0854/MMC2.DOCX>.
- Ng Z.Y., Khaing C.T., Aggarwal I. Inflammatory myofibroblastic tumor: an under recognized differential of uterine mesenchymal tumors. *Int J Gynecol Cancer.* 2022; 32: 212-213.-DOI: <https://doi.org/10.1136/IJGC-2021-003247>.
- Zhang C., Wang Z., Zhuang R., et al. Efficacy and resistance of ALK inhibitors in two inflammatory myofibroblastic tumor patients with ALK fusions assessed by whole exome and RNA sequencing. *Oncotargets Ther.* 2020; 13: 10335-10342.-DOI: <https://doi.org/10.2147/OTT.S270481>.
- Gambacorti-Passerini C., Orlov S., Zhang L., et al. Long-term effects of crizotinib in ALK-positive tumors (excluding NSCLC): A phase 1b open-label study. *Am J Hematol.* 2018; 93: 607-614.-DOI: <https://doi.org/10.1002/AJH.25043>.
- FDA approves crizotinib for ALK-positive inflammatory myofibroblastic tumor. FDA. 2022. URL: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-crizotinib-alk-positive-inflammatory-myofibroblastic-tumor> (11.08.2022).
- Cantera J.E., Alfaro M.P., Rafart D.C., et al. Inflammatory myofibroblastic tumours: a pictorial review. *Insights Imaging.* 2015; 6: 85.-DOI: <https://doi.org/10.1007/S13244-014-0370-0>.
- Telugu R.B., Prabhu A.J., Kalapurayil N.B., et al. Clinicopathological study of 18 cases of inflammatory myofibroblastic tumors with reference to alk-1 expression: 5-year experience in a tertiary care center. *J Pathol Transl Med.* 2017; 51: 255-263.-DOI: <https://doi.org/10.4132/JPTM.2017.01.12>.
- Baldi G.G., Brahmī M., Lo Vullo S., et al. The activity of chemotherapy in inflammatory myofibroblastic tumors: a multicenter, european retrospective case series analysis. *Oncologist.* 2020; 25: e1777-e1784.-DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0352>.
- Schöffski P., Kubickova M., Wozniak A., et al. Long-term efficacy update of crizotinib in patients with advanced, inoperable inflammatory myofibroblastic tumour from EORTC trial 90101 CREATE. *Eur J Cancer.* 2021; 156: 12-23.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.07.016>.

Поступила в редакцию / Received / 17.07.2023

Прошла рецензирование / Reviewed / 23.08.2023

Принята к печати / Accepted for publication / 31.08.2023

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Арам Ашотович Мусаелян / Aram A. MUSAELYAN / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7570-2256>.

Александр Сергеевич Устюжанинов / Alexander S. Ustyuzhaninov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6185-8113>.

Магарипа Анзоровна Уртеннова / Magaripa A. Urtenova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2107-2487>.

Карина Амбарцумовна Оганян / Karina A. Oganyan / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2743-0882>.

Светлана Валентиновна Одинцова / Svetlana V. Odintsova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5591-7746>.

Мария Алексеевна Дворецкая / Maria A. Dvoretzkaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4172-940X>.

Фёдор Альбертович Загребин / Fedor A. Zagrebin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8890-6311>.

Михаил Александрович Майдин / Mikhail A. Maydin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2264-4857>.

Алексей Михайлович Дегтярев / Alexey M. Degtyarev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4206-223X>.

Ирина Александровна Зарембо / Irina A. Zarembo / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6875-0161>.

Сергей Владимирович Орлов / Sergey V. Orlov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6080-8042>.





© Ю.К. Тошина, И.В. Болотникова, А.Е. Горкин, А.Ю. Смирнова,
Ю.В. Диникина

Нейротрофический кератит, сопутствующий опухоли ЦНС у ребенка: клинический случай

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Yulia K. Toshina, Irina V. Bolotnikova, Alexander E. Gorkin, Anna Yu. Smirnova, Yulia V. Dinikina

Neurotrophic Keratitis Concomitant to CNS Tumor in a Child: A Clinical Case

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Нейротрофический кератит (НК) представляет собой орфанную патологию, патогенез которой заключается в повреждении тройничного нерва с развитием последующих дегенеративных изменений роговицы. Причинами могут быть различные генетические, системные и инфекционные заболевания, опухолевые поражения центральной и периферической нервной системы, а также хирургическое вмешательство. Ранее применяемые методы терапии в большей степени носили симптоматический характер и не позволяли добиться полного восстановления иннервации и чувствительности роговицы. Применение в клинической практике препарата ценегермин, представляющего собой рекомбинантную форму человеческого фактора роста нервов, позволяет добиться значимо лучшего контроля над течением НК вне зависимости от причинного фактора у пациентов всех возрастов.

Описание случая. Нами представлен клинический случай НК с достижением полной эпителизации роговицы на фоне применения ценегермина у пациентки раннего возраста с рецидивирующей формой атипичной тератоидно-рабдоидной опухоли (АТРО) центральной нервной системы (ЦНС).

Заключение. Наш опыт демонстрирует эффективность метода, а также его безопасность и возможность применения в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: нейротрофический кератит; опухоли ЦНС у детей; язвы роговицы; ценегермин; рекомбинантная форма человеческого фактора роста нервов

Для цитирования: Тошина Ю.К., Болотникова И.В., Горкин А.Е., Смирнова А.Ю., Диникина Ю.В. Нейротрофический кератит, сопутствующий опухоли ЦНС у ребенка: клинический случай. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(2): 390–396. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-390-396

Introduction. Neurotrophic keratitis (NK) is an orphan pathology caused by the damage of the trigeminal nerve with the subsequent degenerative changes of the corneal epithelium. Causes of NK include various genetic, systemic and infectious diseases, tumors of the central and peripheral nervous system, surgical interventions. Previously used methods of therapy were mostly symptomatic and did not allow to achieve complete restoration of corneal innervation and sensitivity. The use of topical cenegermin, a recombinant form of human nerve growth factor, in clinical practice allows significantly better control of NK in patients of all ages, regardless of the causative factor.

Case description. We present a clinical case of NK in an early age patient with a recurrent form of atypical teratoid rhabdoid tumor (ATRT) of the central nervous system (CNS) with complete resolution of NK due to cenegermin therapy.

Conclusion. Our experience demonstrates the efficiency, safety and feasibility of the method in an outpatient setting.

Keywords: neurotrophic keratitis; pediatric brain tumors; corneal ulcer; cenegermin; recombinant nerve growth factor

For Citation: Yulia K. Toshina, Irina V. Bolotnikova, Alexander E. Gorkin, Anna Yu. Smirnova, Yulia V. Dinikina. Neurotrophic keratitis concomitant to CNS tumor in a child: a clinical case. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(2): 390–396. (In Rus). DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-390-396

✉ Контакты: Тошина Юлия Константиновна, yuliyatoshina@ya.ru

Введение

Нейротрофический кератит (НК) является дегенеративным заболеванием роговицы, при котором повреждение тройничного нерва на любом уровне приводит к нарушению чувствительности роговицы в сочетании с развитием ее незаживающих эпителиальных дефектов с

или без стромального изъязвления [1, 2]. Диагностируется данное состояние не всегда своевременно, ввиду отсутствия характерных жалоб, за исключением нарушения зрения вследствие персистенции эпителиальных дефектов, рубцевания стромы роговицы или ее отека [3]. Самыми распространенными причинами развития НК являются герпетическая инфекция (27 %),

химические ожоги глаз, нейрохирургические вмешательства и операции на роговице, нарушение правил использования контактных линз и длительное применение ряда топических лекарственных средств (бета-блокаторы, анестетики, антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства), некоторые системные заболевания (сахарный диабет, рассеянный склероз) [1, 2]. Также существуют редкие причины развития НК, такие как врожденные синдромы Райли-Дея, Гольденхара – Горлина, Мебиуса и др. [1]. Частота развития НК будет варьировать в зависимости от этиологического фактора, так, например, при герпетическом кератите таковая составляет 1,22 случая на 10 000 человек, в то время как при послеоперационных повреждениях тройничного нерва и его ветвей — 0,02 на 10 000 человек, что подтверждает отнесение НК к орфанной патологии [2].

Ключевую роль в поддержании целостности глазной поверхности играют чувствительные нервы, способствующие эпителизации роговицы при повреждениях. Механизм обусловлен высвобождением нейромедиаторов и трофических факторов, таких как ацетилхолин, субстанция P, кальцитонин-ген связанный пептид, норадреналин, серотонин, нейропептид Y и вазоинтестинальные пептиды, определяющих процессы пролиферации, миграции и дифференцировки эпителиальных клеток, а также способствующих развитию нервов и процессам заживления. Их недостаточное количество в случаях денервации роговицы может являться ключевым для формирования эпителиальных дефектов в случаях отсутствия прямого повреждения [1, 3]. Также и клетки эпителия роговицы в ответ на повреждение выделяют различные нейропептиды, в т. ч. фактор роста нервов, цилиарный и глиальный нейротрофические факторы, обеспечивающие гомеостаз поверхности глаза и заживление повреждений [4]. Эти сложные реципрокные отношения между эпителиальными клетками и нервами имеют решающее значение для обновления роговицы. Нарушение чувствительности роговицы прерывает эти связи и может приводить к патологическим изменениям, характерным для НК [4]. В норме роговица реагирует на механические, химические и термические раздражители двумя рефлекторными дугами: двигательной, вызывающей мигание, и автономной, стимулирующей секрецию слезы. Поэтому следствием нарушения иннервации роговицы являются изменение продукции и стабильности слезной пленки [5], снижение жизнеспособности, метаболизма и митоза эпителиальных клеток с последующими эпителиальными изменениями, включая внутриклеточный отек, потерю микроворсинок и аномальное развитие базальной мембраны [2].

Клиническая картина НК характеризуется хорошо различимыми и прогрессирующими изменениями глазной поверхности, которые в зависимости от степени выраженности дефектов роговицы, согласно классификации Maskie, разделяют на 3 стадии. При этом следует отметить, что клинические симптомы в большинстве случаев будут отсутствовать ввиду снижения чувствительности роговицы. Со стороны пациента жалобами могут быть нарушение зрения в случае изъязвления роговицы, отека или формирования рубцов [2, 5].

Диагностика НК включает тщательный сбор анамнеза с выявлением факторов риска, офтальмологический осмотр с применением флюоресцеина, оценкой продукции слезной жидкости, чувствительности роговицы (эстезиометр Кохет-Боннет, бесконтактный эстезиометр Белмонте) в каждом ее квадранте [2]. Также неинвазивным диагностическим инструментом является конфокальная микроскопия (INCM: *in vivo confocal microscopy*), позволяющая исследовать различные слои роговицы на клеточном уровне и оценивать морфологию нервов роговицы и степень редукции их плотности, что коррелирует со степенью снижения чувствительности роговицы [2].

До настоящего времени лечение НК включало использование локальных методов терапии, таких как закапывание искусственной слезы, сыворотки или плазмы, противовоспалительных/антибактериальных средств, применение контактных линз с целью протекции роговицы. В качестве хирургических опций следует отметить применение пересадки амниотической мембраны, транспозиции конъюнктивального лоскута, тарзорафии [1, 6, 7, 8]. Тем не менее эффективность вышеуказанных методов далеко не всегда позволяла достичь полного регресса изменений роговицы.

На сегодняшний день большой клинический интерес представляет препарат ценегермин (глазные капли, 20 мкг/мл), являющийся рекомбинантной формой фактора роста нервов человека (NGF), зарегистрированный к использованию в Европе в 2017 г. и в 2018 г. в США в виде глазных капель [1, 4, 9, 10, 11].

Нами представлен клинический случай тяжелой формы НК у пациентки с АТРО ЦНС. Статус онкологического заболевания, продолжающаяся программная комбинированная противоопухолевая терапия, усугубляли течение НК и ограничивали использование всех существующих возможностей его коррекции. Применение ценегермина в монотерапии в короткие сроки способствовало эпителизации роговицы и улучшению косметического дефекта.

Клинический случай

Девочка Р. от второй беременности, вторых срочных родов. Родилась доношенной, в раннем постнатальном периоде наблюдалась врачом-педиатром по поводу гипотрофии. В возрасте 8 мес. появились рецидивирующие эпизоды рвот, постоянный наклон головы влево, регресс двигательных навыков (перестала брать игрушки, переворачиваться). По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, диагностировано новообразование парастволовой локализации с признаками окклюзионной гидроцефалии.

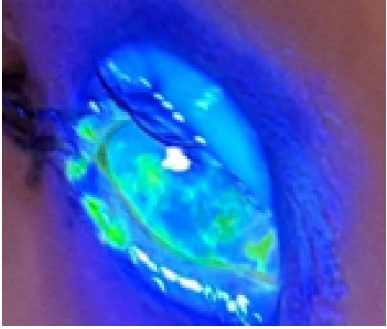
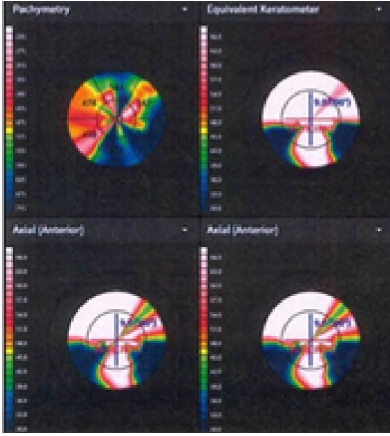
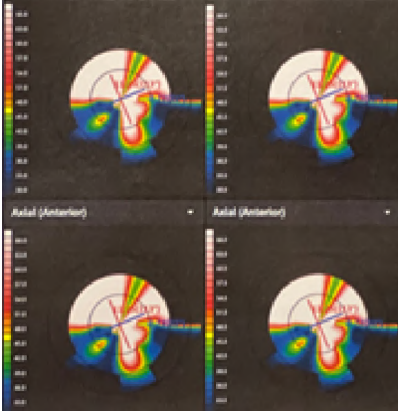
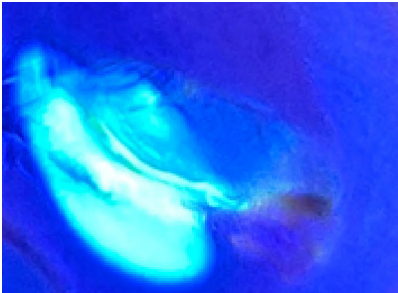
В возрасте 9 мес. пациентке было выполнено оперативное лечение в объеме частичного удаления опухоли, установлен диагноз АТРО. В раннем послеоперационном периоде диагностирован парез лицевого нерва справа, бульбарные нарушения. Для продолжения противоопухолевой терапии госпитализирована в отделение химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ для детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. На основании данных визуализации (МРТ головного и спинного мозга) у пациентки установлен диагноз АТРО IV желудочка с вовлечением ствола мозга и метастатическим поражением спинного мозга, что соответствовало R+M3 стадии по Chang, что требовало проведения системной полихимиотерапии с применением методов локального контроля (лучевая терапия, повторная операция).

При офтальмологическом осмотре в раннем послеоперационном периоде у девочки имелся выраженный лагофтальм справа, девиация правого глазного яблока кнутри до 45 градусов по Гиршбергу, ограничение подвижности во всех наружных отведениях. При биомикроскопии выявлялись изменения в центральной зоне роговицы правого глаза в виде субэпителиального помутнения размером $0,5 \times 0,5$ мм, множественных точечных участков дезэпителизации по типу кератопатии, прокрашивающихся раствором флюоресцеина. Чувствительность роговицы была значительно снижена. Изменений со стороны передней камеры и радужки выявлено не было. Реакция зрачков на свет была сохранена, содружественная. Глубокие оптические среды и видимые отделы глазного дна не имели патологических изменений. На основании выявленных изменений пациентке установлен диагноз паретического лагофтальма, паретического сходящегося косоглазия, обусловленных поражением корешков лицевого и отводящего нервов ипсилатеральной стороны головного мозга и НК правого глаза. Проводилась симптоматическая местная терапия с применением бензилдиметлмиристоиламино-пропиламмония, тобрамицина,

флуконазола, диклофенака, корнерегеля, витамина-поса. По жизненным показаниям по поводу основного заболевания девочке было инициировано химиотерапевтическое лечение, согласно протоколу лечения АТРО у детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, на основании рекомендаций протокола MUV-ATRT. В течение 4-х мес. пребывания в стационаре пациентке было проведено 8 нед. программной химиотерапии с достижением стабилизации основного заболевания. Однако, учитывая крайне неудовлетворительную переносимость терапии в виде рецидивирующих жизнеугрожающих инфекционных осложнений в периоды постцитостатической аплазии кроветворения и невозможность соблюдать тайминг проведения курсов ХТ и неоптимальный ответ на проводимое лечение, было принято решение о проведении курса лучевой терапии. С учетом возраста ребенка (1 г. 2 мес.) была выполнена локальная протонная лучевая терапия на ложе и остаточный компонент опухоли головного мозга до суммарной очаговой дозы (СОД) = 54 Гр и на область интрадурального метастатического поражения на уровне L2 до СОД = 50,4 Гр. По завершении курса ЛТ диагностирована стабилизация заболевания, что, учитывая группу риска, потребовало продолжения поддерживающей химиотерапии с применением метронормального режима ХТ (этопозид, циклофосфамид) в комбинации с сиролимузом и целекоксибом.

На фоне лечения основного заболевания продолжалась симптоматическая терапия НК правого глаза с применением антисептических, антибактериальных, противогрибковых, противовоспалительных и метаболических препаратов (бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний, левофлоксацин, моксифлоксацин, флуконазол, диклофенак, дексапантенол, витамин-А-пальмитат, солкосерил, глюкозаминогликан сульфатированный). Несмотря на проводимую терапию, в динамике отмечено усиление явления НК в виде выраженной перикорнеальной инъекции глазного яблока, формирования в центральной зоне роговицы обширного рыхлого инфильтрата с подрытыми краями. Учитывая наличие лагофтальма и прогрессирующих патологических изменений роговицы, пациентке выполнена блефарорафия, продолжена симптоматическая терапия. Однако в течение 1 нед. выявлена гипотония глазного яблока, при осмотре на щелевой лампе с окрашиванием раствора флюоресцеина отмечалось наличие сквозного дефекта роговицы в проекции зрачка, отсутствие передней камеры, что было показанием к экстренному оперативному лечению в объеме пластики дефекта роговицы аллосклерой, покрытием конъюнктивой с повторной блефарорафией.

**Динамика результатов офтальмологического обследования (правый глаз)
на фоне терапии ценегермином**
**Dynamics of ophthal-mological examination results (right eye) against the back-ground
of cenegermin therapy**

Период диагностики на фоне терапии ценегермином	Окраска флюоресцеином	Данные офтальмологического осмотра
Инициация терапии	 <p>Множественные участки дезэпителизации, в центральной зоне визуализируется интенсивное прокрашивание в зоне язвенного дефекта</p>  <p>Результаты ОКТ</p>	<p>Острота зрения — светоощущение с неправильной светопроекцией; OD: веки полностью не смыкаются, диастаз 4 мм. Смешанная инъекция глазного яблока. В наружной трети глазной щели участок блефарорафии. Положение глазного яблока в орбите правильное, подвижность ограничена во всех наружных отведениях. Постоянная девиация кнутри до 45 град по Гиршбергу, не альтернирует. В центре роговицы васкуляризированный инфильтрат до глубоких слоев стромы. Множественные участки дезэпителизации, неровности эпителия. Передняя камера просматривается у лимба, средней глубины, влага прозрачная. Глубжележащие оптические среды не просматриваются. Глазное дно не офтальмоскопируется. OS: Не изменен.</p>
4-я неделя	 	<p>Острота зрения — 0,001 (достоверно оценить сложно из-за возраста и задержки развития, однако девочка следит за движением руки у лица); OD: веки полностью не смыкаются, диастаз 4 мм. В наружной трети глазной щели участок блефарорафии. Положение глазного яблока в орбите правильное, подвижность ограничена во всех наружных отведениях. Постоянная девиация кнутри до 45 град по Гиршбергу, не альтернирует. Инъекции сосудов глазного яблока нет. На роговице в центральной зоне васкуляризированный инфильтрат до глубоких слоев стромы. Единичные участки дезэпителизации (в динамике уменьшение участков дезэпителизации). Передняя камера просматривается у лимба, средней глубины, влага прозрачная. Глубжележащие оптические среды не просматриваются. Глазное дно не офтальмоскопируется. OS: Не изменен.</p>

Период диагностики на фоне терапии ценегермином	Окраска флюоресцеином	Данные офтальмологического осмотра
8-ая неделя терапии	  <p data-bbox="416 882 874 927">По данным ОКТ, после 8-ми недель терапии отмечается неоваскуляризация роговицы</p>	<p data-bbox="884 389 1444 607">Острота зрения OD: не менее 0,001 (фиксирует объекты, следит за источником света); Веки полностью не смыкаются, диастаз 4 мм. В наружной трети глазной щели участок блефароофтальмии. Инъекции глазного яблока нет. OD: уменьшение интенсивности помутнения роговицы в центральной части и выраженности неоваскуляризации. Сохраняется помутнение в виде облачка. Значительное сокращение участков дезэпителизации. Передняя камера средней глубины, влага ее прозрачная. Глубже лежащие оптические среды прозрачные. Глазное дно «под флером»: в зонах доступных осмотру без патологии. По данным ОКТ, также отмечена положительная динамика. OS: Не изменен.</p>

В послеоперационном периоде была продолжена местная комбинированная антибактериальная и противовоспалительная терапия. В последующем язва роговицы правого глаза зарубцевалась, в центре сформировался округлый инфильтрат. Сохранялся лагофтальм, инъекция глазного яблока. Продолжалась местная противовоспалительная, трофическая терапия в постоянном режиме.

При плановом обследовании через 2 мес. после завершения метронимной ХТ, по данным МРТ головного и спинного мозга, зафиксировано прогрессирование заболевания в виде множественного метастатического поражения спинного мозга. Учитывая объем предшествующего химиотерапевтического лечения, гистологический вариант опухоли, сроки после проведения интенсивной терапии, стабильный неврологический и соматический статусы было принято решение продолжить системную комбинированную ХТ с интенсификацией лечения путем проведения курса высокодозной полихимиотерапии (ВДПХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. В посттрансплантационном периоде выполнена повторная ЛТ (протонная) в объеме краниоспинального облучения до СОД 36 Гр и последовательного буста на область метастатических очагов до СОД 50,4 Гр. Эффектом проведенного объема лечения был частичный ответ, пациентка оставлена под динамическим наблюдением.

Учитывая сохраняющийся НК с периодическими эпизодами ухудшения и невозможность достижения контроля с применением вышеуказанных методов терапии, принято решение о на-

значении препарата ценегермин в монорежиме. Препарат закапывался по одной капле в пораженный глаз 6 раз в день с интервалом в 2 ч. в течение 8 нед. С целью оценки эффективности проводимой терапии каждые 4 нед. пациентка осматривалась офтальмологом с фотофиксацией состояния роговицы, в т. ч. с окрашиванием ее раствором флюоресцеина, оценкой чувствительности роговицы и ОКТ роговицы (таблица).

После завершения терапии ценегермином пациентка продолжает наблюдение с применением локальных методов контроля. Отрицательной динамики не выявлено. По основному заболеванию признаков прогрессирования не установлено.

Обсуждение

В представленном клиническом случае у пациентки со злокачественной высокоагрессивной опухолью ЦНС парастволовой локализации имело место развитие нейропаралитического кератита смешанного генеза и паралитического лагофтальма, обусловленных основным заболеванием и выполненным объемом нейрохирургического вмешательства. Как известно нейропаралитический кератит плохо поддается лекарственной терапии [4], а наличие лагофтальма в данной ситуации усугубляло течение процесса. В течение 2-х лет на фоне проведения консервативной терапии с применением локальной и системной противомикробной терапии, локальных методов метаболической терапии, а также хирургического лечения, заживления роговицы не достигалось. Причиной явилось комбинированное поврежде-

ние тройничного нерва и, как следствие, нарушение поступления нейротрофического фактора роста с последующим нарушением процессов пролиферации и дифференцировки эпителиальных клеток [1, 2].

При инициации терапии ценегермином мы опирались на данные клинической эффективности и безопасности препарата, в т. ч. с точки зрения отсутствия онкологических рисков применения ценегермина как фактора роста нервов. Ценегермин продемонстрировал свою эффективность и безопасность в терапии пациентов с нейротрофическим кератитом средней (персистирующий дефект эпителия) или тяжелой степени (язва роговицы) в 2-х рандомизированных клинических исследованиях (КИ) [12, 13]. Следует отметить, что после 8 нед. терапии у большинства пациентов достигалось полное заживление роговицы с сохранением результата через 6 и 12 мес. наблюдения. Терапия в целом переносилась хорошо, а самыми частыми проходящими побочными явлениями были незначительные покраснение и боль в глазу [12, 13, 14].

Действие ценегермина происходит только внутри замкнутой системы глаза при связывании с рецепторами, расположенными в переднем отделе (радужная оболочка, цилиарное тело, хрусталик, роговица и конъюнктивы), на слезных железах и заднем отделе глаза [9]. При используемых дозах ценегермина в виде глазных капель, отсутствует системная абсорбция препарата и распределение по тканям организма выше естественного исходного уровня. В исследовании на здоровых добровольцах ($n = 74$) оценивали концентрацию уровня ценегермина в сыворотке крови после введения в глаз по 1 капле препарата 6 раз в сутки в различных дозировках [8]. При этом изменение концентрации NGF в сыворотке крови, по сравнению с исходным уровнем, оказывалось ниже предела количественного определения анализатора в большинстве образцов (нижний предел количественного определения, LLOQ, < 15 пг/мл). Данный факт определяет и отсутствие системной токсичности препарата. Следует отметить, что у 6-ти добровольцев из 74-х отмечались спорадические повышения и снижения уровня NGF, что свидетельствует об индивидуальных физиологических колебаниях уровня NGF, а не о системной абсорбции препарата, связанной с назначением глазных капель [12, 13]. В регистрационных исследованиях также оценивалась и иммуногенность препарата (образование антител (АТ) против ценегермина) с использованием валидированного анализа ELISA [12, 13]. Уровни АТ к ценегермину в сыворотке были ниже предела их количественного определения в обоих исследованиях, что подтверждает отсутствие

иммуногенности ценегермина при использовании в виде глазных капель в рекомендуемых дозировках. Сообщений о повышении рисков развития онкологических заболеваний при использовании ценегермина в КИ также зафиксировано не было [12, 13, 14]. Следует также отметить, что и анализ доклинических данных, результаты исследования иммуногенности, показатель низкой системной абсорбции препарата, обуславливают маловероятность его канцерогенности [12, 13, 15].

На фоне терапии препаратом ценегермин у нашей пациентки отмечалась положительная динамика в виде эпителизации роговицы с отсутствием ее прокрашивания раствором флюоресцеина, а также появления чувствительности роговицы и повышения остроты зрения на пораженном глазу. Терапия проводилась полностью амбулаторно после обучения матери пациентки методике использования препарата. Технические трудности для введения препарата за все время лечения не отмечено, использования дополнительных лекарственных препаратов не требовалось. Осмотр проводился каждые 4 нед. терапии, побочных эффектов выявлено не было на протяжении всего курса лечения. Положительная динамика диагностирована уже после 4-х нед. применения ценегермина. В настоящее время период наблюдения после завершения терапии составил 8 мес., проведение местной терапии не требуется.

Выводы

Пациенты детского возраста с онкологическими заболеваниями ЦНС находятся в группе риска по развитию НК, при этом врачи сталкиваются с объективными трудностями и рядом ограничений к применению стандартных методов терапии, в большинстве случаев, демонстрирующих неоднозначную эффективность. Литературные данные и наш опыт подтверждают, что использование ценегермина в монорежиме является простым, безопасным и высокоэффективным методом лечения НК у указанной категории пациентов.

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).

Financing

This work funded by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301).

Участие авторов

Тошина Ю.К. — разработка дизайна статьи, анализ литературных данных, написание текста статьи, подготовка списка литературы;

Болотникова И.В. — анализ литературных данных, написание текста статьи, подготовка списка литературы;

Горкин А.Е. — анализ литературных данных, написание текста статьи, научное редактирование статьи;

Смирнова А.Ю. — разработка дизайна статьи, анализ литературных данных, написание текста статьи, подготовка списка литературы;

Диникина Ю.В. — разработка дизайна статьи, написание текста статьи, научное редактирование 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

Toshina Yu.K. — conceptualized the article, analyzed literature data, wrote the text of the article, and prepared the list of references;

Bolotnikova I.V. — analyzed literature data, wrote the text of the article;

Gorkin A.E. — analyzed literature data, wrote the text of the article, performed scientific edition of the article;

Smirnova A.Yu. — conceptualized the article, analyzed literature data, wrote the text of the article, prepared the list of references;

Dinikina Yu.V. — conceptualized the article, analyzed literature data, performed scientific edition of the article.

All authors have approved the final version of the article to be published, 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. Dua H.S., Said D.G., Messmer E.M., et al. Neurotrophic keratopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2018; 66: 107-131.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.04.003>.
2. Versura P., Giannaccare G., Pellegrini M., et al. Neurotrophic keratitis: current challenges and future prospects. *Eye and Brain.* 2018; 10: 37-45.-DOI: <https://doi.org/10.2147/EB.S117261>.

3. Bonzano C., Bonzano E., Cutolo C.A., et al. A case of neurotrophic keratopathy concomitant to brain metastasis. *Cureus.* 10(3): e2309.-DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.2309>.
4. Aloe L., Rocco M.L., Balzamino B.O., et al. Nerve growth factor: a focus on neuroscience and therapy. *Curr Neuropharmacol.* 2015; 13(3): 294-303.-DOI: <https://doi.org/10.2174/1570159x13666150403231920>.
5. Babayan-Sosa A., Baca-Loada O. Corneal epitheliopathy due to sensitive impairment: neurotrophic keratitis. *Rev Mex Oftamol.* 2018; 92.-DOI: <https://doi.org/10.24875/RMOE.M18000017>.
6. Pedrotti E., Bonetto J., Cozzini T., et al. Cenegegermin in pediatric neurotrophic keratopathy. *Cornea.* 2019; 38: 1450-2.-DOI: <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002112>.
7. Kalhorn A.J., Tawse K.L., Shah A.A., et al. Maternal serum eye drops in the management of pediatric persistent corneal epithelial defects: a case series. *Cornea.* 2018; 37(7): 912-915.-DOI: <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001512>.
8. Pedrotti E., Bonetto J., Cozzini T., et al. Cenegegermin in pediatric neurotrophic keratopathy. *Cornea.* 2019; 38: 1450-2.-DOI: <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002112>.
9. Bonini S., Lambiase A., Rama P., et al. Phase II randomized, double-masked, vehicle-controlled trial of recombinant human nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology.* 2018; 125(9): 1332-1343.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.02.022>.
10. Annex I. Summary of Product Characteristics. Oxervate 20. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2022; 27. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/oxervate-epar-product-information_en.pdf
11. Eftimiadi G., Soligo M., Manni L., et al. Topical delivery of nerve growth factor for treatment of ocular and brain disorders. *Neural Regen Res.* 2021 Sep; 16(9): 1740-1750. Published online 2021 Jan. doi: 10.4103/1673-5374.306062
12. Bonini S., Lambiase A., Rama P., et al. REPARO Study Group. Phase II randomized, double-masked, vehicle-controlled trial of recombinant human nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology.* 2018; 125(9): 1332-1343.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.02.022>.
13. Pflugfelder S.C., Massaro-Giordano M., Perez V.L., et al. Topical recombinant human nerve growth factor (cenegegermin) for neurotrophic keratopathy: a multicenter randomized vehicle-controlled pivotal trial. *Ophthalmology.* 2020; 127(1): 14-26.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.08.020>.
14. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier NCT03836859, Study to Evaluate Safety, Tolerability & PK of rhNGF in Healthy Volunteers; 26 Dec 2023. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03836859>.
15. Australian public assessment report for cenegegermin. The Therapeutic Goods Administration (TGA). The Australian Government Department of Health. 2019; 24. URL: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-cenegegermin-rbe-191126.docx>.

Поступила в редакцию / Received / 22.10.2023

Прошла рецензирование / Reviewed / 03.12.2023

Принята к печати / Accepted for publication / 21.12.2023

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Юлия Константиновна Тошина / Yulia K. Toshina/ ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9753-9536>.

Ирина Викторовна Болотникова / Irina V. Bolotnikova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-4798-007X>.

Александр Евгеньевич Горкин / Alexandr E. Gorkin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6015-7654>.

Анна Юрьевна Смирнова / Anna Yu. Smirnova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5293-9568>.

Юлия Валерьевна Диникина / Yulia V. Dinikina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>.

