

ISSN 0507-3758

ЖУРНАЛ ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ИЗДАНИЙ ВАК

# ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2-2021

TOM 67 VOL. 67

PROBLEMS  
IN ONCOLOGY

VOPROSY ONKOLOGII

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

ТОМ 67 – 2021

2

*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 67  
2021

Problems in oncology / Voprosy onkologii

---

ОСНОВАН В ЯНВАРЕ 1955 ГОДА



## УЧРЕДИТЕЛЬ

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор С.В. КАНАЕВ

Заместитель главного редактора В.Г. ЛЕМЕХОВ

Ответственные секретари Л.М. БЕРШТЕЙН, И.И. СЕМЕНОВ

А.М. Беляев (д-р мед. наук, проф.) (Санкт-Петербург), Г.И. Гафтон (д-р мед. наук, проф.) (Санкт-Петербург), М.И. Давыдов (д-р мед. наук, проф., академик РАН) (Москва), Е.В. Демин (д-р мед. наук) (Санкт-Петербург), М.А. Забежинский (д-р мед. наук) (Санкт-Петербург), А.Д. Каприн (д-р мед. наук, проф., академик РАН) (Москва), О.И. Кит (д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН) (Ростов-на-Дону), Г.М. Манихас (д-р мед. наук, проф.) (Санкт-Петербург), Ю.А. Пунанов (д-р мед. наук, проф.) (Санкт-Петербург), В.В. Семиглазов (д-р мед. наук, проф.) (Санкт-Петербург), В.Ф. Семиглазов (д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН) (Санкт-Петербург), В.А. Солодкий (д-р мед. наук, проф., академик РАН) (Москва), Ю.С. Сидоренко (д-р мед. наук, проф., академик РАН) (Ростов-на-Дону), Э.Г. Топузов (д-р мед. наук, проф.) (Санкт-Петербург), А.Ф. Урманчеева (д-р мед. наук, проф.) (Санкт-Петербург), В.П. Харченко (д-р мед. наук, проф., академик РАН) (Москва), В.И. Чиссов (д-р мед. наук, проф., академик РАН) (Москва), Е.Л. Чойнзонов (д-р мед. наук, проф., академик РАН) (Томск), А.М. Щербаков (д-р мед. наук, проф.) (Санкт-Петербург)

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Р.А. Абдылдаев (Бишкек), Д.А. Алиев (Баку), Ж.А. Арзыкулов (Алматы), Р.О. Гагуа (Тбилиси), А.М. Галстян (Ереван), И.В. Залуцкий (Минск), Д.З. Зикирходжаев (Душанбе), Д.А. Коваленко (Мурманск), В.А. Косов (Сыктывкар), А.Ф. Лазарев (Барнаул), С.Н. Наврузов (Ташкент), В.М. Репин (Киров), Л.Д. Роман (Санкт-Петербург), Н.В. Румянцев (Омск), М.Ф. Софрони (Кишинев), В.Г. Черенков (Великий Новгород), В.Ф. Чехун (Киев), Р.Ш.Хасанов (Казань), И. Б. Щепотин (Киев)

Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций

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.

Порядковый номер журнала: 610. Подписано в печать: 30.04.2021 г. Дата выхода в свет: 30.04.2021 г.

Тираж 500 экз. Цена свободная. Рассылается по подписке. Подписной индекс по каталогу агентства «Роспечать» - 70152 (полугодичная подписка для физ. лиц), 70277 (полугодичная подписка для юр. лиц), 47487 (годовая подписка для всех).

Рукописи принимаются по адресу: **197758, г. Санкт-Петербург, а/я 8**

Адрес редакции: 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68

Электронный адрес журнала: [journal@voprosyonkologii.ru](mailto:journal@voprosyonkologii.ru). Сайт журнала: <http://voprosyonkologii.ru>

---

## Издатель — АННМО «Вопросы онкологии»

Тел./факс (812) 596-89-47, e-mail: [annmo@rion.spb.ru](mailto:annmo@rion.spb.ru), [www.niioncologii.ru](http://www.niioncologii.ru)

Адрес издателя: 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68

Все права защищены. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Отпечатано в ООО ИПП «Издательство Ладога», СПб., ул. Пестеля, д. 13/15, литера Б, пом 6Н

## FOUNDER

***The Federal State Budget Institution "N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Public Health of Russian Federation***

## EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief S.V.KANAEV (Dr. Med. Sc., Prof.)

Deputy Editor-in-Chief V.G.LEMEKHOV (Dr. Med. Sc., Prof.)

Executive Secretaries L.M.BERSTEIN (Dr. Med. Sc., Prof.), I.I. SEMENOV (Dr. Med. Sc., Prof.)

A.M. Belyaev (Dr. Med. Sc., Prof.) (*Saint Petersburg*), G.I.Gafton (Dr. Med. Sc., Prof.) (*Saint Petersburg*), M.I.Davydov (Dr. Med. Sc., Prof., Acad RAS) (*Moscow*), E.V. Demin (Dr. Med. Sc., Prof.) (*Saint Petersburg*), M.A. Zabezhinsky (Dr. Med. Sc.) (*Saint Petersburg*), A.D. Kaprin (Dr. Med. Sc., Prof., Acad. RAS) (*Moscow*), O.I. Kit (Dr. Med. Sc., Prof., Ass. Member RAS) (*Rostov-on-Don*), G.M. Manikhas (Dr. Med. Sc., Prof.) (*Saint Petersburg*), Yu.A.Punanov (Dr. Med. Sc., Prof.) (*Saint Petersburg*), V.V. Semiglazov (Dr. Med. Sc., Prof.) (*Saint Petersburg*), V.F.Semiglazov (Dr. Med. Sc., Prof., Ass. Member RAS) (*Saint Petersburg*), Yu.S.Sidorenko (Dr. Med. Sc., Prof., Acad RAS) (*Rostov-on-Don*), V.A. Solodky (Dr. Med. Sc., Prof., Acad. RAS) (*Moscow*), E.G.Topuzov (Dr. Med. Sc., Prof.) (*Saint Petersburg*), A.F.Urmancheeva (Dr. Med. Sc., Prof.) (*Saint Petersburg*), V.P.Kharchenko (Dr. Med. Sc., Prof., Acad. RAS) (*Moscow*), V.I.Chissov (Dr. Med. Sc., Prof., Acad. RAS) (*Moscow*), E.L.Choinzonov (Dr. Med. Sc., Prof., Acad. RAS) (*Tomsk*), A.M. Shcherbakov (Dr. Med. Sc., Prof) (*Saint Petersburg*)

## EDITORIAL COUNCIL

R.A. Abdyldaev (Bishkek), D.A. Aliev (Baku), Zh.A. Arzykulov (Almaty), R.O. Gagaa (Tbilisi), A.M. Galstyan (Yerevan), I.V. Zalutsky (Minsk), D.Z. Zikiryakhodzhaev (Dushanbe), D.A. Kovalenko (Murmansk), V.A. Kosov (Syktyvkar), A.F. Lazarev (Barnaul), S.N. Navruzov (Tashkent), V.M. Repin (Kirov), L.D. Roman (Saint Petersburg), N.V. Rumyantsev (Omsk), M.F. Sofrony (Kishinev), V.G. Cherenkov (Veliky Novgorod), N.F. Chekhun (Kiev), R.Sh. Khasanov (Kazan), I.B. Shchepotin (Kiev)

The journal is included in the recommended by the Highest Attestation Commission's list of peer-reviewed scientific journals and editions for the publication of major scientific results of dissertations

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

Serial number: 610. Signed to print: 30.04.2021. Published by: 30.04.2021.

The circulation is 500 copies. Free price. Distribution by subscription. The Catalog Agency «Rospechat»'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 mail address **197758, St. Petersburg, box 8** and email address of the journal: **journal@voprosyonkologii.ru**

Editorial office address: 197758, Russia, St.Petersburg, Pesochny village, 68 Leningradskaya street.

e-mail: journal@voprosyonkologii.ru. website: <http://voprosyonkologii.ru>

---

## ***Publisher — «Problems in Oncology»***

Tel./Fax (812) 596-89-47, e-mail: [annmo@rion.spb.ru](mailto:annmo@rion.spb.ru) [www.niioncologii.ru](http://www.niioncologii.ru)

All rights reserved. Total or partial reproduction of the materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher.

We take no responsibility for the contents of advertising materials.

Printed in «Publisher Ladoga», St. Petersburg, 13/15, Pestel Street., B, rm. 6H

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### Обзоры

Голубев А.Г., Семиглазова Т.Ю., Клыуге В.А., Каспаров Б.С., Беляев А.М., Анисимов В.Н.

Три пандемии сразу: неинфекционная (онкологическая), инфекционная (COVID-19), и поведенческая (гипокинезия)

Панин С.И., Постолов М.П., Бебуришвили А.Г., Федоров А.В., Быков А.В., Коваленко Н.В., Жаворонкова В.В.

Результаты лапароскопических и лапаротомных субтотальных дистальных резекций при раке желудка. Мета-анализ российских и европейских исследований

Паньшин Г.А., Сидибе Н., Измайлов Т.Р.

Роль современной неoadъювантной радиотерапии в комбинированном лечении местнораспространенного рака прямой кишки

Арсеньев А.И., Нefeldов А.О., Барчук А.С., Новиков С.Н., Барчук А.А., Тарков С.А., Канаев С.В., Костицын К.А., Нefeldова А.В., Гагуа К.Э., Аристидов Н.Ю.

Алгоритмы лечения опухолевых поражений плевры, сопровождающихся злокачественным экссудативным плевритом

Бейшембаев А.М., Жордания К.И., Жекшенбек кызы Т.

Стромально-клеточные опухоли яичников

Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Гоapiенко И.А.

Ингибиторы андрогенных рецепторов второго поколения в терапии неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы: роль профиля безопасности и влияния на качество жизни

### Статистика

Чимитдоржиева Т.Н.

Рак шейки матки в Республике Бурятия (заболеваемость и смертность в сравнении по субъектам СФО и по России в целом)

### Оригинальные статьи

А. Клинические исследования

Каприн А.Д., Васильченко И.Л., Осинцев А.М., Брагинский В.И., Рынк В.В., Громов Е.С., Костин А.А., Просеков А.Ю., Котов Р.М.

Исследование имплантатов для интраоперационной гипертермии

Лактионов К.К., Юдин Д.И., Маевская Ю.Н., Владимiroва Л.Ю., Маринов Д.Т., Ардзинба М.С., Абдуллаев А.Г., Попова И.Л.

Эффективность интегрированной химиотерапии с ингибиторами тирозинкиназы рецептора EGFR у пациентов с немелкоклеточным раком легкого и активирующей мутацией гена EGFR

### Reviews

163 Golubev A.G., Semiglazova T.Y., Klyuge V.A., Kasparov B.S., Belyaev A.M., Anisimov V.N.  
Three pandemics at once: noninfectious (cancer), infectious (COVID-19), and behavioral (hypokinesia)

181 Panin S.I., Postolov M.P., Beburishvili A.G., Fedorov A.V., Bykov A.V., Kovalenko N.V., Zhavoronkova V.V.  
Results of laparoscopic and open distal gastrectomies in patients with gastric cancer. Meta-analysis of Russian and European studies

190 Panshin G.A., Sidibe N., Izmailov T.R.  
The role of modern neoadjuvant radiotherapy in the combined treatment of locally advanced rectal cancer

202 Arseniev A.I., Nefeldov A.O., Barchuk A.S., Novikov S.N., Barchuk A.A., Tarkov S.A., Kanaev S.V., Kostitsin K.A., Nefeldova A.V., Gagua K.E., Aristidov N.Y.  
Treatment algorithms for malignancies accompanied by pleural effusion

210 Beishembaev A.M., Zhordania K.I., Zhekshenbek k. Tamara  
Stromal cell ovarian tumors

217 Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Gopienko I.A.  
Second-generation androgen receptor inhibitors in therapy of non-metastatic castration resistant prostate cancer: role of safety profile and effect on quality of life

### Statistics

227 Chimitdorzhieva T.N.  
Cervical cancer in women of the Republic of Buryatia (morbidity and mortality compared in subjects of the Siberian Federal District and in Russia as a whole)

### Original research

A. Clinical research

233 Kaprin A.D., Vasilchenko I.L., Osintsev A.M., Braginsky V.I., Rynk V.V., Gromov E.S., Kostin A.A., Prosekov A.Yu., Kotov R.M.  
Study of implants for intraoperative hyperthermia

246 Laktionov K.K., Yudin D.I., Maevskaya Yu.N., Vladimirova L.Yu., Marinov D.T., Ardzinba M.S., Abdullaev A.G., Popova I.L.  
Efficiency integrated chemotherapy with EGFR receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with non-small cell lung cancer and an activating EGFR gene mutation

<p>Кудрявцев Д.Д., Скоропад В.Ю., Гамаюнов С.В., Гулидов И.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Отдаленные результаты комбинированного лечения больных местно-распространенным раком желудка с неoadъювантной химиолучевой терапией</p>	<p>254 Kudryavtsev D.D., Skoropad V.Yu., Gamayunov S.V., Gulidov I.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Long-term results of combined treatment of patients with locally advanced gastric cancer with the inclusion of neoadjuvant chemoradiotherapy</p>
<p>Иевлева А.Г., Городнова Т.В., Алексахина С.Н., Анисимова Е.И., Гиголаева Л.П., Соколенко А.П., Загороднев К.А., Дмитриев В.Н., Берлев И.В., Криворотко П.В., Имянитов Е.Н. Детекция мутаций TP53 в плазме крови больных раком яичника и раком молочной железы</p>	<p>260 Iyevleva A.G., Gorodnova T.V., Aleksakhina S.N., Anisimova E.I., Gigolaeva L.P., Sokolenko A.P., Zagorodnev K.A., Dmitriev V.N., Berlev I.V., Krivorotko P.V., Imyanitov E.N. Detection of TP53 mutations in plasma of ovarian cancer and breast cancer patients</p>
<p>Пташников Д.А., Магомедов Ш.Ш., Татаринцев А.П., Роминский С.П. Роль пункционной биопсии в лечении патологических переломов шейных позвонков</p>	<p>268 Ptashnikov D.A., Magomedov Sh.Sh., Tatarintsev A.P., Rominskiy S.P. The role of puncture biopsy in the treatment of pathological fractures of the cervical vertebrae</p>
<p>Солодкий В.А., Паньшин Г.А., Шевченко Т.А., Измайлов Т.Р. Первый опыт применения дистанционной радиотерапии в сочетании с гипертермической электротерапией (онкотермией) при лечении пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности</p>	<p>272 Solodkiy V.A., Panshin G.A., Shevchenko T.A., Izmailov T.R. The first experience of application of remote radiotherapy in combination with hyperthermia and electrotherapy (oncothermia) in the treatment of patients with primary gliomas of the brain of a high degree of malignancy</p>
<p><b>Клинический случай</b></p>	<p><b>Clinical practice</b></p>
<p>Левченко Е.В., Слугин Е.Н., Лопушанская О.О., Левченко Н.Е., Моисеенко Ф.В., Имянитов Е.Н., Хандогин Н.В. Клинический случай использования хирургического подхода с сосудистой реконструкцией после объективного ответа на неoadъювантную терапию ингибитором тирозинкиназы EGFR</p>	<p>278 Levchenko E.V., Slugin E.N., Lopushanskaya O.O., Levchenko N.E., Moiseenko F.V., Imyanitov E.N., Khandogin N.V. Surgical approach with vascular reconstruction after an objective response to neoadjuvant therapy with an EGFR tyrosine kinase inhibitor: clinical case</p>
<p>Молодцова В.П., Ильин А.А., Казаков Н.В., Литвинов А.П., Акопов А.Л. Рецидивирующий респираторный папилломатоз с трансформацией в рак легкого и трахеи</p>	<p>282 Molodtcova V.P., Ilyin A.A., Kazakov N.V., Litvinov A.P., Akopov A.L. Recurrent respiratory papillomatosis with malignant transformation</p>
<p>Голубцов А.К., Аладин А.С. Хирургическое лечение пациента с папиллярным раком, аденомой щитовидной железы и гигантской дермоидной кистой шеи</p>	<p>287 Golubtsov A.K., Aladin A.S. Surgical treatment of a patient with papillary cancer, follicular adenoma of the thyroid gland and a giant dermoid cyst of the neck</p>
<p><b>Оригинальные статьи</b> Б. Экспериментальные исследования</p>	<p><b>Original research</b> B. Experimental research</p>
<p>Замулаева И.А., Абрамова М.Р., Матчук О.Н., Липунов Н.М., Мкртчян Л.С., Крикунова Л.И. Влияние высокомолекулярной гиалуроновой кислоты на размер популяции стволовых клеток рака молочной железы линии MCF-7</p>	<p>293 Zamulaeva I.A., Abramova M.R., Matchuk O.N., Lipunov N.M., Mkrтчyan L.S., Krikunova L.I. Influence of high-molecular hyaluronic acid on size of breast cancer stem cell population of MCF-7 line</p>
<p>Муразов Я.Г., Стуков А.Н., Нюганен А.О., Артемьева А.С. Сравнительная характеристика моделей распространенной карциномы яичника при ортотопической и внутрибрюшинной трансплантации сингенной опухоли</p>	<p>300 Murazov Ya.G., Stukov A.N., Niuganen A.O., Artemyeva A.S. Comparative characteristics of models of advanced ovarian carcinoma after orthotopic and intraperitoneal transplantation of a syngeneic tumor</p>



А.Г. Голубев<sup>1</sup>, Т.Ю. Семиглазова<sup>1,2</sup>, В.А. Ключев<sup>1</sup>, Б.С. Каспаров<sup>1</sup>,  
А.М. Беляев<sup>1</sup>, В.Н. Анисимов<sup>1</sup>

## Три пандемии сразу: неинфекционная (онкологическая), инфекционная (COVID-19), и поведенческая (гипокинезия)

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург,  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

В обзоре рассмотрены данные о способности физической активности улучшать результаты лечения и противодействовать развитию заболеваний, риск которых растет с увеличением возраста. Основное внимание уделено злокачественным опухолям и проблемам, возникающим из-за ограничений физической активности в условиях пандемии COVID-19. Ввиду важной роли, которую играет в мотивации к изменениям поведения понимание причин, по которым это может быть полезно для предотвращения не только онкологических проблем, но и осложнений COVID-19, обсуждены физиологические и молекулярные механизмы, посредством которых один и тот же фактор, физическая активность, может лучше, чем любые фармакологические средства, воспроизводить некоторые ее эффекты, противодействовать самым разным формам канцерогенеза независимо от различий в локализации и патогенезе злокачественных опухолей. На этих основаниях проведен анализ данных о количественных отношениях между онкологическими рисками, физической активностью и применением ее предполагаемых фармакологических имитаторов.

**Ключевые слова:** канцерогенез, старение, COVID-19, здравоохранение, физическая активность, гипокинезия, биопсихосоциальная реабилитация

*Нашей обязанностью во времена COVID-19 является помощь людям в осознании важности физической активности и упражнений [1].*

*Однако, «предписываемые» упражнения, мы, чтобы делать это обоснованно, должны определить почему упражнения влияют на риск рака [2].*

### Введение

Число смертей, приписываемых новой инфекционной болезни COVID-19, достигло в мире с её появления до конца 2020 г. примерно 2 млн

(рис. 1). Если ситуация в 2021 г. стабилизируется на достигнутом уровне, число смертей в год составит около 4-5 млн, если продолжится та же тенденция роста, оно может достигнуть 10 млн.

От 9 до 10 млн. человек в мире ежегодно погибают и будут погибать в неопределенно долгой перспективе от онкологических заболеваний. Число новых ежегодно диагностированных случаев злокачественных опухолей примерно в два раза больше числа смертей от рака [3]. В этом отношении COVID-19 и рак сопоставимы. Поэтому если считать пандемией одно, то также следует квалифицировать и другое, хотя история онкопандемии значительно более длительная. Разумеется, между двумя пандемиями есть и другие принципиальные различия. В частности, срок от диагноза до смерти у онкологических больных составляет несколько лет, а при COVID-19 – две-три недели. Это значит, что в случае COVID-19 меры по снижению заболеваемости и/или смертности должны дать эффект уже в год начала их осуществления, а в случае онкологических проблем – спустя несколько лет. Но значит ли это, что имеющиеся ресурсы и внимание надо переориентировать с онкологии на «ковидологию»? Допустим, в таком случае смертность от COVID-19 и обусловленная этим заболеванием нагрузка на здравоохранение действительно снизятся. Но, если это произойдет за счет последующего роста смертности и нагрузки в связи с другими заболеваниями, в том числе онкологическими [4, 5], насколько оправданы такие издержки? Существуют ли обстоятельства или меры, которые могут сказываться однонаправленно и на COVID-19, и на онкозаболеваемости? Если таковые существуют, то повышенное внимание именно к ним может не только способствовать облегчению текущего бремени от вируса SARS-CoV2, но и быть полезным в более длительной перспективе в связи с проблемами онкологическими и многими другими тоже.

Одним из важнейших условий борьбы с пандемией COVID-19 является вакцинация. Эта же мера должна как минимум способствовать нормализации

условий лечения и реабилитации онкологических больных в условиях пандемии. У разработанной в России вакцины «Спутник V» эффективность в общей популяции превышает 90% [6], и она принята к широкому внедрению в РФ и некоторых других странах. По международным рекомендациям [7], вакцинации подлежат все онкологические больные, особенно те, кто получают противоопухолевое лечение и, соответственно, находятся в группе риска по причине перерыва в лечении в случае развития COVID-19 у пациента или из-за противоэпидемиологических ограничений по социальным контактам.

Среди других обстоятельств, подсказывающих меры, способные помочь в противодействии обеим пандемиям, COVID-19 и онкологической, обращает на себя сходство между COVID-19 и самыми разными онкологическими заболеваниями в зависимостях смертности больных от возраста: во всех случаях вероятность смерти растет по экспоненте: примерно в два раза при увеличении возраста на каждые 7-8 лет [8-11]. Это не означает, что лучшим способом снижения нагрузки на здравоохранение, создаваемой как вирусом SARS-CoV-2, так и злокачественными новообразованиями, должно быть снижение продолжительности жизни. Оно означает, что риск смерти от COVID-19 можно снижать теми же способами, какие препятствуют возрастному увеличению заболеваемости и

смертности от всех причин, в том числе онкологических. Нет недостатка в предложениях использовать для этого разнообразные препараты, квалифицируемые как «геропротекторы» [12-16]. Но действие каждого из них сводится при ближайшем рассмотрении к воспроизведению лишь части физиологических реакций организма на воздействия, оптимизирующие соотношения между калорийностью питания и расходом калорий на физическую активность [9, 17]. В условиях, когда потребление пищи не лимитировано объективными обстоятельствами, на первый план в качестве фактора такой оптимизации выходит физическая активность.

Между тем, современное общество поражено еще одной бедой, которую тоже квалифицируют как пандемию – это гипокинезия [18, 19]. По расчетам, во всем мире она в 2008 г. была причиной 5-6 млн ежегодных случаев преждевременной смерти [20], в том числе, онкологических. С тех пор ситуация не улучшалась [21], а теперь еще и усугубилась тем, что меры по социальному дистанцированию и самоизоляции для сдерживания пандемии COVID-19 только способствуют пандемическому распространению гипокинезии [19, 22] и ее последствий, включая онкологические.

Физическая активность в онкологическом аспекте будет подробно рассмотрена ниже.

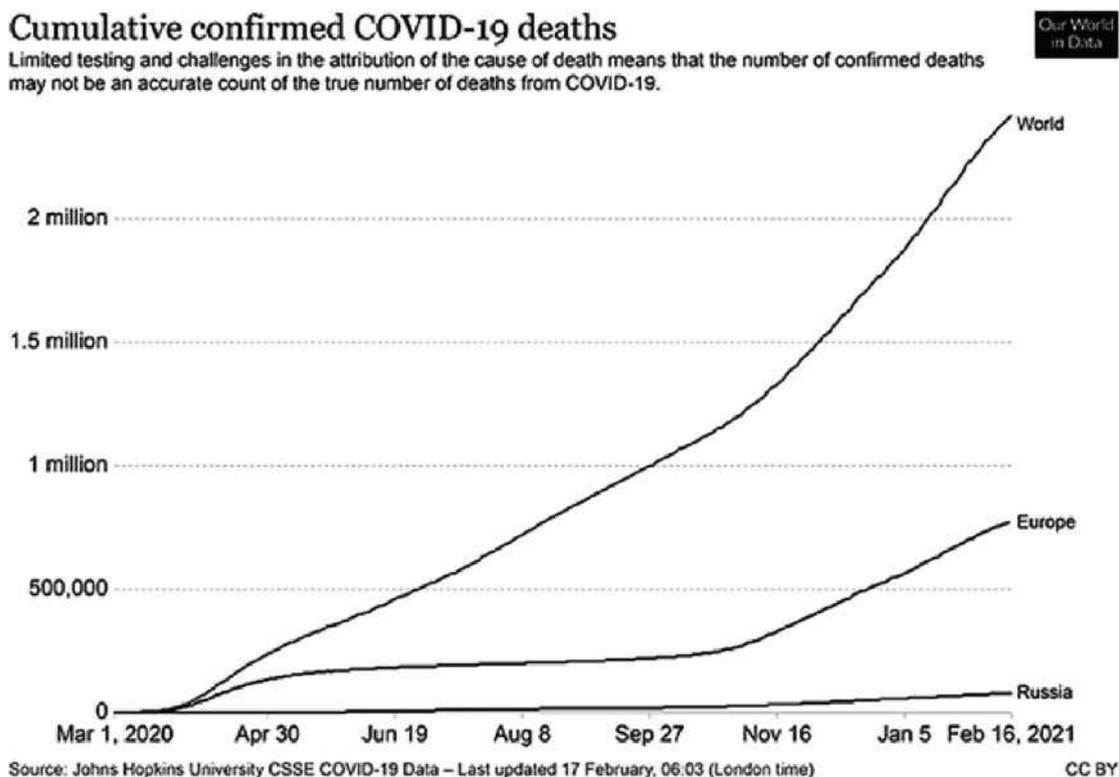


Рис. 1. Динамика смертности от COVID-19 в мире. Источник: (<https://ourworldindata.org/coronavirus-data-explorer>)

Что касается COVID-19, то о связи между максимальной способностью к аэробным нагрузкам, определенной до инфицирования вирусом SARS-CoV-2, и госпитализацией из-за COVID-19 можно судить, например, по результатам исследования [23] на пациентах, которые с начала 2016 г. по начало 2020 г. проходили тестирование на способность выдерживать физическую нагрузку, а затем с февраля по май 2020 г. проходили тест на SARS-CoV-2 (ПЦР). Физическое состояние определялось по времени до отказа выдерживать стандартную нагрузку на беговой дорожке. Из 246 пациентов, оказавшихся позитивными по SARS-CoV-2, 36% были госпитализированы. Определенная ранее способность выдерживать физические нагрузки была значительно ( $P < 0,001$ ) ниже у госпитализированных, чем у не госпитализированных. Другие данные, подтверждающие связь между физическим состоянием и вероятностью не только оказаться госпитализированным или погибнуть от COVID-19, но и быть инфицированным при контакте с SARS-CoV-2 можно найти еще в целом ряде публикаций [1, 15, 24-26].

С другой стороны, в многочисленных исследованиях установлено, что чем выше физическая активность, тем ниже риск возникновения злокачественных новообразований и выше эффективность лечения, а также успешней проходит реабилитация пациентов после лечения [27-30]. Эта тема не обойдена вниманием и в отечественной литературе [31-34].

Предложено «поставить в повестку дня необходимость сделать физические упражнения стандартом в онкологической практике» [30]. К числу препятствий на пути к этой цели относят разрыв между уровнями ее объективной обоснованности и осознания этой обоснованности практикующими онкологами [35, 36]. Как отмечалось [31] «...никакие организационные мероприятия и научные исследования не увенчаются успехом, если человек не знает

о своих личных рисках, не понимает значения внешних и внутренних канцер-угроз и не умеет их избежать».

Убедительность доводов, степень принятия их к сведению и готовность следовать основанным на них рекомендациям повышаются не только знанием статистических данных, лежащих в основе «доказательной медицины», но и общетеоретической обоснованностью и пониманием, не только врачами, но и пациентами, конкретных механизмов действия рекомендуемых мер [37]. Существенный прогресс в понимании причин, по которым одно и то же воздействие – физическая активность – может препятствовать развитию и способствовать лечению не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и самых разных злокачественных опухолей, значительно различающихся по молекулярному патогенезу, а также и неопухолевых заболеваний, включая инфекционные, в том числе COVID-19, был достигнут лишь в самое последнее время. Главной целью данного обзора является анализ этих достижений. Он послужит основой для рассмотрения количественных оценок эффективности мер по оптимизации физической активности в сравнении с другими дополнительными (адьювантными) профилактическими и терапевтическими мерами, практикуемыми в онкологии, с учетом беспрецедентных условий, сложившихся из-за пандемии COVID-19 и действий, предпринимаемых против нее.

### Биологические аспекты влияния физической активности на злокачественные новообразования

#### Физиология

##### Сывороточные факторы

Число публикаций о значении физической активности в онкологическом контексте росло с 1970-х гг. экспоненциально и в 2020 г. превысило 11 000 наименований (рис. 2).

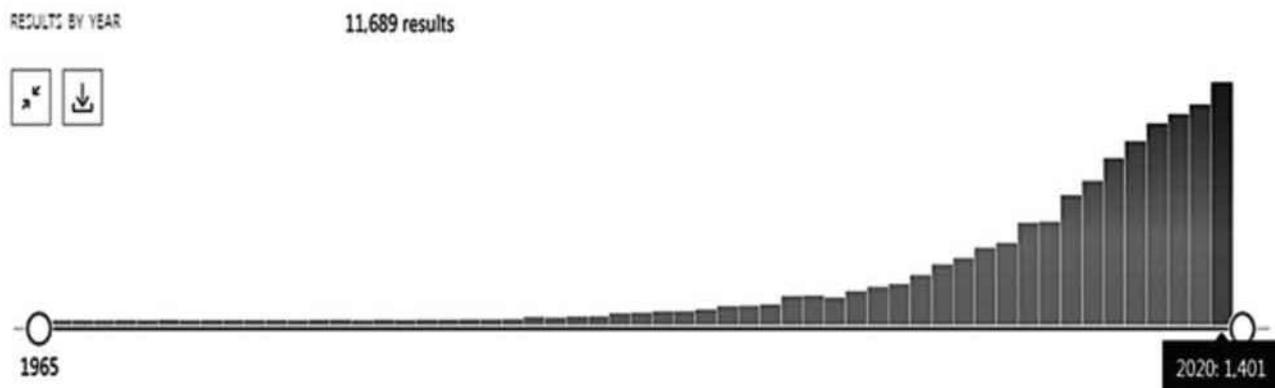


Рис. 2. Скриншот с сайта Pubmed. Запрос: ("physical activity" "cancer")

По отдельным аспектам этой тематики объем литературы стал достаточным для мета-анализа, позволяющего с использованием стандартных методик выявлять общие устойчивые тенденции в разнородных данных. Одну из таких сторон представляют эксперименты по влиянию сыворотки крови, взятой после физических нагрузок, на опухолевые клетки в культуре. Мета-анализ результатов таких исследований [38] показал, что при замене сыворотки, полученной до физических упражнений на полученную после их выполнения, пролиферация опухолевых клеток снижалась в среднем на 10% при всех различиях между донорами, режимами физических нагрузок, тест-культурами клеток, что допускает возможность её значительно более сильного снижения в отдельных случаях. Практически все исследования, взятые в анализ, были выполнены на клетках карцином молочной железы и простаты при меньшей представленности карциномы легких. Отдельно можно отметить недавнюю публикацию [39], в которой представлены результаты использования электростимуляции основных групп мышц для воспроизведения эффектов силовых нагрузок у физически ослабленных пациентов с карциномами простаты или ободочной кишки на поздних стадиях. Сыворотки крови больных после электростимуляции усиливали апоптоз и подавляли пролиферацию в культурах клеток таких карцином. Сделан вывод о прямых антиканцерогенных эффектах работающих скелетных мышц.

Разумеется, не были обойдены вниманием возможные факторы, накапливающиеся в сыворотке после упражнений, и механизмы их влияния на опухолевые клетки. Среди таких факторов отмечены продуцируемые мышцами по время нагрузки интерлейкины 6 и 8, остеоонектин, онкостатин М, фактор некроза опухолей. Все они известны способностью подавлять опухолевый рост в экспериментах с их очищенными препаратами. Кроме того, они могут оказывать системное действие на организм, способствующее его противоопухолевым функциям, включая реализуемые иммунной системой.

Благоприятные иммунологические последствия физических упражнений рассмотрены в многочисленных обзорах, например [40-45]. Ведущим фактором считается мобилизация иммунокомпетентных клеток в системную циркуляцию, что повышает вероятность их взаимодействия с мишенями. К тому же некоторые миокины могут стимулировать цитотоксические Т-лимфоциты и естественные киллеры (NK-клетки).

На основании проведенного анализа авторы [38] считают резонным полагать, что послед-

ствия регулярных упражнений, по несколько раз в неделю, могут оказывать кумулятивное действие на опухолевый рост *in vivo*, причем для его подавления важны периодические сильные нагрузки, а не эквивалентные по затратам энергии редкие экстремальные нагрузки до полного изнеможения и не обыденная, равномерно распределенная по времени, физическая активность.

Резонно полагать, что количество продуктов, секретлируемых мышцами под нагрузкой и способных благоприятно действовать на иммунитет и/или подавлять опухолевый рост, зависит от мышечной массы. Упражнения приводят к ее увеличению и препятствуют снижению, наблюдаемому при старении и у онкологических больных. Известно, что доля мышц в общей массе тела и физическая сила, очевидно зависящая от мышечной массы, коррелируют со снижением риска онкологических проблем [46, 47]. Здесь существенную роль могут играть еще несколько обстоятельств, кроме отмеченных выше.

#### *Метаболические факторы*

Мышцы вносят основной вклад в общую чувствительность организма к инсулину, благодаря которой поддерживается толерантность к глюкозе. Избыток глюкозы в крови, возникающий при поступлении углеводов с пищей, удаляется усиленным действием инсулина упаковкой молекул глюкозы в гликоген. Важнейшим депо гликогена являются мышцы. Хотя его содержание в мышцах меньше, чем в печени, общая мышечная масса значительно больше. В мышцах гликоген расходуется для их включения в работу, которая далее переходит на обеспечение жирными кислотами. В неработающих мышцах емкость для новых запасов гликогена снижена. Избыток глюкозы в крови стимулирует секрецию инсулина, что приводит к стимуляции пролиферативной активности клеток, а значит и опухолевого роста. Кроме того, инсулин стимулирует запасание жирных кислот в форме триглицеридов в жировой ткани. Доступность жирных кислот для синтеза триглицеридов повышается при снижении физической активности. Усиление циркуляции липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ЛПОНП) между жировой тканью и печенью, а также сниженное потребление мышцами жирных кислот, высвобождаемых из ЛПОНП, сопровождаются гиперлипидемией.

Жировая ткань является источником секреторных факторов, адипокинов. Их основная роль состоит в регуляции баланса между поступлением пищи, ее усвоением, запасанием и расходом, а основными мишенями являются, соответственно, печень, сама жировая ткань, поджелудочная железа, кишечник, гипоталами-

ческие центры регуляции этих органов и все те же мышцы [48]. В частности, секретируемый макрофагами жировой ткани фактор некроза опухолей вызывает снижение мышечной массы вплоть до саркопении, которая развивается и при старении, и у опухолевых больных. В эволюционном и эмбриологическом плане жировая и лимфоидная ткани имеют общее происхождение и, соответственно, много общего в системах внутриклеточной и паракринной сигнализации. При росте жировой ткани усиление совокупного действия адипокинов на иммунную систему выражается в сдвиге баланса между клеточными и гуморальными иммунными реакциями ко вторым, что сопровождается повышенной готовностью к развитию воспалительных процессов и ослабленной противовирусной и противоопухолевой защитой, которая обеспечивается клеточным иммунитетом.

На сочетание нарушенной толерантности к глюкозе с гиперинсулинемией, гиперлипидемией и сниженным клеточным иммунитетом как на фактор повышенного риска опухолевых заболеваний впервые (начало 1980-х) обратил внимание руководитель лаборатории эндокринологии НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова В.М. Дильман в предложенной им концепции «канкрофилии» [49]. Эта концепция, которая включает в себя понятие о «метаболической иммунодепрессии», во многом пересекается с получившими много позже широкое распространение представлениями о «метаболическом синдроме», к числу признаков которого относят еще и гипертензию и генерализованное вялотекущее воспаление. Этот синдром рассматривается как существенный фактор риска онкологических заболеваний [50] и тяжелого течения COVID-19 [51].

#### *Гипергликемия*

Происходящее при уменьшении физической активности снижение толерантности к глюкозе и, соответственно, при всех возможных колебаниях ее уровня в крови, повышение суммарного уровня экспозиции клеток глюкозе может влиять на канцерогенез несколькими путями [52]. По одной из гипотез, повышенная доступность глюкозы для обновляемых клеточных популяций в организме является фактором отбора носителей случайно возникающих мутаций на злокачественность, которая характеризуется, среди прочего, эффектом Варбурга, то есть усилением гликолиза даже в аэробных условиях, благодаря чему глюкоза метаболизируется через пируват не до воды и углекислого газа в цикле Кребса, а до промежуточных продуктов гликолиза, которые могут использоваться для пролиферации. Кроме того, химические свойства глюкозы та-

ковы, что в линейной карбонильной форме она может присоединяться к атомам азота в аминоклассификации, имеющих у белков и нуклеиновых кислот. Продукты этого процесса, известного как гликирование, после серии внутримолекулярных перегруппировок остаются необратимо связанными с макромолекулами. Возникающие таким путем повреждения ДНК при репликации могут трансформироваться в мутации. Еще более активен в этом отношении побочный продукт гликолиза метилглиоксаль. Из-за его цитотоксичности он одно время рассматривался даже как возможное противоопухолевое средство [53].

Известны корреляции между повышенным риском опухолевых заболеваний и такими показателями сниженной толерантности к глюкозе, как уровень глюкозы в крови натощак, площадь под гликемической кривой после стандартной глюкозной нагрузки, содержание модифицированного глюкозой (гликированного) гемоглобина в крови. После публикации обзора [52] на эту тему появилась работа, в которой связь между уровнем гликированного гемоглобина и риском опухолей 16 локализаций была проверена по записям в британском банке данных Biobank [54]. После внесения поправок на известные факторы риска, такие как гиперлипидемия, метаболический синдром и т.д., связь между гликированным гемоглобином как таковым и риском диагноза опухоли сохранилась только для карциномы поджелудочной железы. Авторы пришли к выводу, что во всех других случаях глюкоза как таковая на риск опухолевого роста не влияет. Но это не отменяет ключевую роль глюкозы и ее избыточных химических свойств в развитии всех тех факторов риска, на которые были сделаны поправки в этом анализе.

В первую очередь, глюкоза в крови может влиять на клетки, прямо контактирующие с ней, а это клетки эндотелия кровеносных сосудов. Неблагоприятные эффекты химических свойств глюкозы в эндотелии проявляются нарушениями целостности слоя эндотелиальных клеток и снижением их способности отвечать увеличением секреции оксида азота на усиление линейного кровотока и тем самым вызывать расширение сосудов, ингибировать агрегацию тромбоцитов и свертывание крови, подавлять адгезию лейкоцитов к стенкам сосудов [55, 56]. Известны корреляции между свертываемостью крови и риском метастазирования. Кроме того, нарушения регуляции локального кровотока могут способствовать опухолевому росту, влияя на прорастание сосудов в опухоли и их кровоснабжение. Очевидно, что таким образом гипергликемия в любых ситуациях, включая развивающиеся в результате гипокинезии, нарушает газообмен в легких, обмен электролитов в почках, снабжение

любых клеток необходимыми веществами и регуляторными факторами. По одной из гипотез, причина снижения клеточного иммунитета при гипокинезии состоит в недостаточном «энергообеспечении» иммунокомпетентных клеток, а иммунный надзор известен обременительностью для энергетики организма [2].

Модифицируя гликированием белки внеклеточного матрикса, глюкоза может нарушать взаимодействие клеток с внеклеточными компонентами, в том числе в так называемых «нишах стволовых клеток». Показано, что уровень гликирования внеклеточных белков, определяемых по аутофлуоресценции кожи человека, отрицательно коррелирует с привычными уровнями физической активности обследованных [57].

*Энергетический баланс*

Как видно, физическая активность может снижать риск онкологических проблем столь многими путями, что возникает вопрос, как получается, что все эти пути оказываются в рассматриваемом контексте однонаправленными?

Такое совпадение перестает выглядеть случайным, если принять во внимание, что баланс в распределении ресурсов любых живых систем – от отдельных клеток до многоклеточных организмов – между самовоспроизведением, частным патологическим проявлением которого является опухолевый рост, и самообслуживанием, обеспечивающим достаточно длительное существование для накопления ресурсов, необходимых для нормального самовоспроизведения, лежит в основе существования любых форм жизни. Одноклеточные предки многоклеточных существовали лишь постольку, поскольку их постоянная гибель компенсировалась размножением, в которое вкладывались все доступные ресурсы. При недостатке ресурсов активировались молекулярные механизмы переключения использования ресурсов с немедленного вложения в пролиферацию на механизмы защиты от внешних и внутренних источников повреждения, что позволяло им сохраняться достаточно долго для накопления ресурсов, нужных для размножения, или для того, чтобы найти такие ресурсы.

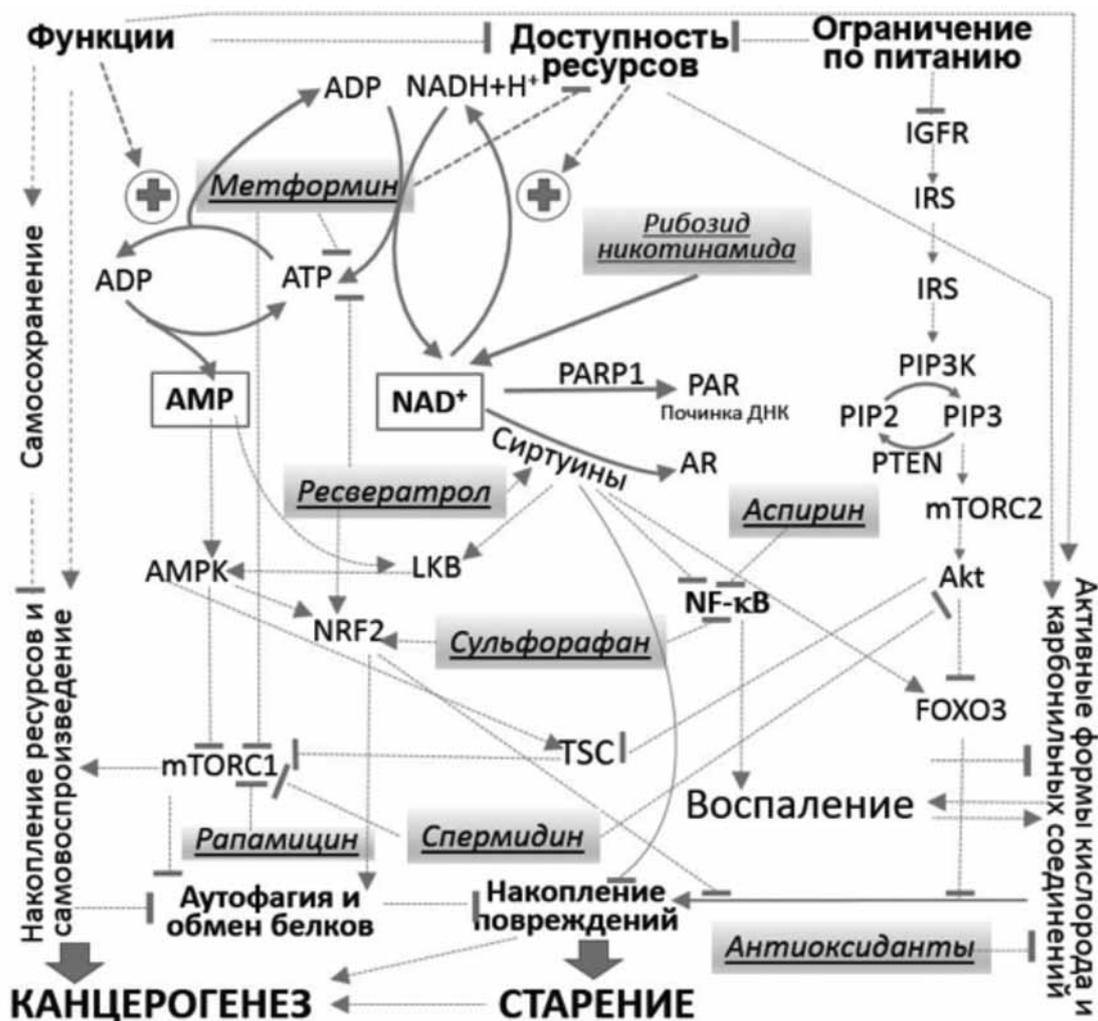


Рис. 3. Молекулярные пути контроля распределения ресурсов между накоплением и самовоспроизведением с одной стороны и противодействием старению и канцерогенезу с другой в зависимости от соотношения между поступлением ресурсов и их расходом на самосохранение, включая необходимую для него физическую активность

Эти внутриклеточные молекулярные механизмы унаследованы многоклеточными, и именно на их основе возникли гормональные и метаболические способы регуляции взаимоотношений между органами и тканями, которые опять же организованы в соответствии со все той же логикой, только ресурсы надо распределять не между органеллами клеток, но еще и между органами и тканями организма. Повышение двигательной активности исходно происходило при снижении доступности ресурсов, которое приводило к необходимости в их поисках и добыче, или при иных неблагоприятных условиях, которых надо было избегать. К числу таких условий можно отнести связанные с опасностью инфекции и необходимостью активации иммунной защиты, которая, как отмечалась, является ресурсоемкой функцией. В таких случаях на обеспечение физической активности и/или иммунной защиты переключались ресурсы организма, которые в более благоприятных условиях использовались бы на рост и размножение. *Эти же базовые биологические механизмы срабатывают, когда усиление двигательной активности приводит к подавлению пролиферативных процессов в опухолях и к активации противоопухолевой защиты.*

### Молекулярная биология

Выяснение молекулярных механизмов, определяющих баланс в распределении ресурсов организма между ростом, самосохранением и самообслуживанием вообще и опухолевым ростом и противоопухолевой защитой, в частности, в зависимости от доступности пищевых ресурсов и расходом энергии на физическую активность, сделало популярной идею о том, что фармакологические средства, действующие на эти же механизмы и таким образом имитирующие физиологические воздействия на такой баланс, могут быть полезными в профилактике и лечении связанных с возрастом заболеваний, в том числе онкологических. Поскольку исходно при этом имелось в виду увеличение продолжительности жизни, такие средства называют геропротекторами [13, 14, 58]. Практически все они обладают антиканцерогенной активностью (см. ниже). Ее изучение создало возможность увязать антиканцерогенные эффекты физической активности с конкретными межмолекулярными взаимодействиями. Они показаны на рис. 3, заимствованном из обзора предложений использовать геропротекторы еще и для снижения риска COVID-19 и его осложнений [9].

В естественных условиях поиски и извлечение ресурсов из среды требуют усилий, связан-

ных с затратой ресурсов, и система отношений, показанная на рис. 3, настроена в эволюции соответственно этому обстоятельству, но не той противоестественной ситуации, когда доступность пищевых ресурсов повышена неадекватно затратам энергии на их получение, как у людей на не требующей физических усилий высокооплачиваемой работе или у мышей в виварии на лабораторном корме *ad libitum*. На таких ображениях основаны попытки улучшить состояние здоровья людей периодической имитацией «палеолитического» образа жизни, причем эта мера дала положительные результаты у женщин с опухолями молочной железы [59].

«Палеолитический» образ жизни в сравнении с офисным связан с ограниченной доступностью пищи и повышенной физической активностью. Фармакологическими имитаторами ограничения пищевых ресурсов считают метформин, ресвератрол и рапамицин, а имитаторами физической активности – метформин и ресвератрол, а также AICAR (5-аминоимидазол-4-карбоксамидрибонуклеотид) – синтетический аналог промежуточного метаболита образования инозинмонофосфата [60-63]. AICAR секретируется работающими мышцами и действует на AMPK (рис. 3) так же, как AMP. Следует подчеркнуть, что все эти препараты обладают антиканцерогенной активностью.

Интегральными внутриклеточными сигналами о дефиците ресурсов для существования и размножения являются повышенные уровни  $NAD^+$  и AMP (рис. 3). Уровень  $NAD^+$  повышается, когда его восстановление в  $NADH + H^+$  ограничено дефицитом окисляемых энергетических субстратов, в частности, глюкозы и ее метаболитов. Уровень AMP повышается, когда выполнение функций, требующих энергии, получаемой в результате гидролиза АТФ до АДФ и фосфата, усиливается настолько, что митохондрии оказываются неспособными восполнять АТФ окислительным фосфорилированием АДФ в АТФ. В таких случаях по две молекулы АДФ подвергаются трансфосфорилированию с образованием АТФ и AMP.

Внутриклеточные межмолекулярные взаимодействия, на которые влияют представленные на рис. 3 препараты, начинаются с того, что повышение  $NAD^+$  при снижении доступности энергетических субстратов снимает ограничения с превращения  $NAD^+$  в АДФ-рибозу ферментами, которые переносят на нее ацетильные группы с белков, в том числе гистонов и транскрипционных факторов. Такие ацетилтрансферазы получили по историческим причинам название sirtuins (сиртуины). В конечном счете повышение  $NAD^+$  приводит посредством сиртуинов к такому сочетанию изменений активности генов,

что среди активированных оказываются участвующие в защите макромолекул от повреждений, в том числе тех, что в ДНК могут приводить к онкогенным мутациям, и в их исправлении, а среди подавленных – участвующие в росте и накоплении ресурсов для размножения, включая опухолевый рост.

В число мишеней сиртуинов, важных в контексте канцерогенеза, входит транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B. Деацетилирование NF- $\kappa$ B сиртуинами приводит к подавлению его эффектов.

К NF- $\kappa$ B сходятся сигналы, активирующие неспецифическую иммунную защиту, начиная с секреции белков острой фазы и с воспаления. Воспаление включает в себя генерацию цитотоксических активных форм кислорода (АФК) лейкоцитами. Поскольку АФК являются еще одним фактором активации NF- $\kappa$ B, в этой системе отношений образуется положительная обратная связь, которая может делать всю ситуацию хронической. Ингибировать NF- $\kappa$ B может ацетилсалициловая кислота (аспирин). Систематический прием аспирина по каким-либо показаниям снижает риск опухолей нескольких локализаций [64, 65].

Способностью активировать сиртуины обладает ресвератрол. К тому же ресвератрол, будучи антиоксидантом, как и все полифенолы, принимает АФК на себя, а продукты его окисления усиливают экспрессию генов, участвующих в антиоксидантной защите. Описаны антиканцерогенные эффекты ресвератрола, куркумина, кверцетина и других полифенолов [66-68].

Способность продуктов окисления ресвератрола активировать антиоксидантную защиту опосредована транскрипционным фактором NRF2. NRF2 является прямой мишенью действия сульфорафана, производного изотиоцианатов, которыми богаты крестоцветные, особенно брюссельская капуста. Известны антиканцерогенные эффекты изотиоцианатов [69].

Прямой мишенью ресвератрола оказалась еще и F-субъединица АТФ-синтазы в митохондриях. Ресвератрол ингибирует превращение ADP в АТФ в окислительном фосфорилировании и тем самым способствует образованию АМР трансфосфорилированием ADP, даже если энергетических субстратов для окислительного фосфорилирования достаточно. Таким образом, ресвератрол воспроизводит сигнал о недостатке ресурсов, передаваемый не только через NAD<sup>+</sup>, но и через АМР, усиливая не только действие сиртуинов, но и еще одного сенсора недостаточности энергетических ресурсов, каковым является АМР-активируемая протеинкиназа (АМПК) (рис. 3).

Среди мишеней АМПК надо отметить все тот же NRF2, фосфорилирование которого приводит к его активации, а значит и к усилению

антиоксидантной защиты. Другие последствия активации АМПК включают ингибирование белка mTOR, а значит и анаболических процессов, нужных для роста, в том числе опухолевого (см. ниже).

Активацией АМПК сопровождается также и действие антидиабетических бигуанидов, в том числе метформина. Как и ресвератрол, метформин влияет на АМПК не прямо, а повышая уровень АМР своим действием на митохондрии. Но мишенью метформина является не АТФ-синтаза, а комплекс I дыхательной цепи. Антиканцерогенные эффекты метформина хорошо известны [70, 71].

Протеинкиназа mTOR стимулирует рост и самовоспроизведение и, тем самым, отвлекает ресурсы от самообслуживания и самосохранения. Ее ингибирование АМПК-зависимым фосфорилированием приводит к усилению аутофагии и катаболических процессов и ослаблению анаболических и пролиферативных процессов, что и может опосредовать антиканцерогенные эффекты ресвератрола и метформина. Антиканцерогенным действием обладает и прямой ингибитор mTOR рапамицин [72].

mTOR входит в состав двух разных белковых комплексов. Активация mTOR в составе комплекса mTORC1, локализованного на лизосомальной мембране, приводит к подавлению катаболических процессов с участием аутофагии и к стимуляции анаболических процессов. Комплекс mTORC2 непосредственно в регуляции аутофагии не участвует. Через него передается на mTORC1 сигнал о наличии стимулов к пролиферации, генерируемый активированными рецепторами инсулина и инсулиноподобных факторов роста (ИФР). Центральную роль в интеграции и координации сигналов, поступающих к mTORC1 от инсулина и факторов роста, занимает белковый комплекс TSC (Tuberous Sclerosis Complex). Мутации в генах двух из нескольких белков этого комплекса приводят к редкому наследственному заболеванию – туберозный склероз, для которого характерны многочисленные доброкачественные опухоли практически во всех тканях организма.

Действие инсулина и/или ИФР на рецептор приводит к тому, что белок-субстрат рецептора инсулина (Insulin Receptor Substrate, IRS) активирует фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназу (PIP3K), а образующийся в результате этого фосфатидилинозитолтрифосфат (PIP3) активирует mTOR в составе mTORC2, а также фосфоинозитид-зависимую протеинкиназу PDK1, которая активирует протеинкиназу Akt.

Akt активирует mTORC2 фосфорилированием, а тот со своей стороны, когда на него действует PIP3, активирует киназу Akt. Таким

образом, между активностями mTORC2 и Akt возникает при действии инсулина и/или ИФР на их рецепторы положительная обратная связь. Другой путь активации Akt проходит от рецепторов эпидермального фактора роста через белки *ras* (продукты протоонкогенов *ras*). И он в силу описанных взаимодействий тоже приводит к активации mTORC2. В общем, при сравнении mTORC1 и mTORC2 получается, что первый стимулирует рост клеток, а второй – пролиферацию. Эти взаимосвязанные функции усилены в опухолевых клетках.

Ингибировать Akt способен полиамин спермидин. Имеются сообщения об антиканцерогенном действии продуктов, обогащенных спермидином [73]. Возможность использовать самые разные ингибиторы сигнального пути PIP3-Akt-mTOR в качестве противораковых средств является предметом интенсивных исследований [74, 75].

Активация этого сигнального пути при усилении секреции инсулина происходит, когда повышение уровня глюкозы в крови после приема пищи сигнализирует о появлении ресурсов для накопления. Таким образом, к внутриклеточной системе регуляции распределения энергетических ресурсов в зависимости от уровней NAD<sup>+</sup> и AMP у многоклеточных добавлена система регуляции этого распределения по органам и тканям гормонами. При обилии пищи перераспределение ресурсов организма с самообслуживания и самосохранения на рост и пролиферацию затрагивают не только разные внутриклеточные процессы, но и разные ткани и органы, причем, по-разному, в зависимости от ситуации. При необходимости усилить деятельность по самосохранению и/или самообслуживанию, чтобы пережить дефицит пищевых ресурсов, достаточных для самовоспроизведения, гормональная система смещает баланс внутренних ресурсов на эту деятельность за счет самовоспроизведения.

На уровне организма действие фармакологических имитаторов эффектов физической активности и/или ограничения питания по калориям может существенно отличаться от действия того, что они должны имитировать. Физиологические воздействия сказываются на разных органах дифференцированно соответственно эндокринной регуляции соответствующих реакций, тогда как избирательность эффектов, производимых «имитаторами», определяется их биодоступностью для разных органов и другими аспектами фармакокинетики.

Например, метформин при введении животным проникает в количествах, достаточных для оказания какого-либо действия, только в клетки желудочно-кишечного тракта и печени, где стимулирует образование и секре-

цию гормонального фактора GDF-15 (Growth Differentiation Factor-15) [76, 77]. Последствия такого действия метформина на весь организм складываются из разных эффектов GDF-15 в разных тканях и органах, включая гипоталамус. В число этих последствий входит снижение аппетита и, соответственно, уменьшение поступления пищевых ресурсов в организм. Однако на мышцах все вместе это сказывается так, что метформин ограничивает способность физических нагрузок увеличивать мышечную массу и вызывать другие благоприятные эффекты [13, 78, 79]. То же самое относится к рапамицину: условием для поддержания и, тем более, увеличения мышечной массы и реализации полезных эффектов ФА является активность mTOR [80-82], тогда как рапамицин и аналоги снижают ее.

Имитаторы не могут действовать лучше того, что они всего лишь имитируют.

#### **Количественные соотношения между риском онкологических проблем, физической активностью и действием ее фармакологических имитаторов**

##### *Профилактика злокачественных новообразований*

У мышей, снабженных «беличьим колесом» в клетке, увеличение произвольной двигательной активности сопровождается снижением частоты опухолей на 20-30% [83], что по меньшей мере не уступает эффектам метформина, рапамицина и полифенолов.

Для обсуждения соотношений между физической активностью (ФА) человека и риском медицинских проблем, в том числе онкологических, и эффективности их решения надо прежде всего определиться с подходами к количественной оценке ФА. Для такой оценки предложен [84] показатель «метаболические эквиваленты задания» (*metabolic equivalents of task, MET*), определяемый как количество энергии, расходуемой в расчете на 1 кг массы тела за единицу времени относительно стандартной величины, за которую принят расход в полном покое в сидячем положении (примерно 3,5 мл потребляемого кислорода на 1 кг веса тела в минуту, что приблизительно соответствует 1 ккал на 1 кг веса тела в час). Количество ФА определяют в MET-часах. Для этого выясняют путем опросов время, отводимое респондентами на разные виды деятельности, например, сидячую работу (письмо, работа на компьютере – около 1,5 MET), легкую ходьбу (3 MET), уборку квартиры (3,5), аэробику (6), бег трусцой (9), плавание (8-11) и т.д. Существуют подробные таблицы для вычисления MET и доступные

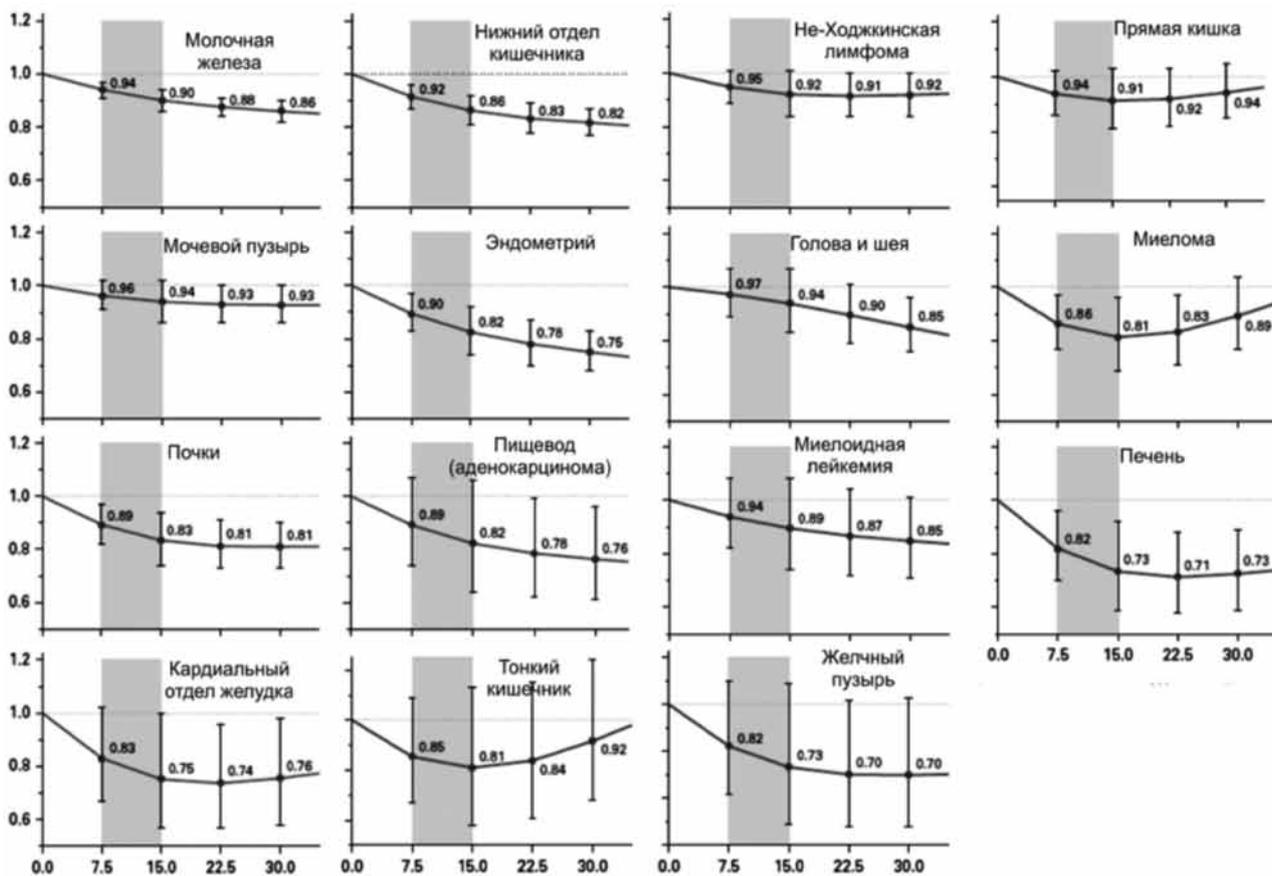


Рис. 4. Риск развития опухолей разных локализаций/типов в зависимости от уровней физической активности в свободное время. По оси X всюду оценки ФА (MET-часы в неделю). По оси Y всюду соотношения рисков. «Усами» обозначены доверительные интервалы. Дополнительные подробности можно найти в источнике

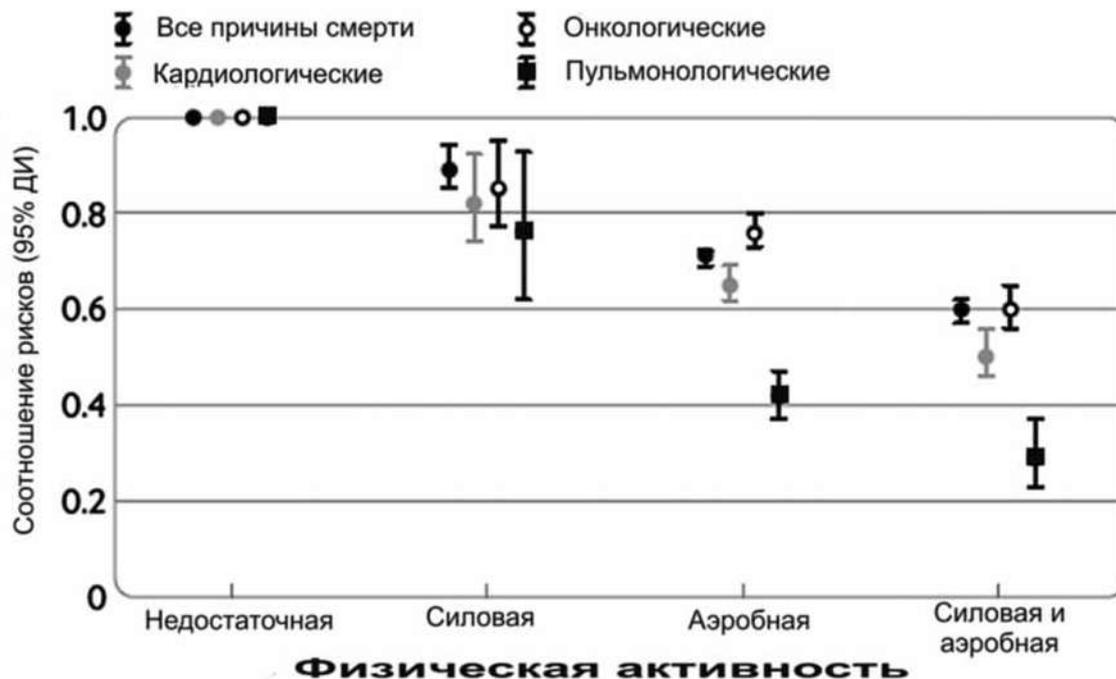


Рис. 5. Связи между следованием принятым в США рекомендациям по физической активности и уровнями риска смерти от нескольких причин. Модифицировано из [92]

онлайн калькуляторы MET. При этом надо учитывать, что сидячий образ жизни, независимо от деятельности при нем, сам по себе является фактором риска медицинских проблем, в том числе онкологических [29].

В популяционных исследованиях сравнивают заболеваемость или другие показатели в группах, где MET-часы или MET-минуты в день, неделю или месяц выше или ниже рекомендуемых уровней, или всю популяцию разбивают на интервалы по MET-часам и проводят регрессионный анализ. Уровни физической подготовки можно сравнивать по MET-часам, набираемым до отказа при выполнении стандартных упражнений.

На вершину огромного числа публикаций о связях между ФА и канцерогенезом можно поместить статью, опубликованную в конце 2019 г. [85]. В ней проанализированы данные, полученные в проспективных исследованиях на 9 когортах, и определены соотношения рисков 15 видов рака для разных уровней ФА по MET-часам в неделю – от 7,5-15, обозначенных в рекомендациях ВОЗ, до 30. Всего под наблюдением было около 750 000 человек (53% – женщины) в возрасте от 32 до 90 лет, отслеженных в течение около 10 лет. За это время опухоли были выявлены примерно в 50 000 случаев. Результаты проведенного анализа обобщены на рис. 4. ФА снижает в разной степени риск опухолей практически всех локализаций. Поправки на индекс массы тела сводят на нет такие корреляции для рака эндометрия и не влияют на все остальные. В анализ не включены меланома и рак простаты. Из других публикаций следует, что ФА повышает риск меланомы и, по меньшей мере, не снижает или слабо, но все же повышает, в зависимости от форм ФА и других обстоятельств, риск рака простаты [86]. Но следует отметить, что физические нагрузки улучшают результаты лечения уже диагностированного рака простаты [87].

В целом, снижение риска онкологических проблем происходит на всем диапазоне повышения ФА. Возможно, что по мере выявления связей между специфическими факторами риска тех или иных опухолей и физической активностью, рекомендации по ФА следует дифференцировать. Но в отсутствие таких оснований ответ на вопрос, существует ли уровень ФА, который превышать не следует, будет отрицательным. Хоть что-то полезней, чем ничего, и чем больше, тем лучше. Повышение риска рака простаты не преобладает над снижением суммарного риска всех других опухолей. Подозрения, что физическая активность может достигать уровней, отрицательно сказывающихся на иммунитете, оказались необоснованными [88]. Разумеется, можно дойти и до того,

что будет нанесен суммарный вред здоровью. Но в реальной жизни это едва ли достижимо. Вероятности смерти от разных причин, в том числе онкологических, у элитных спортсменов в любом возрасте ниже, чем в общей популяции [89, 90], хотя кумулятивная вероятность смерти в конечном счете все равно достигает единицы у всех. По результатам еще одного мета-анализа литературных данных, оптимальный уровень ФА для профилактики рака соответствует 40 MET-часам в неделю (риск снижается до 0,9 относительно уровня ФА 12,5, принятого за референтный), далее риск начинает слабо повышаться, но не достигает соответствующего референтному уровню даже при ФА около 100 [91]. Для сравнения: относительный риск сердечно-сосудистых заболеваний при ФА 40 снижается до 0,75, и далее снижение продолжается. Результаты проспективного исследования в США [92], вовлекшего 480 тыс. лиц в возрасте старше 18 лет, которые отслеживались в течение, в среднем, 8,75 лет, представлены на рис. 5. За срок наблюдения были зарегистрированы почти 60 тыс. случаев смерти, из которых 13,5 тыс. пришлось на сердечно-сосудистые и 14,4 тыс. – на онкологические заболевания.

Рис. 5 подтверждает еще и вывод относительно предпочтительности аэробных или силовых упражнений, состоящий в том, что предпочтительней всего сочетать их [93].

Если теперь сравнить ФА с двумя ее имитаторами, относительно которых уже есть количественные оценки, полученные для человеческих популяций, то обнаруживается следующее.

У диабетиков, принимающих метформин, риск возникновения любых опухолей снижен до 0,85 относительно не принимающих. Заметим, что данные по отдельным локализациям противоречивы, а основания для выводов об общей популяции пока еще недостаточны, равно как и для рекомендаций принимать метформин в отсутствие диабета [70].

Более обоснованы и сопряжены с меньшими противопоказаниями рекомендации принимать в профилактических целях для предотвращения сердечно-сосудистых проблем низкие дозы аспирина, который квалифицируется некоторыми энтузиастами как имитатор ограничения калорийности питания [63]. В плане сопоставления ФА с аспирином важно отметить противовоспалительное действие ФА при том, что аспирин относят к числу нестероидных противовоспалительных средств, и его противораковые эффекты связывают в первую очередь с этой его активностью. Мета-анализ публикаций о риске онкологических проблем в зависимости от приема аспирина дает примерно такие же, как для метформина, количественные оценки: риск снижается

примерно на 10% по всем локализациям, а для новообразований желудочно-кишечного тракта – на 15-25% [65]. В проспективном исследовании когорты численностью около 140 тыс. человек в возрасте не менее 65 лет, достигнутом к началу исследования или до его окончания (через 8 лет), аспирин не оказывал влияния на риск первичного диагноза рака нескольких локализаций, а смертность снижал только при злокачественных новообразованиях молочной железы и мочевого пузыря [64].

#### *Лечение и реабилитация*

Положительные лечебные результаты можно получать, если дополнять специфическую противоопухолевую терапию адъювантными препаратами, эффекты которых воспроизводят, хотя бы отчасти (см. выше), изменения в организме, происходящие при повышении физических нагрузок и/или ограничении калорийности питания. Такие доклинические исследования и клинические испытания проведены в НМИЦ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова.

На моделях перевиваемых опухолей молочной железы впервые был оценен эффект совместного применения метформина и/или мелатонина с доксорубицином, паклитакселом и торемифеном [94]. Полученные данные послужили обоснованием для проспективных рандомизированных клинических исследований, в которых в зависимости от биологического подтипа было изучено влияние мелатонина и метформина в комбинации с предоперационной лекарственной терапией (гормонотерапией торемифеном при эстроген-рецептор-позитивных опухолях или антрациклин- и таксансодержащей химиотерапией) на частоту объективных ответов, степень патоморфологического ответа и уровень пролиферативной активности опухоли [71, 95, 96]. В 2015-2017 гг. Были проведены два таких исследования с участием 122 больных с местно-распространенным РМЖ:

– «Влияние мелатонина и метформина на эффективность неoadъювантной антрациклин- и таксансодержащей химиотерапии больных РМЖ» (n=60). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02506777.

– «Влияние мелатонина и метформина на эффективность неoadъювантной гормонотерапии торемифеном больных эстроген-рецептор-позитивным РМЖ (ЭР+ РМЖ)» (n=62). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02506790.

Добавление метформина (850 мг два раза в день) к неoadъювантной гормонотерапии торемифеном (120 мг в день) на протяжении 4 мес. снижает пролиферативную активность опухоли (суррогатного маркера улучшения показателей выживаемости больных местно-распростра-

ненным люминальным РМЖ). Использование метформина в сочетании с неoadъювантной гормонотерапией торемифеном оказывает статистически достоверное влияние на динамику индекса Ki-67 (снижение Ki-67 наблюдалось в 4,2 раза чаще при сравнении с гормонотерапией торемифеном (95% ДИ, 1,04-17,1, p=0,043). Выявлена значимая корреляция между динамикой снижения индекса Ki-67 в опухоли и индексом массы тела выше нормы (p=0,015).

Исследования влияния собственно ФА на лечение и реабилитацию онкологических пациентов гораздо более многочисленны [97, 98] и сходятся на том, что при наличии онкологического диагноза повышение ФА уменьшает побочные эффекты радио- и химиотерапии и улучшает психическое состояние и общее качество жизни. То же относится к реабилитационному периоду.

Таких данных и публикаций накопилось уже столько, что остается только удивляться различиям во внимании к физической активности в кардиологии и в практической онкологии, где оно отстает не только от реальности, но и от уже имеющихся рекомендаций [36, 98]. Одной из причин здесь может быть то, что действие физической активности на состояние сердечно-сосудистой системы представляется вполне понятным и, соответственно, мотивация выше и у врачей, и у пациентов.

Цель настоящего обзора общебиологических, физиологических и молекулярных аспектов влияния ФА на канцерогенез состояла, в частности, именно в том, чтобы восполнить эту составляющую мотивации интереса к ФА в онкологии.

Создание стимулов к повышению подвижности и избеганию сидячего образа жизни и выяснение факторов, способствующих гипокинезии – от воспитания и условий жизни до наследственности – это особая проблема общественного здравоохранения, которой уже посвящено немало исследований. Особенно острой она оказалась в связи с COVID-19 на пересечении с онкологической проблематикой [35, 99]. Некоторые значимые для практики выводы из числа опубликованных будут приведены ниже.

В исследованиях по этому вопросу за точку отсчета обычно принимают рекомендации, выработанные около 10 лет назад Американской коллегией спортивной медицины (American College of Sports Medicine) и Австралийской ассоциацией за науку об упражнениях и спорте (Australian Association for Exercise and Sports Science) [100]. Результаты стремления дифференцировать эти рекомендации в соответствии с типом злокачественного новообразования, его стадией, этапом лечения и/или реабилитации, полом, возрастом, другими характеристиками обобщены Австралийской ассоциацией в статье

[101]. Статья содержит несколько многостраничных таблиц с рекомендациями, публикация которых в открытом доступе делает излишним их воспроизведение здесь в полном объеме. Анализ ситуации с учетом, в частности, и австралийского опыта привел к заключению, что осложнения от назначенных упражнений возникают не более чем в 5% случаев, причем они не представляют угрозы для жизни [100, 102]. Но с другой стороны, достоверные положительные эффекты относятся только к улучшению качества жизни пациентов, а выводы о снижении смертности у больных (не онкологической смертности в общей популяции!) статистически надежны пока еще только для рака молочной железы; касательно других локализаций данные пока недостаточны [103]. Но следует подчеркнуть, что это относится к смертности среди пациентов с уже установленным диагнозом. Смертность в связи с соответствующими диагнозами в общей популяции ФА снижает достоверно (см. выше).

Тем не менее, данные хотя бы об улучшении качества жизни онкологических больных, следующих рекомендациям по физическим нагрузкам и упражнениям, приводят к выводу, что «результаты ведения онкологических больных можно улучшать сразу, если все участники этого процесса будут способствовать соблюдению международных рекомендаций по физической активности больными и поощрять их к этому как можно раньше и чаще» [100]. «Как можно раньше» означает сразу после диагноза и уже в период подготовки к лечению. А ориентиры при этом те же, какие рекомендуются всем: 150 минут в неделю умеренных аэробных нагрузок, еще лучше с добавлением силовых нагрузок дважды в неделю.

Отдельным аспектом ситуации является педиатрическая онкология [104]. Рекомендациями по физической активности для нормального развития ребенка предусмотрено не менее 60 минут аэробных нагрузок средней интенсивности в день, что много больше 150 минут в неделю и в условиях онкологической клиники соблюдается далеко не всегда.

Также отмечается, что до сих пор основное внимание уделялось аэробным упражнениям. Но не менее важными и имеющими свои преимущества как в плане дозировки, так и по эффектам могут быть силовые нагрузки [105].

Для онкологических больных, тем более госпитализированных, это означает доступность условий, позволяющих следовать таким рекомендациям, то есть доступность соответствующих тренажерных средств. Кроме того, требуется мотивация. «Для получения пользы от физических упражнений, онкологическим больным в большинстве случаев недостает понимания и

уверенности относительно того, что, когда и как делать, и поэтому им требуются специфические для таких случаев консультации, советы и поддержка». Однако обычно «роль консультанта по физической активности не приписана никому и не принята никем конкретно из лечебной бригады, и поэтому игнорируется» [100]. А поскольку наилучшие результаты достигаются занятиями в группах, наличие соответствующих руководителей становится само собой разумеющимся.

И тут обозначается еще одна сторона ситуации. Такие меры требуют финансовых вложений, и возникает вопрос, насколько они оправданы по соотношению затрат и результатов. Оправданность таких мер в профилактическом плане определяется тем, что вложения при этом по большей части личные, и каждый решает за себя. В терапевтическом плане есть данные о том, что включение лечебной физкультуры в комплекс терапевтических мер при сердечно-сосудистых заболеваниях оправдано сокращением времени пребывания в стационаре, но имеющихся данных пока еще недостаточно для обоснованных выводов такого рода в онкологии [106].

Одна из причин такой недостаточности состоит в том, что в программы повышения физической активности онкологических больных преимущественно включались те, кто придерживался физически активного образа жизни и прежде, что маскировало конечный эффект [101].

### Заключение

Физические нагрузки входят «по умолчанию» в то, что издавна квалифицируется как «лечебная физкультура», которая, в свою очередь, является частью комплекса лечебных и реабилитационных мер, включающих психологическую поддержку и диету. При этом акценты могут расставляться по-разному. Психологическая поддержка может предусматривать или не предусматривать в приоритетном порядке усиление мотивации к преодолению физических ограничений, возникающих вследствие болезни и/или ее лечения, и к переходу на возможно более физически активный образ жизни, который сам по себе улучшает психологическое состояние. Комплексы лечебной физкультуры разрабатываются, в первую очередь, для преодоления специфических физических ограничений, зависящих от локализации опухоли и проведенной хирургической операции. С одной стороны, даже самые узконаправленные упражнения повышают физическую активность. С другой, общефизическая подготовка способствует выполнению специфических упражнений правильным образом и в нужном объеме. Но как видно, ее польза далеко не ограничена только такими эффектами.

Эти вопросы являются традиционным предметом особого интереса в НМИЦ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова (<https://www.niioncologii.ru/departments/rehab-methods/physical-training>). В частности, в мета-анализе [32] клинических исследований, представленных в базах данных PEDro, PubMed, E-library, по применению лечебных физических факторов (ЛФФ) у больных РМЖ были учтены 748 источников (оригинальные исследования, мета-анализы и систематические обзоры), включающие сведения о 261 643 больных РМЖ. Рандомизированные клинические исследования (РКИ) оценивались по шкале PEDro, включающей 10 параметров качества выполнения РКИ: рандомизация, стратификация, оценка по конечным точкам, ослепление и др. Среди исследований, оцененных не ниже 5 баллов по шкале PEDro, преобладают посвященные изучению эффективности физических упражнений (64%). Физические упражнения больным РМЖ достоверно показаны как в неoadъювантном предоперационном периоде, так и на адъювантном этапе, включающем лучевую и лекарственную терапию. Физические нагрузки в виде ЛФК эффективны и в условиях лечебного учреждения и в домашних условиях (уровень доказательности: I, A). Групповые занятия продолжительностью 15-30 минут в больших и малых группах проводятся ежедневно или через день с дозированием нагрузки в зависимости от формы РМЖ.

Полученные результаты дают основания для выбора наиболее эффективных ЛФФ, экономически обоснованного применения аппаратуры и распределения кадров, и легли в основу разработки клинических рекомендаций по применению ЛФФ и физических упражнений в реабилитации больных РМЖ (начиная с 2019 г., раздел реабилитации входит в клинические рекомендации «Рак молочной железы» <http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/3794>).

С сентября 2017 по апрель 2020 гг. проведено клиническое исследование воздействия биопсихосоциальной реабилитации на функциональное состояние и бессобытийную выживаемость 228 больных ранним раком молочной железы (рРМЖ), получающих комплексное лечение в 2015-2019 гг. В проспективной части исследования 114 больных прошли биопсихосоциальную реабилитацию с учетом как биологических особенностей ограниченного функционирования, так и психосоциальных нарушений. Проводила работу с пациентами мультидисциплинарная команда специалистов. На основании данных и выводов, представленных в обозначенной выше публикации [32], был разработан комплекс лечебных физических упражнений, который проводился пациентам на всех этапах лечения:

предоперационном (предреабилитация), раннем (1 этап) и отсроченном (2 этап) послеоперационном и амбулаторном (3 этап) [33, 107].

Основными принципами назначения лечебных физических упражнений были:

- Предоперационный период: ЛФК, обучение больных РМЖ правильному диафрагмальному дыханию, приемам откашливания и смене положения тела в постели.

- Ранний (1-3 суток после операции) послеоперационный период: индивидуальные занятия, направленные на конкретные нарушения функционирования, диафрагмальное дыхание, пальчиковая гимнастика, повороты головы и шеи, общеукрепляющие физические упражнения.

- Отсроченный (4-7 суток после операции) послеоперационный период: подготовка к восстановлению общей двигательной активности и объему движений в плечевом суставе с оперированной стороны после снятия дренажной системы с ограничением на сгибание и отведение в 90°.

- Амбулаторный этап: групповые занятия ЛФК с различным спортивным инвентарем и нагрузкой на все группы мышц.

- ЛФК средней интенсивности (150 минут в неделю, 12 недель) сочеталась с коррекцией диеты.

- Психологическая реабилитация проводилась на всех этапах лечения в течение 40-60 минут 1-2 раза в неделю: когнитивно-поведенческая терапия с включением методик психобразования, реструктуризации, обучение навыкам отслеживания иррациональных установок, обучение навыкам совладания со стрессом по схеме «АВС».

В контрольную группу были подобраны ретроспективно по методике «попарного отбора» 114 больных, которые проходили физическую и психологическую реабилитацию по назначению врача. Пациенты в обеих группах были разделены на подгруппы в зависимости от наличия предоперационной химиотерапии в анамнезе. Бессобытийная выживаемость рассчитывалась за 2-х летний период наблюдения, в качестве событий рассматривались: рецидив основного заболевания, обострение, либо появление сопутствующей патологии, возникновение другого онкологического заболевания, смерть от сопутствующей патологии.

Показано, что бессобытийная выживаемость выше в группе пациентов, получавших реабилитацию в рамках биопсихосоциальной модели (ОР=0,91; 95% ДИ 0,83–0,99; p=0,0034), медиана составила 18,3 мес. В контрольной группе больных, получавших реабилитацию по назначению врача, медиана бессобытийной выживаемости составила 14,5 мес.

В условиях пандемии COVID-19 возможности поддерживать физическую активность существенно сократились, что не может не сказываться на онкологических больных, особенно тех, участие которых в групповых оздоровительных программах плохо сочетается с требованиями по самоизоляции. Такое положение дел требует особых мотивационных и организационных усилий для продолжения возможно более активного образа жизни. Рекомендации по этой части, включающие методики дистанционной работы с пациентами, рассмотрены на примере опыта австралийских онкологов [99].

Представленный обзор биологических основ и количественных оценок пользы от физических упражнений в онкологии имеет цель привлечь больше внимания к этой стороне дела в мерах по снижению нагрузки на здравоохранение и повышению качества жизни людей, включая онкологических больных, в условиях пандемии COVID-19.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Moen M.H. COVID-19 reminds us strongly of the necessity of physical activity: step on! *Brit J Sports Med.* 2020;54(20):1181-2.
2. Biro P.A., Thomas F., Ujvari B., Beckmann C. Can Energetic Capacity Help Explain Why Physical Activity Reduces Cancer Risk? *Trends Cancer.* 2020;6(10):829-37.
3. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L. A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2018;68(6):394-424.
4. Horn L., Garassino M. COVID-19 in patients with cancer: managing a pandemic within a pandemic. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18. doi: 10.1038/s41571-020-00441-5.
5. Bakouny Z., Hawley J.E., Choueiri T. K. et al. COVID-19 and cancer: Current challenges and perspectives. *Cancer Cell.* 2020;38(5):629-46.
6. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V. et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *The Lancet.* 2021. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8.
7. Garassino M.C., Vyas M., de Vries E. et al. The ESMO Call to Action on COVID-19 vaccinations and patients with cancer: Vaccinate. Monitor. Educate. *Ann Oncol.* 2021. doi: 10.1016/j.annonc.2021.01.068.
8. Голубев А.Г., Сидоренко А.В. Теория и практика старения в условиях пандемии COVID-19. *Успехи геронтологии.* 2020;33(2):397-408. [Golubev A.G., Sidorenko A.V. Theory and practice of aging during the COVID-19 pandemic. *Adv Gerontol.* 2020;10(4):303-12 (In Russ.)].
9. Golubev A.G. COVID-19: A challenge to physiology of aging. *Front Physiol.* 2020;11. doi: 10.3389/fphys.2020.584248.
10. Sasson I. Aging and COVID-19 mortality: A demographic perspective. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.10.15.20213454.
11. de Magalhaes J.P. How ageing processes influence cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(5):357-65.
12. Blagosklonny M.V. From causes of aging to death from COVID-19. *Aging.* 2020;12(11):10004-21.
13. Janssens G.E., Houtkooper R.H. Identification of longevity compounds with minimized probabilities of side effects. *Biogerontology.* 2020;21(6):709-19.
14. Moskalev A. Is anti-ageing drug discovery becoming a reality? *Expert Opin Drug Discovery.* 2020;15(2):135-8.
15. Partridge L., Fuentealba M., Kennedy B.K. The quest to slow ageing through drug discovery. *Nat Rev Drug Discovery.* 2020;19(8):513-32.
16. Zhu M., Meng P., Ling X., Zhou L. Advancements in therapeutic drugs targeting of senescence. *Therap Adv Chron Disease.* 2020;11. doi: 10.1177/2040622320964125.
17. Golubev A.G. Commentary: Is life extension today a Faustian bargain? *Front Med.* 2018;5. doi: 10.3389/fmed.2018.00073.
18. Hall G., Laddu D.R., Phillips S.A. et al. A tale of two pandemics: How will COVID-19 and global trends in physical inactivity and sedentary behavior affect one another? *Prog Cardiovasc Dis.* 2020. doi: 10.1016/j.pcad.2020.04.005.
19. Wilke J., Mohr L., Tenforde A.S. et al. A Pandemic within the pandemic? Physical activity levels have substantially decreased in countries affected by COVID-19. Preprints with the *Lancet.* 2020. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3605343>.
20. Lee I. M., Shiroma E.J., Lobelo F. et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *The Lancet.* 2012;380(9838):219-29.
21. Guthold R., Stevens G.A., Riley L. M., Bull F.C. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1.9 million participants. *The Lancet Global Health.* 2018;6(10):e1077-e86.
22. Kirwan R., McCullough D., Butler T. et al. Sarcopenia during COVID-19 lockdown restrictions: Long-term health effects of short-term muscle loss. *GeroScience.* 2020;42(6):1547-78.
23. Brawner C.A., Ehrman J.K., Bole S. et al. Maximal exercise capacity is inversely related to hospitalization secondary to coronavirus disease 2019. *Mayo Clin Proceed.* 2021; 9(1):32-9.
24. Chtourou H., Trabelsi K., H'Mida C. et al. Staying physically active during the quarantine and self-isolation period for controlling and mitigating the COVID-19 pandemic: A systematic overview of the literature. *Front Psychol.* 2020;11. doi: 10.3389/fpsyg.2020.01708.
25. de Souza F.R., Motta-Santos D., Santos Soares D. et al. Physical activity decreases the prevalence of COVID-19-associated hospitalization: Brazil EXTRA Study. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.10.14.20212704.
26. Wedig I.J., Duelge T.A., Elmer S.J. Infographic. Stay physically active during COVID-19 with exercise as medicine. *Brit J Sports Med.* 2020. doi: 10.1136/bjsports-2020-103282.
27. Brown J.C., Winters-Stone K., Lee A., Schmitz K.H. Cancer, physical activity, and exercise. *Comprehen Physiol.* 2012;2(4):2775-809.
28. Cormie P., Zopf E.M., Zhang X., Schmitz K.H. The impact of exercise on cancer mortality, recurrence, and treatment-related adverse effects. *Epidemiol Rev.* 2017;39(1):71-92.

29. Patel A.V., Friedenreich C.M., Moore S.C. et al. American College of Sports Medicine roundtable report on physical activity, sedentary behavior, and cancer prevention and control. *Med Sci Sports Exercise*. 2019;51(11). doi: 10.1249/MSS.0000000000002117.
30. Schmitz K.H., Stout N.L., Maitin-Shepard M. et al. Moving through cancer: Setting the agenda to make exercise standard in oncology practice. *Cancer*. 2020. doi: 10.1002/cncr.33245.
31. Быков А., Шапошников А., Маляренко Т., Маляренко Ю. Эффективность безлекарственных методов в профилактике рака, лечении и реабилитации онкологических больных. *Медицинский вестник Юга России*. 2014;(1):5-14. [Bykov A.T., Shaposhnikov A.V., Malyarenko T.N., Malyarenko Yu.E. The efficacy of non-medicamental methods in cancer prevention, treatment, and rehabilitation of oncologic patients. *Meditsynskiy Vestnik Yuga Rossii*. 2014;(1):5-14 (in Russ.)].
32. Каспаров Б.С., Семиглазова Т.Ю., Ковлен Д.В. и др. Наукометрический анализ доказательных исследований физических факторов реабилитации больных раком молочной железы. *Злокачественные опухоли*. 2018;8(3s1):50-5 [Kasparov B.S., Semiglazova T.Yu., Kovlen D.V. et al. Scientometric analysis of evidence-based studies of the physical factors of rehabilitation of mammary cancer patients. *Zlokachesvennyye Opukholi*. 2018;8(3s1):50-5 (in Russ.)].
33. Ключе В., Семиглазова Т., Криворотко П. и др. Биопсихосоциальный подход в реабилитации больных операбельным раком молочной железы. *Медицинский совет*. 2020;(9):196-204. [Kluge V.A., Semiglazova T.Yu., Krivorotko P.V. et al. Biopsychosocial approach in the rehabilitation of patients with operable breast cancer. *Meditsynskiy Sovet*. 2020;(9):196-204 (in Russ.)].
34. Семиглазова Т., Ключе В., Каспаров Б. И др. Международная модель реабилитации онкологических больных. *Медицинский совет*. 2018;(10):108-16. [Semiglazova T.Yu., Klyuge V.A., Kasparov B.S. et al. International rehabilitation model for oncological patients. *Meditsynskiy Sovet*. 2018;(10):108-116. (in Russ.)].
35. Alderman G., Semple S., Cesnik R., Toohey K. Health care professionals' knowledge and attitudes toward physical activity in cancer patients: A systematic review. *Semin Oncol Nursing*. 2020;36(5). doi: 10.1016/j.soncn.2020.151070.
36. Hardcastle S.J., Kane R., Chivers P. et al. Knowledge, attitudes, and practice of oncologists and oncology health care providers in promoting physical activity to cancer survivors: an international survey. *Support Care Cancer*. 2018;26(11):3711-9.
37. Sharp P., Spence J.C., Böttorff J.L. et al. One small step for man, one giant leap for men's health: a meta-analysis of behaviour change interventions to increase men's physical activity. *Brit J Sports Med*. 2020;54(20):1208-16.
38. Orange S.T., Jordan A.R., Saxton J.M. The serological responses to acute exercise in humans reduce cancer cell growth in vitro: A systematic review and meta-analysis. *Physiol Rep*. 2020;8(22). doi: 10.14814/phy2.14635.
39. Schwappacher R., Schink K., Sologub S. et al. Physical activity and advanced cancer: evidence of exercise-sensitive genes regulating prostate cancer cell proliferation and apoptosis. *J Physiol*. 2020. doi: 10.1113/jp279150.
40. Assi M., Dufresne S., Rébillard A. Exercise shapes redox signaling in cancer. *Redox Biol*. 2020. doi: 10.1016/j.redox.2020.101439.
41. Bay M.L., Pedersen B.K. Muscle-organ crosstalk: Focus on immunometabolism. *Front Physiol*. 2020. doi: 10.3389/fphys.2020.567881.
42. Damiot A., Pinto A.J., Turner J.E., Gualano B. Immunological implications of physical inactivity among older adults during the COVID-19 pandemic. *Gerontology*. 2020;66(5):431-8.
43. Hojman P., Gehl J., Christensen J.F., Pedersen B.K. Molecular mechanisms linking exercise to cancer prevention and treatment. *Cell Metab*. 2018;27(1):10-21.
44. Koelwyn G.J., Zhuang X., Tammela T. et al. Exercise and immunometabolic regulation in cancer. *Nat Metab*. 2020;2(9):849-57.
45. Ruiz-Casado A., Martín-Ruiz A., Pérez L.M. et al. Exercise and the hallmarks of cancer. *Trends Cancer*. 2017;3(6):423-41.
46. Caan B.J., Cespedes Feliciano E.M., Kroenke C.H. The importance of body composition in explaining the overweight paradox in cancer—counterpoint. *Cancer Res*. 2018;78(8):1906-12.
47. Ruiz J.R., Sui X., Lobelo F. et al. Muscular strength and adiposity as predictors of adulthood cancer mortality in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(5):1468-76.
48. Priest C., Tontonoz P. Inter-organ cross-talk in metabolic syndrome. *Nat Metab*. 2019;1(12):1177-88.
49. Dilman V.M., Revskoy S.Y., Golubev A.G. Neuroendocrine-ontogenetic mechanism of aging: toward an integrated theory of aging. *Int Review Neurobiol*. 1986;28:89-156.
50. Esposito K., Chiodini P., Colao A. et al. Metabolic syndrome and risk of cancer. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2012;35(11):2402-11.
51. Marhl M., Grubelnik V., Magdič M., Markovič R. Diabetes and metabolic syndrome as risk factors for COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clin Res Rev*. 2020. doi: 10.1016/j.dsx.2020.05.013.
52. Golubev A.G., Anisimov V.N. Aging and cancer: Is glucose a mediator between them? *Oncotarget*. 2019;10(63). doi: 10.18632/oncotarget.27344.
53. Lee N., Spears M.E., Carlisle A.E., Kim D. Endogenous toxic metabolites and implications in cancer therapy. *Oncogene*. 2020;39(35):5709-20.
54. Rentsch C.T., Farmer R.E., Eastwood S.V. et al. Risk of 16 cancers across the full glycemic spectrum: a population-based cohort study using the UK Biobank. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1). doi: 10.1136/bmj-drc-2020-001600.
55. Hulme K.D., Yan L., Marshall R.J. et al. High glucose levels increase influenza-associated damage to the pulmonary epithelial-endothelial barrier. *eLife*. 2020;9:e56907. doi: 10.7554/eLife.56907.
56. Triggle C.R., Ding H., Marei I. et al. Why the endothelium? The endothelium as a target to reduce diabetes-associated vascular disease. *Can J Physiol Pharmacol*. 2020;98(7):415-30.
57. Corine van de Zande S., de Vries J.K., van den Akker-Scheek I. et al. A physically active lifestyle is related to a lower level of skin autofluorescence in a large population with chronic-disease (LifeLines cohort). *J Sport Health Sci*. 2020. doi: 10.1016/j.jshs.2020.09.007.
58. Zajda A., Huttunen K.M., Sikora J. et al. Is metformin a geroprotector? A peek into the current clinical and experimental data. *Mech Ageing Develop*. 2020;191. doi: 10.1016/j.mad.2020.111350.

59. Klement R.J., Koebrunner P.S., Krage K. et al. Short-term effects of a Paleolithic lifestyle intervention in breast cancer patients undergoing radiotherapy: a pilot and feasibility study. *Med Oncol.* 2020;38(1). doi: 10.1007/s12032-020-01443-0.
60. Martel J., Chang S.-H., Wu C.-Y. et al. Recent advances in the field of caloric restriction mimetics and anti-aging molecules. *Ageing Res Rev.* 2021;66. doi: 10.1016/j.arr.2020.101240.
61. Muise E.S., Guan H.-P., Liu J. et al. Pharmacological AMPK activation induces transcriptional responses congruent to exercise in skeletal and cardiac muscle, adipose tissues and liver. *PLOS ONE.* 2019;14(2). doi: 10.1371/journal.pone.0211568.
62. Guerrieri D., Moon H.Y., van Praag H. Exercise in a Pill: The latest on exercise-mimetics. *Brain Plast.* 2017;2(2):153-69.
63. Madeo F., Carmona-Gutierrez D., Hofer S.J., Kroemer G. Caloric restriction mimetics against age-associated disease: Targets, mechanisms, and therapeutic potential. *Cell. Metab.* 2019;29(3):592-610.
64. Loomans-Kropp H.A., Pinsky P., Umar A. Evaluation of aspirin use with cancer incidence and survival among older adults in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *JAMA Network Open.* 2021;4(1). doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.32072.
65. Qiao Y., Yang T., Gan Y. et al. Associations between aspirin use and the risk of cancers: a meta-analysis of observational studies. *BMC Cancer.* 2018;18(1). doi: 10.1186/s12885-018-4156-5.
66. Bian Y., Wei J., Zhao C., Li G. Natural polyphenols targeting senescence: A novel prevention and therapy strategy for cancer. *Int J Mol Sci.* 2020;21(2):684. doi: 10.3390/ijms21020684.
67. Pavan A.R., Silva G.D.B de., Jornada D.H. et al. Unraveling the anticancer effect of curcumin and resveratrol. *nutrients.* 2016;8(11):628. doi:10.3390/nu8110628.
68. Панченко А., Тындык М., Федорос Е. и др. Сравнительный анализ экспериментальных данных о влиянии различных полифенолов на продолжительность жизни и старение. *Усп. геронтол.* 2019;32(3):325-30 [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;9(4):396-401 (In Russ.)].
69. Bayat Mokhtari R., Baluch N., Homayouni T.S. et al. The role of Sulforaphane in cancer chemoprevention and health benefits: a mini-review. *J Cell Commun Signal.* 2018;12(1):91-101.
70. Gandini S., Puntoni M., Heckman-Stoddard B.M. et al. Metformin and cancer risk and mortality: A systematic review and meta-analysis taking into account biases and confounders. *Cancer Prevent Res.* 2014;7(9):867-85.
71. Анисимов В.Н., Попович И.Г., Егормин П.А. и др. Перспективы применения антидиабетических бигуанидов для профилактики и лечения рака: результаты доклинических испытаний. *Вопр онкол.* 2016;62(2):234-44 [Anisimov V.N., Popovich I.G., Egormin P.A. et al. Prospects of use of antidiabetic biguanides for cancer prevention and treatment: Results of preclinical studies. *Voprosy Onkologii* 2016;62(2):234-44 (in Russ.)].
72. Anisimov V.N., Zabezhinski M.A., Popovich I.G. et al. Rapamycin increases lifespan and inhibits spontaneous tumorigenesis in inbred female mice. *Cell Cycle.* 2011;10(24):4230-6.
73. Pietrocola F., Castoldi F., Kepp O. et al. Spermidine reduces cancer-related mortality in humans. *Autophagy.* 2019;15(2):362-5.
74. Li X., Dai D., Chen B. et al. Efficacy of PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors for the treatment of advanced solid cancers: A literature-based meta-analysis of 46 randomised control trials. *PLOS ONE.* 2018;13(2). doi: 10.1371/journal.pone.0192464.
75. Mirza-Aghazadeh-Attari M., Ekrami E.M., Aghdas S.A.M. et al. Targeting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway by polyphenols: Implication for cancer therapy. *Life Sciences.* 2020;255. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117481.
76. Coll A.P., Chen M., Taskar P. et al. GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy balance. *Nature.* 2020;578(7795):444-8.
77. Day E.A., Ford R.J., Smith B.K. et al. Metformin-induced increases in GDF15 are important for suppressing appetite and promoting weight loss. *Nat Metab.* 2019;1(12):1202-8.
78. Konopka A.R., Laurin J.L., Schoenberg H.M. et al. Metformin inhibits mitochondrial adaptations to aerobic exercise training in older adults. *Aging Cell.* 2019;18(1). doi: 10.1111/ace1.12880.
79. Miller B.F., Thyfault J.P. Exercise-pharmacology interactions: metformin, statins, and healthspan. *Physiology.* 2020;35(5):338-47.
80. Chen K., Zheng Y., Wei J.-A. et al. Exercise training improves motor skill learning via selective activation of mTOR. *Sci Adv.* 2019;5(7). doi: 10.1126/sciadv.aaw1888.
81. Lloyd B.A., Hake H.S., Ishiwata T. et al. Exercise increases mTOR signaling in brain regions involved in cognition and emotional behavior. *Behav Brain Res.* 2017;323:56-67.
82. Watson K., Baar K. mTOR and the health benefits of exercise. *Semin Cell Develop Biol.* 2014;36:130-9.
83. Eschke R.-C.K.-R., Lampit A., Schenk A. et al. Impact of physical exercise on growth and progression of cancer in rodents - A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2019;9. doi: 10.3389/fonc.2019.00035.
84. Ainsworth B.E., Haskell W.L., Leon A.S. et al. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exercise.* 1993;25(1):71-80.
85. Matthews C.E., Moore S.C., Arem H. et al. Amount and intensity of leisure-time physical activity and lower cancer risk. *J Clin Oncol.* 2020;38(7):686-97.
86. Moore S.C., Lee I.-M., Weiderpass E. et al. Association of leisure-time physical activity with risk of 26 types of cancer in 1.44 million adults. *JAMA Intern Med.* 2016;176(6):816-25.
87. Zdravkovic A., Hasenoehrl T., Crevenna R. Resistance exercise in prostate cancer patients: A short review. *Curr Phys Med Rehabil Rep.* 2021. doi: 10.1007/s40141-021-00307-6.
88. Campbell J.P., Turner J.E. Debunking the myth of exercise-induced immune suppression: Redefining the impact of exercise on immunological health across the lifespan. *Front Immunol.* 2018;9. doi: 10.3389/fimmu.2018.00648.
89. Garatachea N., Santos-Lozano A., Sanchis-Gomar F. et al. Elite athletes live longer than the general population: A meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(9):1195-200.
90. Lemez S., Baker J. Do elite athletes live longer? A systematic review of mortality and longevity in elite athletes. *Sports Med Open.* 2015;1(1). doi: 10.1186/s40798-015-0024-x.

91. Blond K., Brinkløv C.F., Ried-Larsen M. et al. Association of high amounts of physical activity with mortality risk: a systematic review and meta-analysis. *Brit J Sports Med.* 2020;54(20):1195-201.
92. Zhao M., Veeranki S.P., Magnussen C.G., Xi B. Recommended physical activity and all cause and cause specific mortality in US adults: prospective cohort study. *BMJ.* 2020;370:m2031. doi: 10.1136/bmj.m2031.
93. Stamatakis E., Lee I.-M., Bennie J. et al. Does strength-promoting exercise confer unique health benefits? A pooled analysis of data on 11 population cohorts with all-cause, cancer, and cardiovascular mortality endpoints. *Am J Epidemiol.* 2017;187(5):1102-12.
94. Осипов М.А., Семиглазова Т.Ю., Попович И.Г. и др. Влияние метформина, мелатонина и их комбинаций с паклитакселом на рост перевиваемой HER2-положительной опухоли молочной железы у самок мышей FBV/N. *Вопр онкол.* 2017;63(4):650-4 [Osipov M.A., Semiglazova T.Yu., Popovich I.G. et al. Effect of metformin, melatonin and their combinations with paclitaxel on the growth of transplantable HER2-positive breast tumor in female FVB/N mice. *Voprosy Onkologii* 2017;63(4):650-4 (in Russ.)].
95. Осипов М.А., Семиглазова Т.Ю., Криворотко П.В. и др. Метформин в лечении рака молочной железы. Злокачественные опухоли. 2017;7(2):76-82 [Osipov M.A., Semiglazova T.U., Krivorotko P.V. et al. Metformin in breast cancer treatment. *Zlokachestvennyye Opukholi* 2017;(2):76-82 (In Russ.)].
96. Semiglazova T., Osipov M., Krivorotko P. et al. Neoadjuvant endocrine therapy in combination with melatonin and metformin in locally advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2019;30:v99-v100. doi: 10.1093/annonc/mdz241.002.
97. Stout N.L., Baima J., Swisher A.K. et al. A systematic review of exercise systematic reviews in the cancer literature (2005-2017). *PM & R : J Injury Funct Rehabil.* 2017;9(9s2):S347-84. doi: 10.1016/j.pmrj.2017.07.074.
98. Stout N.L., Santa Mina D., Lyons K.D. et al. A systematic review of rehabilitation and exercise recommendations in oncology guidelines. *CA: A Cancer J for Clinicians.* 2020. doi: 10.3322/caac.21639.
99. Newton R.U., Hart N.H., Clay T. Keeping patients with cancer exercising in the age of COVID-19. *JCO Oncol Practice.* 2020;16(10):656-64.
100. Spence R.R., Sandler C.X., Newton R.U. et al. Physical activity and exercise guidelines for people with cancer: Why are they needed, who should use them, and when? *Semin Oncol Nursing.* 2020;36(5). doi: 10.1016/j.soncn.2020.151075.
101. Hayes S.C., Newton R.U., Spence R.R., Galvão D.A. The Exercise and Sports Science Australia position statement: Exercise medicine in cancer management. *J Sci Med Sport.* 2019;22(11):1175-99.
102. Henriksson A., Johansson B., Radu C. et al. Is it safe to exercise during oncological treatment? A study of adverse events during endurance and resistance training – data from the Phys-Can study. *Acta Oncol.* 2021;60(1):96-105.
103. Clark E., Maguire H., Cannon P., Leung E.Y.L. The effects of physical activity, fast-mimicking diet and psychological interventions on cancer survival: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Therap Med.* 2021;57. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102654.
104. Caru M., Curnier D., Levesque A. et al. Children's physical activity behavior following a supervised physical activity program in pediatric oncology. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020;146(11):3037-48.
105. Champ C.E., Yancy W.S., Jr. Exercise and patients with cancer—Is it time to get heavier with the dose? *JAMA Oncol.* 2020;6(2):301.
106. Dennett A.M., Sarkies M., Shields N. et al. Multidisciplinary, exercise-based oncology rehabilitation programs improve patient outcomes but their effects on health-care service-level outcomes remain uncertain: a systematic review. *J Physiotherap.* 2020. doi: 10.1016/j.jphys.2020.12.008.
107. Kluge V., Semiglazova T., Krivorotko P. et al. Abstract PS9-62: Biopsychosocial approach in the rehabilitation of patients with early breast cancer. *Cancer Res.* 2021;81(4 Suppl):PS9-62-PS9. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS20-PS9-62.

Поступила в редакцию 03.03.2021 г.

*A.G. Golubev<sup>1</sup>, T.Y. Semiglazova<sup>1,2</sup>, V.A. Klyuge<sup>1</sup>,  
B.S. Kasparov<sup>1</sup>, A.M. Belyaev<sup>1</sup>, V.N. Anisimov<sup>1</sup>*

**Three pandemics at once: noninfectious (cancer), infectious (COVID-19), and behavioral (hypokinesia)**

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medical Center of Oncology,  
<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

The narrative review addresses the evidence that physical activity can improve the results of prevention and treatment and of the conditions that feature increased risks of their development with aging. The main attention is paid to cancer and problems arising because of physical activity limitations associated with COVID-19 pandemic. To promote physical activity, which is known to reduce the risks of COVID-19 complications and of cancer, it is important to help patients and physicians in understanding the reasons why physical activity can be beneficial, more than the pharmacological means thought to reproduce some of its effects, in cancer prevention and treatment upon all differences between the locations of tumors and the pathways of carcinogenesis. Therefore, the physiological and molecular mechanisms behind the usefulness of physical activity in oncology are discussed. Based on this discussion, data on quantitative relationships between oncological risks, physical activity, and the use of its alleged pharmacological mimetics are addressed.

Key words: narrative review, cancer, aging, COVID-19, public health, physical activity, hypokinesia, biopsychosocial rehabilitation

*С.И. Панин<sup>1</sup>, М.П. Постолов<sup>1,2</sup>, А.Г. Бебуришвили<sup>1</sup>, А.В. Федоров<sup>3</sup>, А.В. Быков<sup>1</sup>,  
Н.В. Коваленко<sup>1,2</sup>, В.В. Жаворонкова<sup>1,2</sup>*

## **Результаты лапароскопических и лапаротомных субтотальных дистальных резекций при раке желудка. Мета-анализ российских и европейских исследований**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Волгоградский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России, г. Волгоград,

<sup>2</sup>ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», г. Волгоград,

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва

**Цель работы:** сравнить результаты лапароскопических и лапаротомных субтотальных дистальных резекций желудка при раке по данным российских и европейских исследований. **Материалы и методы:** поиск первоисточников осуществлен в электронной библиотеке (eLibrary), the Cochrane Library и PubMed. Изучены литературные ссылки, оглавления профильных журналов и протоколы еще незавершенных исследований. Статистические расчеты (разница средних — РС, отношения шансов — ОШ, 95% доверительный интервал — 95% ДИ) и построения графиков мета-анализа выполнено в программе RevMan 5.4. Полученные результаты: в ходе систематического обзора отобраны десять первоисточников (4 работы из РФ и 6 из других европейских стран). Лапароскопические и лапаротомные резекции желудка не различаются по количеству удаляемых лимфоузлов (РС= -1,31, 95% ДИ от -3,51 до 0,89, p=0,24). При этом лапароскопические операции сопровождаются меньшей интраоперационной кровопотерей (РС= -163, 95% ДИ от -268 до -57, p=0,002), а лапаротомные — менее продолжительны (РС= -38, 95% ДИ от -71 до -17, p=0,004). Период стационарного лечения короче после лапароскопических резекций (РС= -4,1, 95% ДИ от -8,02 до -0,14, p=0,04). Различия по летальности статистически не значимы (ОШ=0,83, 95% ДИ от 0,45 до 1,54, p=0,55), но существенно ниже после лапароскопических операций (2,3%, 12/516), чем после лапаротомных (3,4%, 92/2702), также, как и частота осложнений — 31,8% (153/481) и 35,7% (935/2658) соответственно (ОШ=1,05, 95% ДИ от 0,84 до 1,37, p=0,67). Общая пятилетняя выживаемость после лапароскопических операций варьирует от 48,1% до 63,6%, после лапаротомных — от 43,4% до 55,7%. Однако, разрозненная и неполная информа-

ция об отдаленных результатах не позволила провести на этом этапе формальный мета-анализ по сравнительной выживаемости. Высокий уровень исполнения технически сложных оперативных приемов позволил значительно снизить различия по длительности между открытыми и лапароскопическими вмешательствами (РС= -27, 95% ДИ от -77 до 22, p=0,28) и продолжительность стационарного лечения после миниинвазивных операций (РС= -8,97, 95% ДИ от -13,48 до -4,47, p<0,0001) в подгруппе отечественных исследований. **Заключение:** непосредственные результаты лапароскопических субтотальных дистальных резекций желудка в отечественных и европейских исследованиях не различаются по объему лимфодиссекции, количеству осложнений и послеоперационной летальности. Достоверно оценивать продолжительность жизни больных затруднительно из-за отсутствия достаточной информации на этом этапе, что требует продолжения дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** рак желудка, дистальная резекция, лапароскопические операции

### **Введение**

Большинство мировых исследований по лапароскопическим операциям при раке желудка проведено в странах Азии. Однако, популяционная неоднородность пациентов, особенности течения, диагностики и лечения рака желудка в различных странах указывают на то, что экстраполировать результаты азиатских исследований на европейское население следует с осторожностью [1].

### **Цель работы**

Сравнить результаты лапароскопических и лапаротомных субтотальных дистальных резекций желудка при раке по данным российских и европейских исследований.

## Материалы и методы

Два соавтора публикуемого мета-анализа, независимо друг от друга, осуществляли поиск первоисточников (1991-2020 гг.) в электронной библиотеке (elibrary), the Cochrane Library и PubMed. Ключевые слова для поиска были: “рак желудка”, “лапароскопическая резекция желудка”, “gastric cancer”, “laparoscopic gastrectomy”. Также были изучены оглавления профильных журналов. Для систематического обзора и мета-анализа отбирали исследования, выполненные в РФ и других европейских странах, в которых были представлены результаты сравнения открытых и лапароскопических субтотальных дистальных резекций желудка (СДРЖ) при раке (или была дана исчерпывающая информация об отдельных подгруппах пациентов, перенесших эти операции) и которые были опубликованы на русском и английском языках. Если исследовательскими группами было издано несколько научных работ, то в мета-анализ включали данные из самых информативных публикаций.

Для обеспечения требуемой полноты поиска и определения так называемой «серой» литературы, были также проанализированы литературные ссылки в отобранных при первичном электронном поиске публикациях и изучены протоколы еще не опубликованных исследований на сайте www.clinicaltrials.gov. Кроме того, отдельные неопубликованные сведения были получены в результате дополнительных личных контактов с руководителями отечественных клиник.

На основании критериев исключения, на этапе анализа доказательной базы, были исключены публикации, излагающие результаты проксимальных резекций желудка и только «тотальных» гастрэктомий, исследования, в кото-

рых не было полных данных о двух группах сравнения, а также работы с указанием о проведении неoadьювантной химиотерапии.

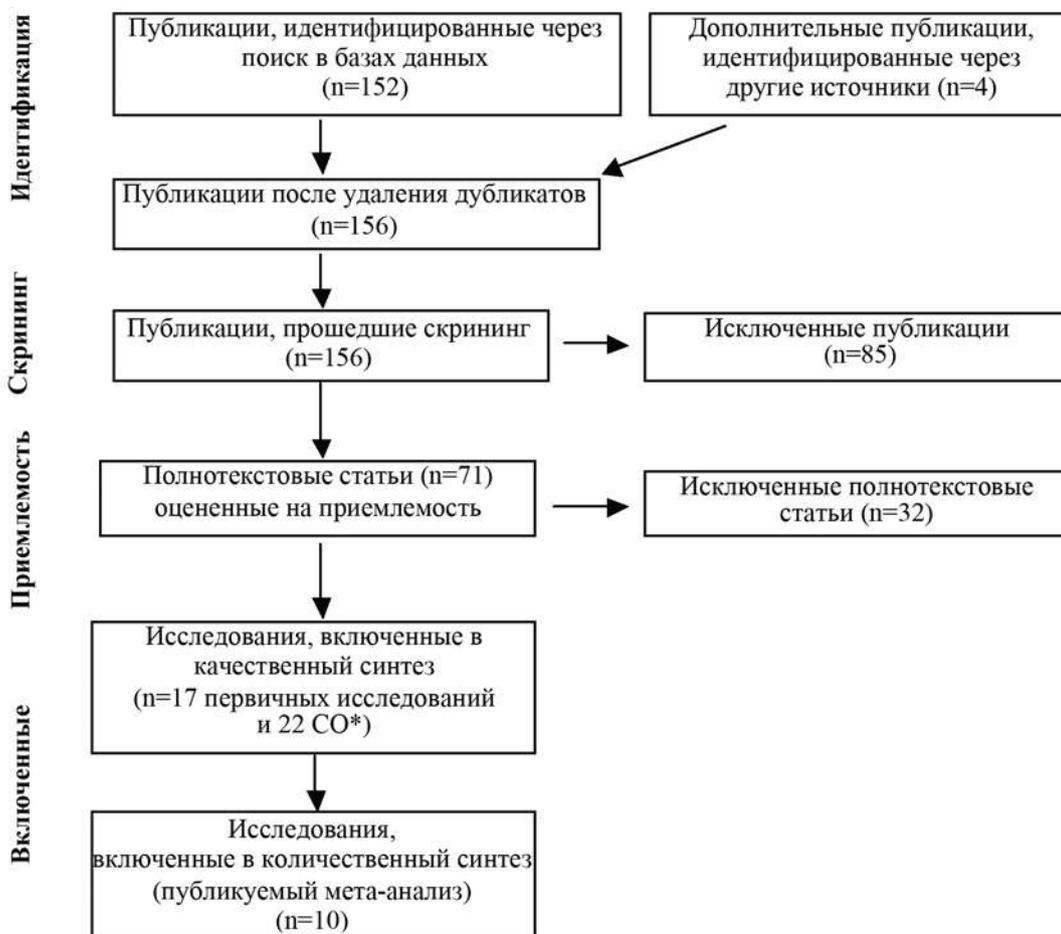
Уровень достоверности доказательств (УДД) научных работ, отобранных для мета-анализа, определяли на основании Приложения №2 приказа Минздрава РФ № 103н. Статистические расчеты и построения графиков мета-анализов осуществляли в программе RevMan 5.4. Выбор его модели осуществляли на основании рекомендаций по уровню порогового значения гетерогенности 40% ( $I^2$  статистика) [2]. Различия между дихотомическими данными устанавливали на основании расчетов отношения шансов (ОШ), между непрерывными данными — разницы средних (РС). Дополнительные расчеты, необходимые для определения среднего значения и стандартного отклонения проводили по соответствующим формулам [3]. Для оценки статистической значимости полученных различий определяли границы 95% доверительного интервала и значения  $p$ .

## Полученные результаты

Отбор исследований на этапах систематического анализа представлен в табл. 1.

В ходе анализа доказательной базы установлено, что за последние 10 лет в мировой литературе опубликовано 27 систематических обзоров (из них 26 с мета-анализами), обобщающих результаты лапароскопических операций при раке желудка.

Таблица 1. Этапы отбора доказательной базы для систематического обзора



Примечание: \* СО – систематический обзор + мета-анализ

При этом результаты исключительно европейских исследований (лапароскопическая гастрэктомия и СДРЖ), суммированы в работе M. Chevallay et al. (2019), оценка миниинвазивных вариантов только СДРЖ, на основании первичных работ из стран Азии и Европы дана в мета-анализе С. Lu et al. (2015), а сравнительная оценка результатов европейских и азиатских исследований (лапароскопическая гастрэктомия и СДРЖ) проведена N. van der Wielen et al. (2018) [4, 5, 6].

Однако ни в одном из англоязычных мета-анализов не были учтены результаты, полученные в РФ, и в доступной литературе нами не обнаружено отдельного целенаправленного мета-анализа по лапароскопической СДРЖ в странах Европы.

Также следует отметить, что только два из опубликованных мета-анализов проведены по результатам рандомизированных исследований и могут соответствовать наивысшему уровню доказательности [7, 8]. Кроме того, в работе Best et al. (2016) экспертная группа Кокрейновского сообщества объединила работы из стран Европы и Азии. В подгруппном анализе, оценивающем результаты субтотальных резекций желудка только одно из включенных РКИ, было европейским [7].

На основании вышеизложенного, было сформировано направление дальнейшей работы и ото-

браны 17 первичных исследований из РФ и других европейских стран. После изучения их полных текстов, для статистических расчетов публикуемого мета-анализа оставлены десять, в которых были сравнения лапароскопических и открытых дистальных резекций желудка или были отдельные подгруппы с этими операциями [9-22]. Четыре из них проведены в РФ (Сажин В.П. с соавт. 2002, 2003, 2009, Карачун А.М. с соавт. 2017, Хатьков И.Е. с соавт. 2018, Постолов М.П. с соавт. 2020) [9-13]. Одно из научных работ (Huscher et al.) представлено контролируемым рандомизированным дизайном, все остальные были проведены с использованием менее строгих протоколов [14-16]. Суммарная выборка составила 3361 клинических наблюдений, 630 — лапароскопических и 2731 — лапаротомных (табл. 2).

Также необходимо отметить, что в обобщающие математические расчеты не включены исследования, окончательные результаты которых на момент завершения систематического обзора еще не были опубликованы [23, 24], исследования из стран Европы, в которых не было сведений о пациентах группы [25, 26], работы, в которых имеются указания, что больные получали неоадьювантную химиотерапию [27, 28], а также совместные исследования, проведенные как в странах Европы, так и в странах Азии [29].

Таблица 2. Основные сведения об исследованиях, отобранных для мета-анализа

№	Страна проведения годы проведения (УДД)	Публикации (год)	Операции		
			Миниинвазивная СДРЖ (n)	Лапаротомная СДРЖ (n)	Всего (n)
Российская Федерация					
1	Россия 1994-2009 (УДД 3)	Сажин В.П. с соавт. (2002) Сажин В.П. с соавт. (2003) Сажин В.П. с соавт. (2009)	n=29	n=58	n=87
2	Россия 2012-2016 (УДД 4)	Карачун А.М. с соавт. (2017)	n=54	n=66	n=120
3	Россия 2014-2017 (УДД 4)	Хатьков И.Е. с соавт. (2018)	n=85	n=0	n=85
4	Россия 2018-2020 (УДД 3)	Постолов М.П. с соавт. (принято в печать, 2020)	n=21	n=25	n=46
Страны Европы					
5	Италия 1992-2005 (УДД 2)	Huscher C. G.S. et al (2004) Huscher C. G.S. et al (2005) Huscher C. G.S. et al (2007)	n=30	n=29	n=59
6	Италия 2006-2009 (УДД 4)	Scatizzi M. et al (2011)	n=30	n=30	n=60
7	Великобритания 2000-2010 (УДД 4)	Mamidanna R. et al (2013)	n=304	n=2437	n=2741
8	Италия 2008-2012 (УДД 4)	Cianchi F. et al (2013)	n=29	n=29	n=58
9	Италия 2011-2017 (УДД 4)	Marchesi F. et al. (2017)	n=13	n=13	n=26
10	Великобритания 2006-2016 (УДД 4)	Abbassi-Ghadi N. et al (2019)	n=35	n=44	n=79
Итого			n=630	n=2731	n=3361

Таблица 3. Основные сведения о пациентах и особенностях миниинвазивных оперативных вмешательств

№	Страна проведения, исследовательские группы (годы проведения)	Типы рака желудка (макроскопическая классификация, НКР РФ 2018)	Характер лимфодиссекции и способы реконструкции ЖКТ	Возраст больных (лет)	Мужчины /Женщины
Российская Федерация					
1	Россия Сажин В.П. с соавт. (1994-2009)	Ранний и распространенный	D1 и D2, Лапароскопически и лапароскопически ассистированно, по Бальфуру (n=29)	60,41±0,96	---
2	Россия Карачун А.М. с соавт. (2012-2016)	Ранний и распространенный	D1+ и D2, Лапароскопически, по Ру (n=6) по Бильрот 2 (n=48)	60,1±13,6	М-28 Ж-26
3	Россия Хатьков И.Е. с соавт. (2014-2017)	Ранний и распространенный	D2, Лапароскопически и лапароскопически ассистированно, по Ру (n=85)	67,2 (45-82)	М-41 Ж-44
4	Россия Постолов М.П. с соавт. (2018-2020)	Ранний и распространенный	D1+ и D2, Лапароскопически ассистированно, по Бальфуру (n=21)	63,7±6,3	М-17 Ж-5
Страны Европы					
5	Италия Huscher C.G.S. et al (1992-2005)	Ранний и распространенный	D1 и D2, по Ру (n=25) по Бильрот 2 (n=5)	63.2±12.5	М-18 Ж-12
6	Италия Scatizzi M. et al (2006-2009)	Ранний и распространенный	D2, Лапароскопически, по Ру (n=30)	70 (39-87)	М-16 Ж-14
7	Великобритания Mamidanna R. et al (2000-2010)	Ранний и распространенный	---	---	---
8	Италия Cianchi F. et al (2008-2012)	---	D1 и D2, Лапароскопически, по Ру (n=10) по Бильрот 2 (n=19)	73 (47-87)	Н/Д
9	Италия Marchesi F. et al. (2011-2017)	Ранний и распространенный	D2, Лапароскопически, по Ру (n=13)	74 (52-88)	М-8 Ж-5
10	Великобритания Abbassi-Ghadi N. et al (2006-2016)	Ранний и распространенный	D1 и D2, Лапароскопически, по Ру (n=23) по Бильрот 2 (n=12)	77 (71-84)	М-21 Ж-14

Основные сведения о пациентах, перенесших миниинвазивные операции, типе рака (ранние или распространенные, НКР РФ 2018), характере лимфодиссекции и способах реконструкции ЖКТ суммирована в табл. 3.

Больные были представлены как ранними, так и распространенными типами рака. Практически во всех первичных исследованиях среди пациентов преобладали мужчины, а средний возраст больных варьировал от 60 до 77 лет.

Большинство хирургов выполняли как D1, так и D2 варианты лимфодиссекции. На реконструктивном этапе были использованы варианты анастомозов по Бильрот 2, Бальфуру и по Ру. При этом техника выполнения анастомозов была как полностью лапароскопической, так и ассистированной, из минидоступа.

Формализованная оценка качества большинства европейских исследований на основании шкалы Jadad и Ньюкасл-Оттава уже дана в указанных выше англоязычных систематических обзорах и мета-анализах. Все отечественные научные работы по шкале Ньюкасл-Оттава, используемой для оценки систематических ошибок в нерандомизированных сравнительных исследованиях, укладываются в диапазоне 4–7 баллов.

Сведения о длительности лапароскопических дистальных резекций представлены в девяти первичных исследованиях [11, 12, 13, 15, 17, 20, 21, 22]. Мета-анализ (гетерогенность  $I^2$  — 97%, модель случайных эффектов) показал, что, в целом, лапаротомные операции являются менее продолжительными: РС= –38 (мин.), 95% ДИ от –71 до –17,  $p=0,004$  (рис. 1). Высокий уровень исполнения технически сложных оперативных приемов позволил значительно снизить различия по длительности между открытыми и лапароскопическими вмешательствами (РС= –27, 95% ДИ от –77 до 22,  $p=0,28$ ) в подгруппе отечественных исследований.

Мета-анализ (гетерогенность  $I^2$  — 98%, модель случайных эффектов) по результатам работы семи исследовательских групп [11-13, 15, 16, 21, 22] показал, что лапароскопические вмешательства сопровождаются меньшей интраоперационной кровопотерей: РС= –163 (мл.), 95% ДИ от –268 до –57,  $p=0,002$  (рис. 2). Установленное различие по интраоперационной кровопотере статистически значимо в подгруппе отечественных исследований (РС= –136, 95% ДИ от –266 до –7,  $p=0,04$ ) и статистически не значимо в подгруппе, составленной из европейских работ (РС= –190, 95% ДИ от –440 до 60,  $p=0,14$ ).

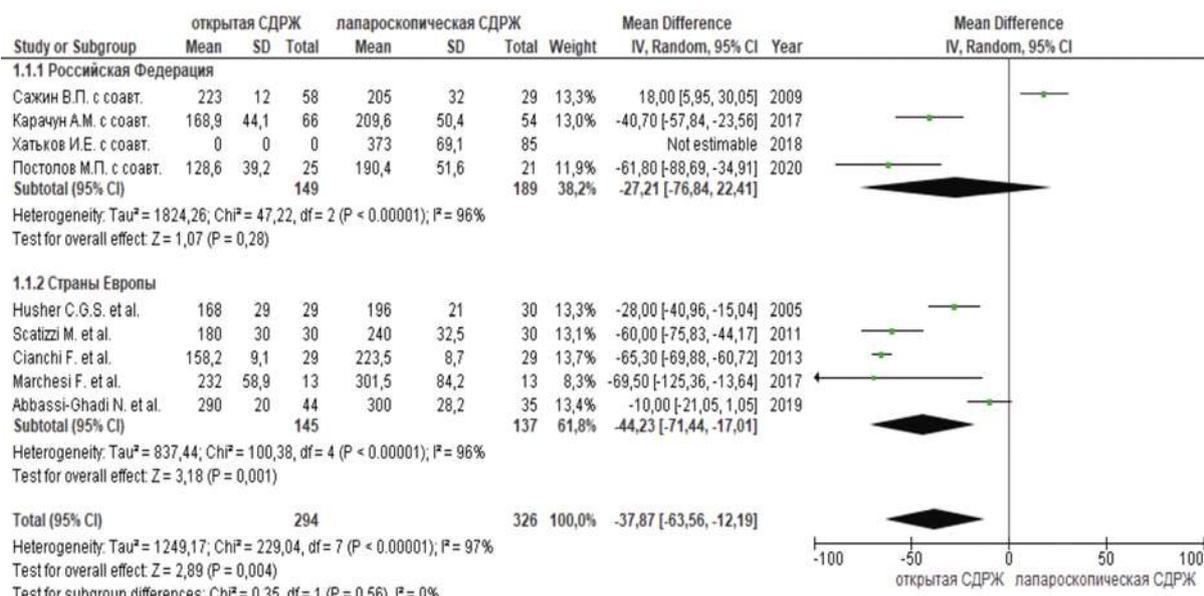


Рис. 1. Мета-анализ длительности операций

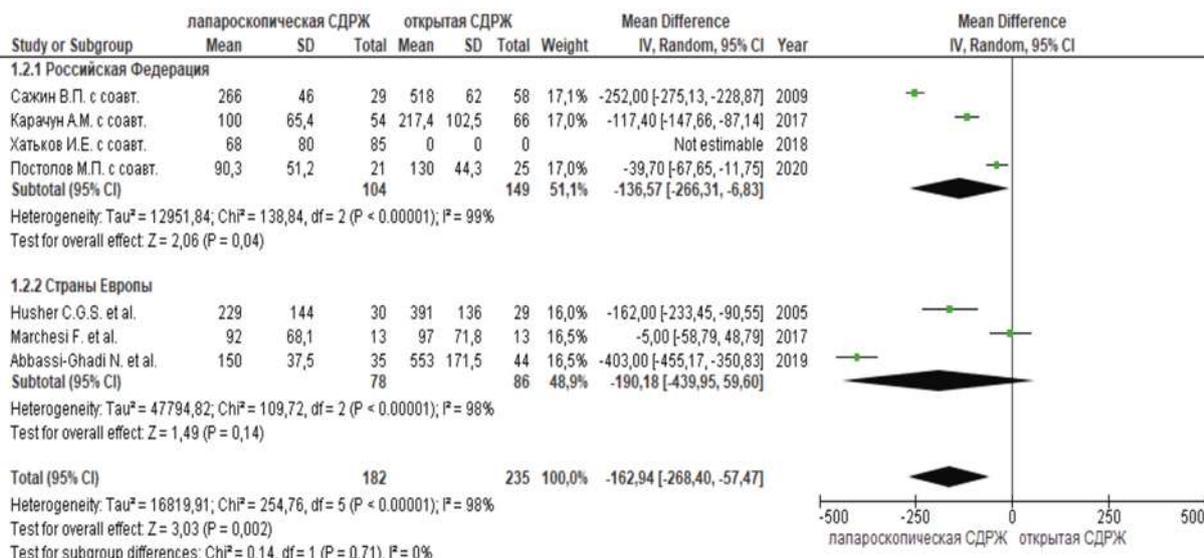


Рис. 2. Мета-анализ интраоперационной кровопотери

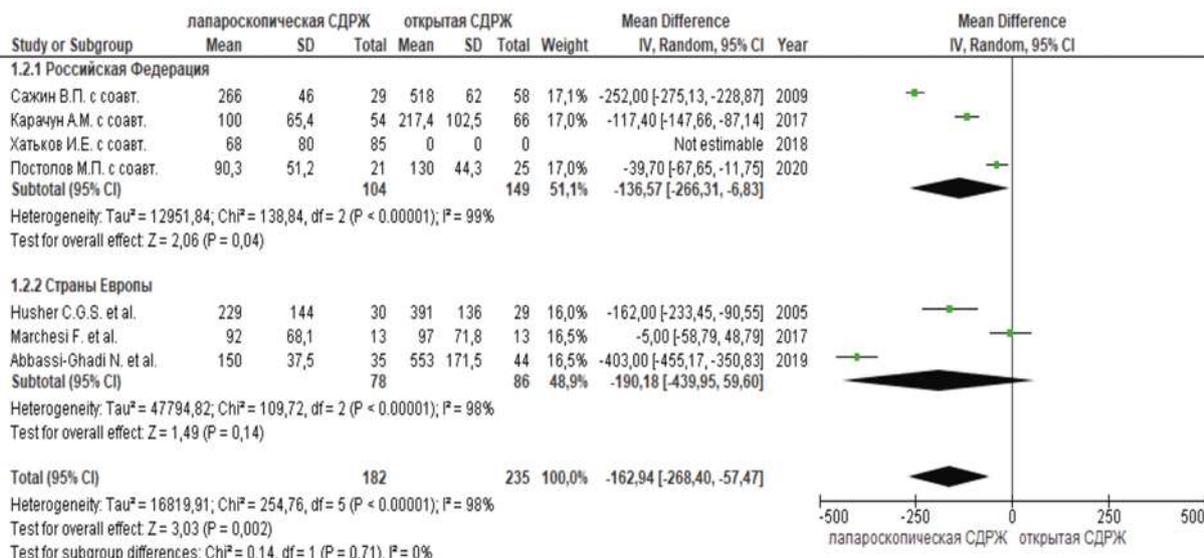


Рис. 3. Мета-анализ количества удаленных лимфоузлов

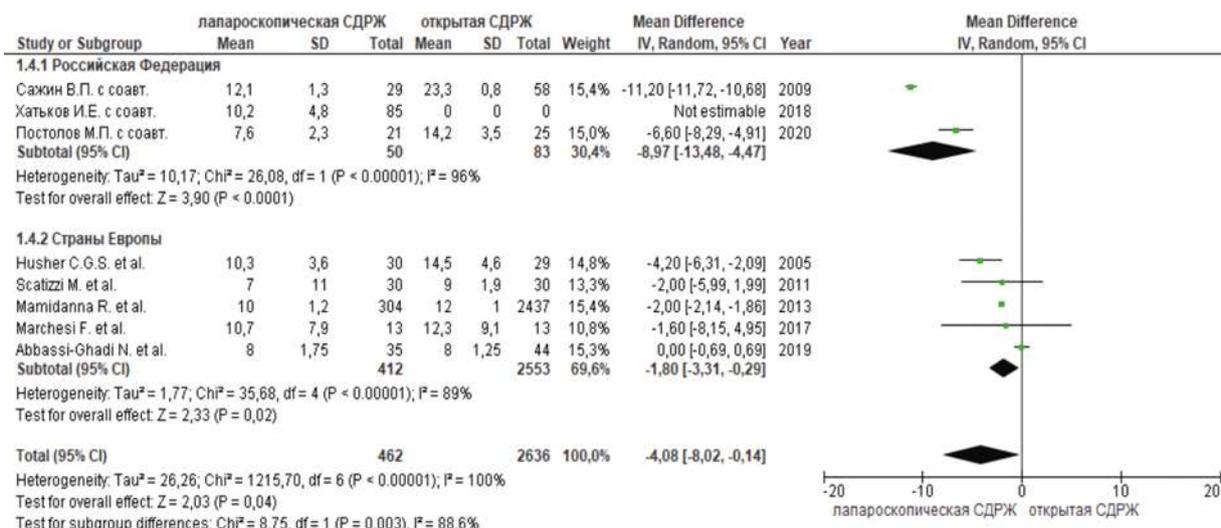


Рис. 4. Мета-анализ длительности лечения в стационаре

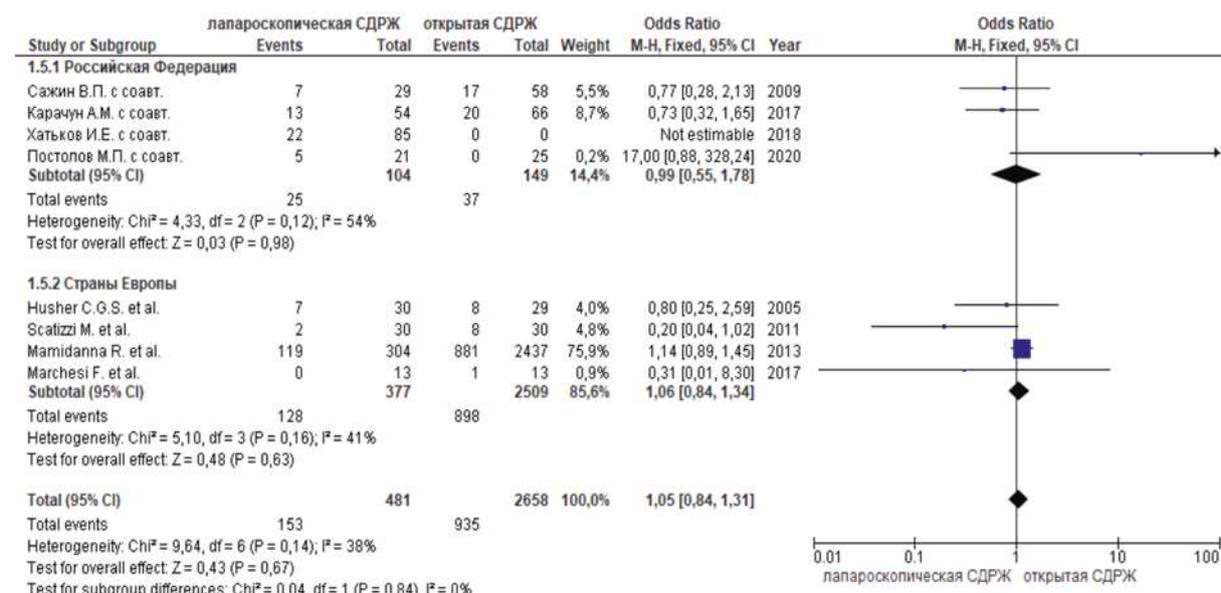


Рис. 5. Мета-анализ частоты послеоперационных осложнений

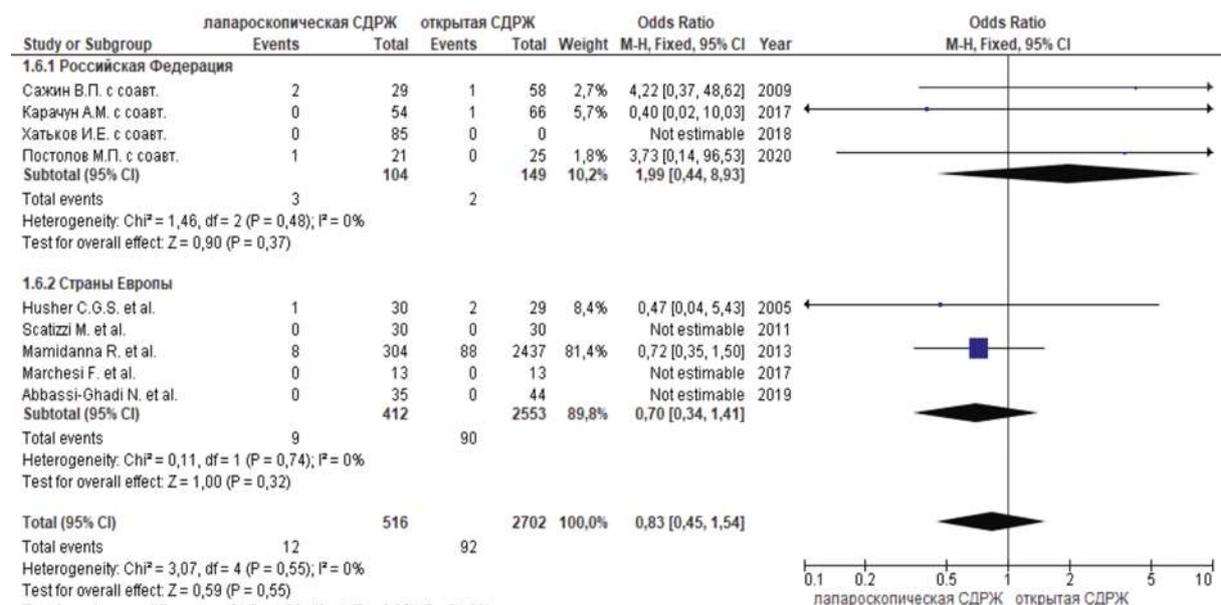


Рис. 6. Мета-анализ послеоперационной летальности

При определении количества удаленных в ходе выполнения основного оперативного приема лимфоузлов, статистически значимых различий (РС= -1,31, 95% ДИ от -3,51 до 0,89, p=0,24), между лапароскопическим и лапаротомным вариантами СДРЖ, при суммировании информации (гетерогенность I2 — 72%, модель случайных эффектов) девяти исследований [11-13, 15, 17, 21, 22] ни в отечественных, ни в других европейских работах не установлено (рис. 3).

По результатам мета-анализа (гетерогенность I2 — 100%, модель случайных эффектов) длительности стационарного лечения, на основании восьми первичных исследований [11, 13, 15-17, 21, 22] установлено, что койко-день после лапароскопических операций меньше чем после открытых: РС= -4,1 (койко-дня), 95% ДИ от -8,02 до -0,14, p=0,04 (рис. 4). В подгруппе отечественных исследований, различия по этому параметру сравнения наиболее выражены (РС= -8,97, 95% ДИ от -13,48 до -4,47, p<0,0001).

Мета-анализ частоты встречаемости послеоперационных осложнений проведен с использованием модели фиксированных эффектов (гетерогенность I2 — 38%) по данным восьми первоисточников [11-13, 15-17, 21, 22]. Осложнения после лапароскопических операций имели место в 31,8% (153/481), после лапаротомных — в 35,7% (935/2658). При этом установленные различия были статистически не значимыми как по результатам отечественных, так и по результатам других европейских исследований (ОШ= 1,05, 95% ДИ от 0,84 до 1,37, p=0,67) (рис. 5).

Информация о летальности имеется в девяти первичных исследованиях [11-13, 15-17, 21, 22]. В Российской Федерации летальность составляет 2,9% (3/104) после лапароскопических и 1,3% (2/149) — после лапаротомных СДРЖ. В подгруппе других европейских исследований этот показатель составляет 2,2% (9/412) и 3,5% (90/2553) соответственно. Мета-анализ (фиксированная модель, гетерогенность I2 — 35%) показал, что различия по летальности статистически не значимы (ОШ=0,83, 95% ДИ от 0,45 до 1,54, p=0,55), но существенно ниже после лапароскопических операций (2,3%, 12/516), чем после лапаротомных (3,4%, 92/2702).

В первичных исследованиях сведения по выживаемости после лапароскопических и лапаротомных СДРЖ при раке желудка разрозненные и неполные. Некоторые авторы указывают сведения об общей пятилетней выживаемости, другие — о безрецидивной выживаемости. Недостаток первичной информации не позволил провести формальный мета-анализ по этому аспекту проблемы (рис. 6).

Из отечественных исследований общая пятилетняя выживаемость изучена Сажиним В.П. с

соавт. (2009) и составила 43,4% после открытых и 48,1% после лапароскопических операций (различия статистически не значимы) [11]. По остальным исследовательским группам (Карачун А.М. с соавт. 2017, Хатьков И.Е. с соавт. 2018, Постолов М.П. с соавт. 2020) эти данные пока не опубликованы [12, 13].

Среди европейских авторов Abbassi-Ghadi et al. (2019) сообщает о 63,6% пятилетней общей выживаемости после лапароскопических и 50% после открытых дистальных резекций желудка, Nuscher et al. (2005) — о 58,9 % и 55,7% соответственно [15, 22]. Marchesi F. et al. (2017) сообщили о том, что общая выживаемость в группе лапароскопических операций составила 57 мес., после открытых — 51,2 мес. (ОУ 0,139, 95% ДИ 0,059 — 0,809) [21].

### Заключение

В представленной работе сравнительная оценка результатов миниинвазивных и лапаротомных СДРЖ у больных раком желудка дана на основании первичных исследований, проведенных в РФ и странах Европы. Выбор тематики мета-анализа обусловлен популяционной неоднородностью пациентов, особенностями диагностики и лечения рака желудка в европейских и азиатских странах, а также тем фактом, что в англоязычных систематических обзорах и мета-анализах, никак не учитываются сведения, публикуемые в отечественных периодических изданиях на русском языке.

Обобщающие математические расчеты показали, что непосредственные результаты лапароскопических субтотальных дистальных резекций при раке желудка в отечественных и европейских исследованиях не различаются по объему лимфодиссекции. Различия по количеству послеоперационных осложнений и летальности также статистически не значимы хотя и существенно ниже после лапароскопических операций.

В подгруппе отечественных исследований, высокий уровень исполнения технически сложных оперативных приемов, позволил нивелировать различия по длительности между открытыми и лапароскопическими вмешательствами и значительно уменьшить продолжительность стационарного лечения после миниинвазивных операций.

Достоверно оценивать отдаленные результаты и продолжительность жизни пациентов после лапароскопических операций, на этом этапе проведения вторичных научных исследований, затруднительно из-за отсутствия достаточной информации по общей и безрецидивной пятилетней выживаемости.

*Участие авторов:*

*Написание текста и статистическая обработка — все авторы.*

*Концепция и дизайн исследования — Панин С.И., Постолов М.П.*

*Сбор и обработка материала — Панин С.И., Постолов М.П.*

*Редактирование — Бебуришвили А.Г., Федоров А.В., Быков А.В.*

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Стилиди И.С., Неред С.Н. Современные представления об основных принципах хирургического лечения местно-распространенного рака желудка. Практическая онкология. 2009; 10(1): 20-27.
2. Омеляновский В.В. и др. Методические рекомендации по проведению мета-анализа. Москва. 2017;28.
3. Hozo S.P., Djulbegovic B., Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. BMC Med Res Methodol. 2005; 5: 13. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-5-13>.
4. Chevallay M., Jung M., Berth F. et al. Laparoscopic surgery for gastric cancer: the European point of view. J Oncol 2019; 8738502. <https://doi.org/10.1155/2019/8738502>.
5. Lu C., Zhou S., Peng Z., Chen L. Quality of D2 lymphadenectomy for advanced gastric cancer: is laparoscopic-assisted distal gastrectomy as effective as open distal gastrectomy? Surg Endosc. 2015;29(6):1537-1544. <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3838-6>.
6. van der Wielen N., Straatman J., Cuesta M.A. et al. Short-term outcomes in minimally invasive versus open gastrectomy: the differences between East and West. A systematic review of the literature. Gastric Cancer. 2018; 21(1): 19-30. <https://doi.org/10.1007/s10120-017-0747-0>.
7. Best L.M., Mughal M., Gurusamy K.S. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 3. Art. No.: CD011389. doi: 10.1002/14651858.CD011389.pub2.
8. Beyer K., Baukloh A.K., Kamphues C. et al. Laparoscopic versus open gastrectomy for locally advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. World J Surg Oncol. 2019; 17(1): 68. <https://doi.org/10.1186/s12957-019-1600-1>.
9. Сажин В.П., Демин М.Н., Коган Д.Л. Технические возможности лапароскопической лимфодиссекции при раке желудка. Эндоскопическая хирургия. 2002; 8(5):13-16.
10. Сажин В.П., Демин М.Н., Сажин А.В., Коган Д.Л. Видеопризнаки для выполнения лапароскопических операций при раке желудка. Медицинская визуализация. 2003;2:25-29.
11. Сажин И.В., Куликов Е.П., Сажин В.П. Открытая и лапароскопическая лимфаденэктомия в хирургическом лечении рака желудка. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2009;12:68-73.
12. Карачун А.М., Пелипась Ю.В., Сапронов П.А. и др. Проспективное нерандомизированное исследование по типу «случай контроль»: непосредственные результаты радикальных лапароскопических вмешательств при раке желудка, опыт одного центра. Вопросы онкологии. 2017; 63(2): 247-255.
13. Хатьков И.Е., Израйлов Р.Е., Васнев О.С. и др. Лапароскопические дистальные резекции у больных раком желудка. Эндоскопическая хирургия. 2018. 1: 10-14. <https://doi.org/10.17116/endoskop201824110-14>.
14. Huscher C.G., Mingoli A., Sgarzini G. et al. Videolaparoscopic total and subtotal gastrectomy with extended lymph node dissection for gastric cancer. Am J Surg. 2004;188(6):728-735. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2004.08.040>.
15. Huscher C.G., Mingoli A., Sgarzini G. et al. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: five-year results of a randomized prospective trial. Ann Surg. 2005; 241(2): 232-237. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000151892.35922.f2>.
16. Huscher C.G., Mingoli A., Sgarzini G. et al. Totally laparoscopic total and subtotal gastrectomy with extended lymph node dissection for early and advanced gastric cancer: early and long-term results of a 100-patient series. Am J Surg. 2007;194(6):839-844. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2007.08.037>.
17. Scatizzi M., Kröning K.C., Lenzi E. et al. Laparoscopic versus open distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer: a case-control study. Updates Surg. 2011; 63(1): 17-23. <https://doi.org/10.1007/s13304-011-0043-1>.
18. Mamidanna R., Almoudaris A.M., Bottle A. et al. National outcomes and uptake of laparoscopic gastrectomy for cancer in England. Surg Endosc. 2013; 27(9): 3348-3358. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-2916-5>.
19. Mamidanna R., Almoudaris A.M., Bottle A. et al. National outcomes and uptake of laparoscopic gastrectomy for cancer in England. Surg Endosc. 2013;27(9):3348-3358. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-2916-5>.
20. Cianchi F., Qirici E., Trallori G. et al. Totally laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer: a matched cohort study. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2013;23(2):117-122. <https://doi.org/10.1089/lap.2012.0310>.
21. Marchesi F., De Sario G., Cecchini S. et al. Laparoscopic subtotal gastrectomy for the treatment of advanced gastric cancer: a comparison with open procedure at the beginning of the learning curve. Acta Biomed. 2017; 88(3): 302-309. <https://doi.org/10.23750/abm.v88i3.6541>.
22. Abbassi-Ghadi N., Durakovic S., Piessen G. et al. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the stomach in a Western population: peri-operative and 5-year oncological outcomes. Surg Endosc. 2020; 34(9): 3818-3826. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-07146-6>.
23. Khathov I.E. et al. A Comparison Laparoscopic With Open Gastric Cancer Surgery for Locally Advanced Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02748551.
24. Haverkamp L., Weijs T.J., van der Sluis P.C. et al. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer, a multicenter prospectively randomized controlled trial (LOGICA-trial). ClinicalTrials.gov identifier: NCT02248519.
25. Pugliese R., Maggioni D., Sansonna F. et al. Total and subtotal laparoscopic gastrectomy for adenocarcinoma. Surg Endosc. 2007; 21(1): 21-27. <https://doi.org/10.1007/s00464-005-0409-x>.
26. Pugliese R., Maggioni D., Sansonna F. et al. Subtotal gastrectomy with D2 dissection by minimally invasive surgery

- for distal adenocarcinoma of the stomach: results and 5-year survival. *Surg Endosc.* 2010; 24(10): 2594-2602. <https://doi.org/10.1007/s00464-010-1014-1>.
27. Байдо С.В., Фомин П.Д., Голуб Д.А., Сильвестров М.А. Лапароскопические радикальные операции при раке желудка. *Клин. и эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б.В. Петровского.* 2014;3:34-39.
28. Dulucq J.L., Wintringer P., Stabilini C. et al. Laparoscopic and open gastric resections for malignant lesions: a prospective comparative study. *Surg Endosc.* 2005; 19(7): 933-938. <https://doi.org/10.1007/s00464-004-2172-9>.
29. Bouras G., Lee S.W., Nomura E. et al. Comparative analysis of station-specific lymph node yield in laparoscopic and open distal gastrectomy for early gastric cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2011; 21(6): 424-428. <https://doi.org/10.1097/SLE.0b013e3182367dee>.

Поступила в редакцию 30.09.2020 г.

S.I. Panin<sup>1</sup>, M.P. Postolov<sup>1,2</sup>, A.G. Beburishvili<sup>1</sup>,  
A.V. Fedorov<sup>3</sup>, A.V. Bykov<sup>1</sup>, N.V. Kovalenko<sup>1,2</sup>,  
V.V. Zhavoronkova<sup>1,2</sup>

**Results of laparoscopic and open distal gastrectomies in patients with gastric cancer. Meta-analysis of Russian and European studies**

<sup>1</sup>Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia, Volgograd,

<sup>2</sup>Volgograd Regional Clinical Oncologic Dispensary, Volgograd,

<sup>3</sup>Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow

*Objective:* to compare the results of laparoscopic and open distal gastrectomy in patients with gastric cancer according to Russian and European studies. *Materials and methods:* we searched the e-library, the Cochrane Library and PubMed. Literary references, tables of contents of specialized journals and protocols of research not yet completed have been studied. Statistical calculations (mean difference — MD, odds ratios — OR, 95% confidence interval — 95% CI) and meta-analysis graphs were performed using RevMan 5.4 software. *Results:* ten primary sources met the inclusion criteria (4 researches from the Russian Federation and 6 from other European countries). Laparoscopic and open gastric resections did not differ in the number of lymph nodes removed (MD = -1.31, 95% CI from 3.51 to 0.89, p = 0.24). At the same time, laparoscopic operations are accompanied by less intraoperative blood loss (MD = -163, 95% CI -268 to -57, p = 0.002), and open operations are shorter (MD = -38, 95% CI -71 to -17, p = 0.004). The period of hospital stay is shorter after laparoscopic resections (MD = -4.1, 95% CI -8.02 to -0.14, p = 0.04). Differences in mortality are not statistically significant (OR = 0.83, 95% CI from 0.45 to 1.54, p = 0.55), but significantly lower after laparoscopic operations (2.3%, 12/516) than after open (3.4%, 92/2702), as well as the frequency of complications — 31.8% (153/481) and 35.7% (935/2658), respectively (OR = 1.05, 95% CI from 0.84 to 1.37, p = 0.67). The overall five-year survival rate after laparoscopic operations varies from 48.1 % to 63.6 %, after laparotomy — from 43.4% to 55.7%. However, scattered and incomplete information on long-term outcomes did not allow a formal meta-analysis on comparative survival at this stage. The high level of performance of technically complex surgical techniques made it possible to significantly reduce the differences in duration between open and laparoscopic interventions (RS = -27, 95% CI from 77 to 22, p = 0.28) and the duration of inpatient treatment after minimally invasive operations (RS = - 8.97, 95% CI from -13.48 to -4.47, p <0.0001) in the subgroup of domestic studies. *Conclusion:* the direct results of laparoscopic subtotal distal gastric resections in Russian and European studies do not differ in terms of the amount of harvested lymph nodes, the number of complications and postoperative mortality. It is difficult to reliably assess the life expectancy of patients due to the lack of sufficient information at this stage, which requires the continuation of further research.

**Key words:** gastric cancer, distal gastrectomy, laparoscopic surgery

*Г.А. Паньшин, Т.Р. Измайлов, Н. Сидибе*

## **Роль современной неоадьювантной радиотерапии в комбинированном лечении местнораспространенного рака прямой кишки**

ФБГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ, Москва

В настоящее время рак прямой кишки является одной из ведущих патологий в структуре онкологической заболеваемости и смертности как в России, так и во всем мире. При этом несмотря на совершенствование существующих и разработку новых методов хирургического лечения и анестезиологического пособия, а также активным внедрением использования радио- и химиотерапии в качестве дополнения к хирургическому этапу специального лечения, рак прямой кишки, по-прежнему, характеризуется весьма высокой смертностью среди данного контингента онкологических больных, и, в первую очередь, из-за того, что примерно в 30% случаев он диагностируется уже на весьма поздних стадиях заболевания. И при этом комбинированная и комплексная терапия до настоящего времени не способствует улучшению отдаленных результатов специального лечения, которые, в конечном итоге, варьируются от полного ответа, в частности, при проведении радиотерапевтического лечения, вплоть до абсолютной резистентности к его реализации.

Вместе с тем, на сегодняшний день уже существуют исследования, подтверждающие связь между радиорезистентностью и экспрессией генов, которые индуцируют ответ на контрольную точку повреждения ДНК и увеличивают способность к репарации ДНК. При этом молекулярные биомаркеры обладают вполне определенным потенциалом прогнозировать ответ на проведение, в частности, неоадьювантного химиолучевого лечения при раке прямой кишки. В данном, достаточно кратком обзоре, рассматриваются вопросы эволюции и современного состояния неоадьювантной (предоперационной) химиолучевой терапии местнораспространенного рака прямой кишки (МРРПК). При этом следует подчеркнуть, что рандомизированные исследования и метаанализы публикаций последних лет обосновывают целесообразность именно ее применения у данной категории онкологических больных. Также кратко рассмотрены современные стратегии лечения

пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки и режимы радиотерапевтического лечения, применяемые в данной клинической ситуации, а также отражены перспективы использования молекулярно-генетических маркеров радиочувствительности и их возможное влияние на прогноз данного онкологического заболевания.

**Ключевые слова:** обзор; местнораспространенный рак прямой кишки; радиотерапия

### **Введение**

Рак прямой кишки занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей. В 2017 г. в России зарегистрировано 29 918 новых случаев рака прямой кишки и умерло по этой причине 8350 больных [1]. Несмотря на снижение летальности за последние 10 лет, показатель запущенности (в поздних стадиях III, IV) при диагностике новообразований при раке прямой кишки один из самых высоких — 46,8% [2].

У данной группы пациентов определяется местнораспространенная форма рака прямой кишки (МРРПК), характеризующаяся как ограниченная в подвижности или неподвижная опухоль с вовлечением или разрушением собственной фасции без явных признаков отдаленного метастазирования (T3-T4N0M0; T1-T4N1-N2M0).

Значительная положительная динамика результатов лечения больных колоректальным раком в последние десятилетия связана, прежде всего, с усовершенствованием методов хирургического лечения, разработкой и широким применением при выполнении оперативных вмешательств радикального объема — тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ), а также активным внедрением радио- и химиотерапии в качестве дополнения к операции. Хотя такой тримодальный подход заметно снизил частоту местных рецидивов, 5-летний показатель развития отдаленных рецидивов составляет 35%, что является основной причиной смерти в этой группе населения. На основе обзора литературных данных по данной тематике будут систематизированы

существующие подходы к лечению, исходя из современной терапевтической парадигмы, оценено влияние неoadъювантной химиолучевой терапии, а также сформированы возможности для будущих исследований по вопросам эффективности, безопасности и улучшения качества жизни у пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки.

### Изложение основного материала

За последние тридцать лет прогресс в лечении местнораспространенного рака прямой кишки (МРРПК) был последовательным (рис. 1) с постепенной сменой тактики лечения.

Изучение влияния химиолучевой терапии (ХЛТ) при МРРПК являлось всегда активной областью для научных исследований, однако, ещё пару десятилетий назад не существовало единого мнения об оптимальных подходах и последовательности, в которой должна быть применена ХЛТ. Преимущества химиолучевого лечения для данной группы пациентов были первоначально описаны в послеоперационном периоде, где 2 крупных исследования продемонстрировали, что адъювантная ХЛТ значительно снижала риск развития местного рецидива по сравнению с контрольной группой [3, 4, 5].

В связи с постепенной утратой актуальности результатов данных исследований, было проведено 3 аналогичных сравнительных испытаний, однако 2 из них были преждевременно прерваны вследствие некорректной обработки статистических данных. Третье немецкое исследование

(CAO/ARO/AIO 94), стало основополагающим и полностью перевернуло терапевтические парадигмы, которые использовались ранее при лечении МРРПК.

По сравнению с группой, в которой проводилось адъювантное химиолучевое лечение, было выявлено значительное снижение 5- и 10-летней частоты возникновения рецидивов в области таза (6% против 13%;  $P = 0,006$  и 7% против 10%;  $P=0.048$  соответственно), также не было выявлено статистически значимой разницы в показателях безрецидивной и общей выживаемости между 2 группами [6].

В то же время получившие неoadъювантную ХЛТ испытывали значительно реже острые ( $\text{grade} \geq 3$ ) (27% против 40%;  $P= 0,001$  0,001) и поздние лучевые реакции (14% против 24%;  $P =0,01$ ). Данное долгосрочное исследование по изучению отдаленных эффектов позволило установить текущую роль ХЛТ при лечении рака прямой кишки II и III стадии. С 2004 г. предоперационная химиолучевая терапия (ХЛТ) с последующим хирургическим вмешательством и адъювантной химиотерапией остается стандартной тактикой ведения пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки. Сочетание ХЛТ с хирургическим лечением приводит к улучшению местного контроля и безрецидивной выживаемости. При этом неoadъювантное лучевое лечение позволило в 2 раза сократить частоту рецидивов в течение 5 лет наблюдения при раке прямой кишки, с 10,9 до 5,6%, а также увеличить число сфинктеросохраняющих операций [7, 8].

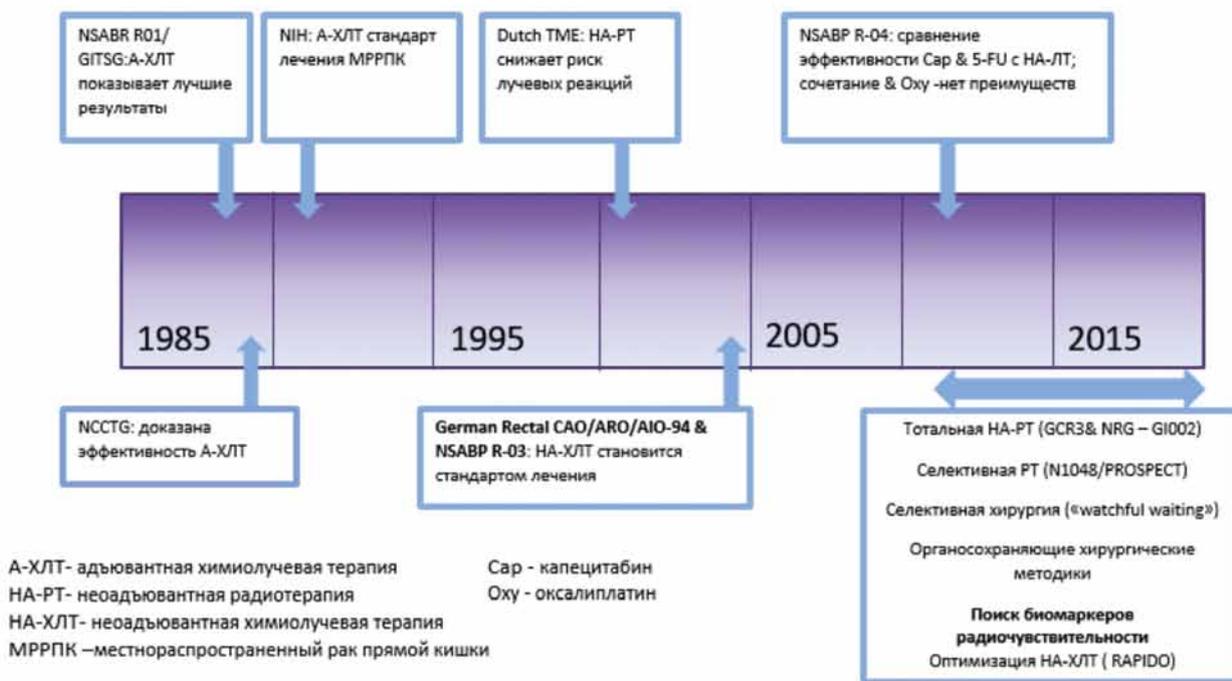


Рис. 1. Изменение тактики специального лечения МРРПК по годам

## Методики радиотерапии, применяемые при лечении рака прямой кишки

### *3D-конформная радиотерапия*

В настоящее время режим трехмерной конформационной радиотерапии (3DCRT) активно и повсеместно применяется в клинической практике при лечении рака прямой кишки. Ключевая особенность 3D-планирования представляет собой возможность четко выделить мишень и оценить изодозное распределение на нормальную окружающую ткань с помощью гистограмм доза-объем. Целесообразность применения этих технологий в лечении рака прямой кишки обусловлена способностью снижать токсичность радиотерапии, которая часто возникает при облучении области таза и промежности. В целом современная 3D конформная радиотерапия позволяет существенно снизить лучевую нагрузку на кишечник и другие органы риска, тем самым уменьшая вероятность возникновения острых и поздних лучевых реакций [9].

### *Радиотерапия с модулированной интенсивностью (IMRT)*

Преимущество данной методики радиотерапии заключается в снижении подводимой дозы на органы риска, тем самым снижая как острую, так и позднюю лучевую токсичность без ущерба для целевой мишени. Известно, что кишечник является органом с довольно высокой радиочувствительностью, что подтверждается частым развитием острых лучевых энтеритов у большинства больных на фоне курса радиотерапии по поводу рака прямой кишки. По данным ряда исследований развитие тяжелых острых кишечных реакций (3-4 степени), отмечено у 23% пациентов, проходящих курс предоперационной радиотерапии с параллельной химиотерапией, нарастая до 37% при достижении суммарных очаговых доз на область таза превышающих 50 Гр [10, 11].

Необходимо также отметить, что существует также высокий риск развития поздней лучевой токсичности, сопровождающийся диареей, стриктурой кишечника, кровоизлиянием или перфорацией кишечника, достигающий 5% в течение пяти лет после проведенной радиотерапией области таза с суммарными очаговыми дозами от 45 до 50 Гр [10].

Большинство исследований показывают, что частота возникновения как острых, так и поздних эффектов напрямую связана с суммарной подведенной дозой и общим объемом облученного кишечника. В то же время необходимо подчеркнуть, что клиническое преимущество IMRT по сравнению с 3DCRT или конвенциональным (2D) облучением при лечении рака прямой киш-

ки до сих пор окончательно не определено. Тем не менее, на сегодняшний день существуют несколько небольших исследований, посвященные данному вопросу. Так, Urbano et al. провели дозиметрический анализ пациентов с местнораспространенной формой рака прямой кишки. Исследователи обнаружили, что использование технологии IMRT при планировании позволило снизить объем облучаемого кишечника на 64% по сравнению с 3DCRT [12]. Исследование NRG Oncology RTOG 082211 было инициировано с целью определения, может ли применение IMRT снизить частоту возникновения лучевой токсичности на органы желудочно-кишечного тракта при неoadъювантной химиолучевой терапии (одновременное применение капецитабина 825 мг/м<sup>2</sup>, оксалиплатина 50 мг/м<sup>2</sup> еженедельно, 5 введений за курс) при местнораспространенном раке прямой кишки. В основе этого эксперимента лежало рандомизированное двухфазное исследование RTOG 0247, в котором сравнивалась токсичность капецитабина и оксалиплатина с 3DCRT по сравнению с капецитабином и иринотеканом с 3DCRT. Однако в данном исследовании была выявлена энтеральная токсичность 3-4 степеней в обеих группах, по-видимому, обусловленная сочетанным влиянием как химиотерапии, так и облучения. Это привело к преждевременному закрытию исследования.

Первичная конечная точка этого исследования состояла в определении частоты желудочно-кишечной токсичности степени  $\geq 2$ . Однако это исследование выявило существенное увеличение частоты возникновения острых лучевых реакций со стороны желудочно-кишечного тракта Grade  $\geq 2$  до 51,5%, которая существенно превышала наблюдаемую частоту кишечных осложнений 40% у RTOG 0247. Острая токсичность в этом исследовании, возможно, обесценивает теоретическую пользу IMRT, которая первоначально наблюдалась в ретроспективных и дозиметрических исследованиях. Однако оба эти испытания оценивают токсичность в условиях мультиагентной химиотерапии, и маловероятно, что оксалиплатин будет регулярно применяться с неoadъювантной химиолучевой терапией при раке прямой кишки, учитывая отсутствие клинической пользы, наблюдаемой в научных исследованиях H.Jr. Douglass et al. и D. Sebag-Montefiore et al. [13, 14].

В исследовании A. Parekh et al. с целью оценки острой токсичности и поздних лучевых реакций на лечение, был проведен ретроспективный анализ 48 пациентов, получавших в период с января 2002 г. по август 2010 г. предоперационную ХЛТ по поводу рака прямой кишки (T1-T4) в режимах 3D-CRT или IMRT до суммарной очаговой дозы 45-50 Гр.

При планировании в режиме 3DCRT подводящая доза составила 45 Гр в 25 фракциях для PTVr (опухоль прямой кишки) и PTVn (мезоректальная и пресакральная клетчатки, билатеральные внутренние подвздошные лимфоузлы, при T4- билатеральные наружные подвздошные и паховые лимфоузлы) плюс последовательный буст на опухоль в дозе 5,4 гр в 3 фракциях для PTVr. Трехпольная техника обычно использовалась со смешанной энергией фотонов (6 МэВ и 16 МэВ). В режиме IMRT, суммарная очаговая доза на PTVn составила 45 Гр /25 фракций, с одновременным облучением PTVr до 50 Гр в 25 фракциях в 7-10 модулированных полях с энергией фотонов 6

МэВ. На рис. 2 изображены планы 3D-CRT и IMRT у пациента с раком прямой кишки T4 — стадии. В целях планирования уточнялось, что не менее 95% ПТВ получают предписанную дозу или выше. В дополнение к целевому охвату, однородность дозы была тщательно оценена с помощью плана IMRT, чтобы свести к минимуму любой объем, получающий более 110% от предписанной дозы. После достижения целевого охвата и однородности параметры оптимизации IMRT были приоритетными для снижения дозы в области тонкой кишки (контурированной в виде индивидуальных петель), а затем в головках бедренных костей, гениталиях и мочевом пузыре.

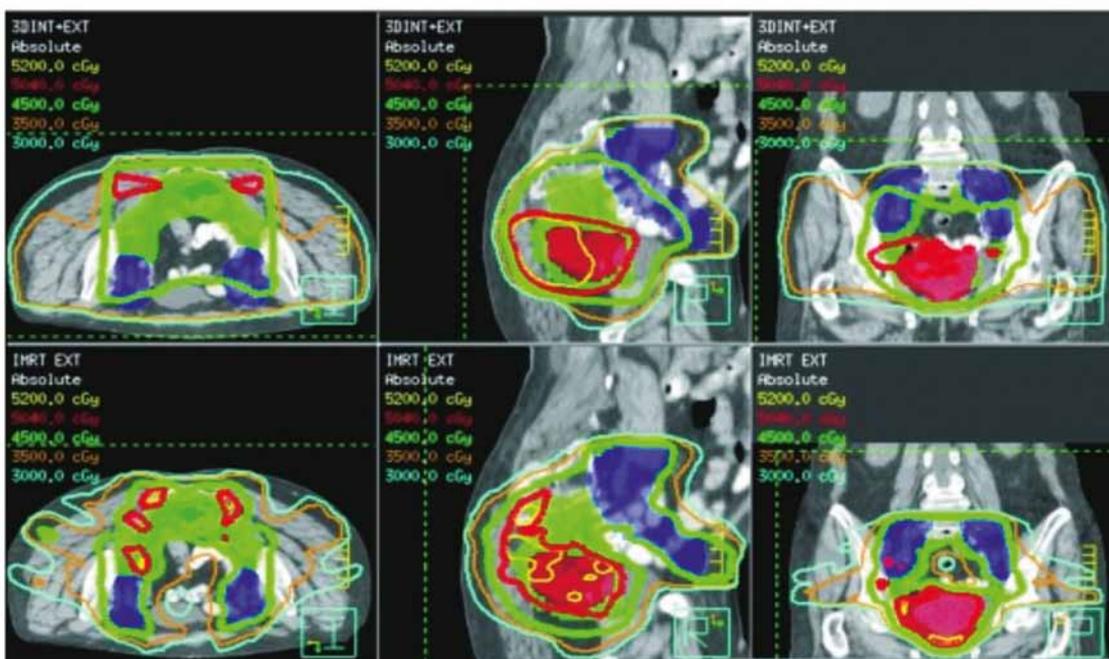


Рис. 2. Аксиальные, сагитальные и фронтальные изображения плана 3D-CRT (верхний ряд) и IMRT (нижний ряд) у пациента с РПК T4 — стадии. Первичная опухоль (заштрихованная красным цветом) получила 50 Гр, а внутренние подвздошные, мезоректальные и пресакральные узлы (зеленые) и наружные подвздошные узлы (синие) — 45 Гр. IMRT улучшил охват цели, ограничивая дозу на окружающие органы, включая тонкий кишечник

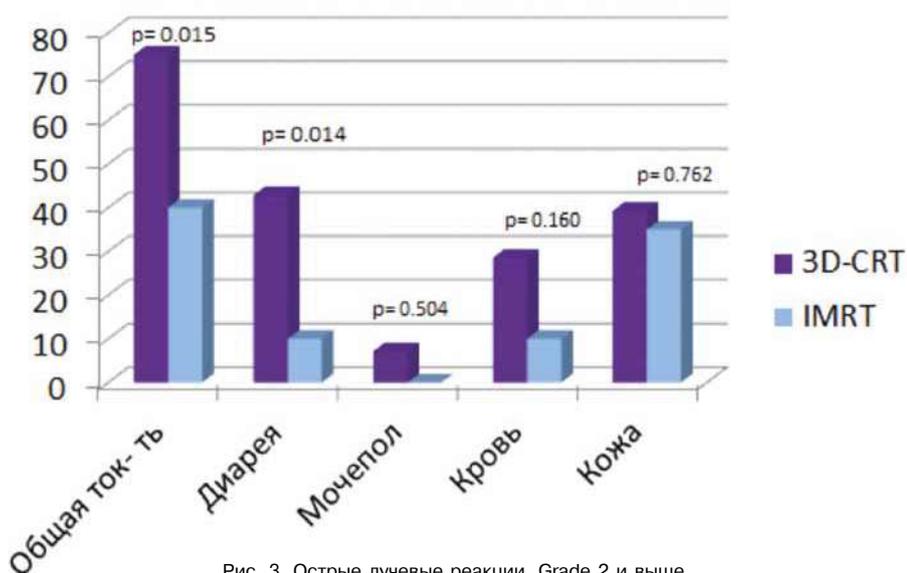


Рис. 3. Острые лучевые реакции, Grade 2 и выше

В результате данного исследования было отмечено значительное снижение лучевой токсичности 2-й степени или выше при использовании технологии IMRT (3D-CRT, 60,7%; IMRT, 30%;  $P = .036$ ), уменьшение частоты возникновения диареи 2-й степени или выше (3D-CRT, 42,8%; IMRT, 10%;  $P = .014$ ). Двум пациентам, которым была проведена 3D-ЭЛТ, потребовался перерыв в лечении (диарея и обезвоживание 3-й степени (рис. 3) [15].

В целом, на данном этапе еще предстоит определить роль IMRT при лечении рака прямой кишки. Эта техника может быть полезна в ситуациях, когда существует значительный объем кишечника в пределах обычного поля при 3DCRT.

### Протонная терапия

Протонная терапия (ПТ) — это метод терапии заряженными частицами, которая позволяет доставить эквивалентную дозу излучения, соответствующую глубине и форме мишени, сохраняя при этом нормальную окружающую ткань. В основе преимуществ протонного пучка лежит тот факт, что в пределах конкретной ткани фотоны поглощаются экспоненциально, тогда как протоны имеют конечный диапазон, зависящий от начальной энергии протона.

В результате образуется большой градиент доз на поверхности тела и в глубине облучаемого объекта, после чего происходит резкое затухание энергии. Иными словами, различие между протонами и фотонами в том, что фотоны непрерывно теряют энергию, проходя через материю, а протоны теряют большую часть своей энергии перед тем, как остановиться, достигая максимума в конце пробега частиц, так называ-

емого пика Брэгга, с крутым градиентом дозы за волной пика Брэгга почти до нуля (рис. 4).

R.J. Colaco et al. из университета Флориды провели дозиметрический сравнительный анализ между традиционной 3DCRT, IMRT и протонной терапией (ПТ) [16]. Восемь пациентов планировались в стандартном положении лежа с полным мочевым пузырем. Начальные целевые объемы и цели лечения были аналогичны тем, которые использовались в протоколе RTOG 0822. В расчете на нормальные тканевые ограничения,  $<180 \text{ см}^3$  тонкого кишечника получали  $>35 \text{ Гр}$ ;  $V40 \text{ Gy}$  мочевого пузыря —  $<40\%$ . В протонных планах использовался трехполная методика, аналогичная 3DCRT. С точки зрения охвата целевого объема все планы 3DCRT, IMRT и ПТ удовлетворяли всем ограничениям нормальной ткани и критерии покрытия PTV. Эти результаты аналогичны тем, о которых сообщалось в предыдущих исследованиях по протонной терапии рака прямой кишки, которые также показали, что она снижает воздействие на нормальные ткани по сравнению с 3DCRT и IMRT [17, 18].

Однако все эти исследования были основаны на дозиметрических анализах проводимого лечения, а не его клиническими оценками. В то время как протонная терапия, по-видимому, действительно уменьшает воздействие на нормальные окружающие ткани, основанное на сравнении планирования, остается неизвестным приведет ли это снижение к различиям в острой или поздней токсичности. Кроме того, протонная терапия для рака прямой кишки связана с определенными техническими проблемами. В частности, глубина или дальность действия пучка протонов сильно зависит от кулоновских взаимодействий с электронами в составляющих его атомах различной природы.

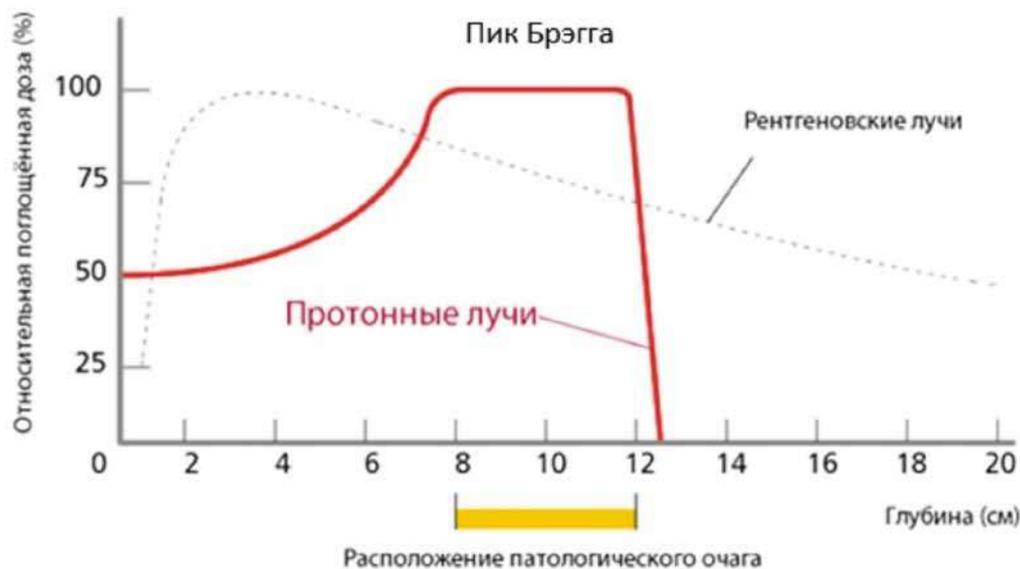


Рис. 4. Сравнение распределения энергии фотонов и протонов

В целом, следует подчеркнуть, что с началом проведения радиотерапии в лечении местнораспространенного рака прямой кишки постоянно ведутся исследования передовых технологий, которые могут позволить улучшить конформность дозы к целевым структурам при ограничении облучения окружающих нормальных тканей. При этом клиническую значимость 3DCRT трудно недооценить, однако, основываясь на дозиметрическом сравнении, IMRT и протонное излучение могут обеспечить более высококонформные объемы лечения, которые позволяют уменьшить дозу облучения на кишечник и другие соседние органы, подвергающиеся риску воздействия ионизирующего излучения.

*Долгосрочные и кратковременные курсы (long-term & short-term courses) радиотерапии: сравнение, преимущества, недостатки*

В настоящее время актуальным вопросом в подходах неоадьювантной химиолучевой терапии является определение оптимальной продолжительности курса и выбора режима фракционирования радиотерапии.

Явные преимущества неоадьювантной радиотерапии были впервые признаны в 1997 г. шведской исследовательской группой по изучению рака прямой кишки [19].

В проведенном исследовании за период с 1987 по 1990 гг. 1 168 пациентов с диагнозом рак прямой кишки были разделены на 2 группы: в группу исследования входили пациенты, которые получали неоадьювантную терапию до операции, а контрольная группа состояла из больных, которым было выполнено только хирургическое вмешательство. Неоадьювантный режим включал радиотерапию до суммарной

дозы 25 Гр в 5 фракциях в течение одной недели (рис. 5). Эти пациенты были прооперированы через неделю после завершения неоадьювантной радиотерапии. Данное исследование показало, что между исследуемой и контрольной группами наблюдалось значительное снижение частоты местных рецидивов (9% против 26%,  $P < 0,001$ ). При этом общая частота снижения местных рецидивов у пациентов, получавших радиотерапию, составила 58% (95% ДИ: 46%-69%). 5-летняя выживаемость была также достоверно выше в группе с применением радиотерапии (58% против 48%). Это знаковое исследование было первым, которое продемонстрировало улучшение общей выживаемости у пациентов, получавших радиотерапию перед хирургическим вмешательством.

В 2001 г. голландская исследовательская группа по изучению рака прямой кишки провела рандомизированное исследование, сравнивающее эффекты предоперационной радиотерапии и последующей трансанальной мезоректумэктомии (ТМЭ) у 1 861 пациента [20].

Протокол неоадьювантной терапии включал радиотерапию с разовой дозой 5 Гр в день в течение пяти дней, за которыми следовала операция. Пациенты регулярно наблюдались каждые три месяца в течение одного года, а затем ежегодно в течение, по меньшей мере, двух лет. Общая частота местных рецидивов составила 5,3%. В когорте, получавшей радиотерапию и хирургическое вмешательство, местные рецидивы наблюдались в 5% случаев против 11% в группе только хирургического вмешательства ( $P < 0,001$ ). Однако, в отличие от шведского испытания, не было никакой разницы в общей выживаемости между двумя исследуемыми группами.



Рис. 5. Сравнительный анализ исследований

Sebag-Montefiore et al. провели многоцентровое рандомизированное контрольное исследование, в котором сравнивали эффективность предоперационной радиотерапии и селективной послеоперационной химиолучевой терапии у пациентов с раком прямой кишки. Это исследование охватывало 80 центров, охватывающих четыре страны. В общей сложности 1 350 пациентов с местнораспространенной аденокарциномой прямой кишки были разделены на группу, которым были выполнены короткий курс предоперационной радиотерапии (25 Гр в пяти фракциях;  $n = 674$ ) и группу пациентов с положительным краем резекции, у которых проводилось хирургическое вмешательство, а затем селективная послеоперационная химиолучевая терапия (СОД 45 Гр с РОД 1,8 Гр с одновременным 5-фу,  $n = 676$ ). Первичным исходом был местный рецидив, а медиана наблюдения составила 4 года. При этом у девяноста девяти пациентов развился местный рецидив (27 в группе предоперационной радиотерапии против 72 в группе селективной послеоперационной химиолучевой терапии). В целом, авторы отметили снижение на 61% относительного риска местного рецидива у пациентов, получавших предоперационную радиотерапию (95% ДИ: 0,27-0,58,  $P < 0,0001$ ), и абсолютную разницу через 3 года на 6,2% (95% ДИ: 5,3-7,1). Кроме того, наблюдалось относительное улучшение безрецидивной выживаемости на 24% у пациентов, получавших предоперационную радиотерапию (ОР = 0,76, 95% ДИ: 0,62-0,94,  $P = 0,013$ ), и абсолютная разница через 3 года составила 6,0% (95% ДИ: 5,3-6,8) (77,5% против 71,5%). В то же время, общая выживаемость между группами не различалась (ОР 0,91, 95% ДИ: 0,73-1,13,  $P = 0,40$ ). Таким образом, авторы смогли продемонстрировать общее относительное снижение риска местных рецидивов на 61% у пациентов, получавших неoadъювантную терапию. При этом частота несостоятельности анастомоза у пациентов с передней резекцией была одинаковой в течение одного месяца (9% дооперационной радиотерапии против 7% послеоперационной химиотерапии). Кроме того, пациенты, проходившие предоперационную радиотерапию, чаще имели плохое заживление ран промежности после абдоминоперинеальной резекции (35% против 22%). Показатели вовлеченности циркулярного края резекции (CRM) также были схожи между группами (10% против 12%). Взятые вместе с результатами других рандомизированных исследований, результаты исследования MRC CR07 и NCIC-CTG C016 также продемонстрировали убедительные и последовательные доказательства того, что короткокурсовая предоперационная радиотерапия

является эффективным методом лечения пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки [21].

В 2004 г. Sauer et al. продемонстрировали благоприятные результаты в отношении длительного курса комбинированной терапии химиотерапии и радиотерапии в неoadъювантном режиме для лечения рака прямой кишки. В общей сложности 823 пациента с аденокарциномой прямой кишки Т3/Т4 были распределены на 2 группы, в которых проводилась неoadъювантная длительная курсовая химиолучевая терапия и адъювантная химиолучевая терапия. Неoadъювантная радиотерапия включала 28 фракций до суммарной дозы 50,4 Гр с дополненными инфузиями фторурацила (5-FU) на первой и пятой неделях лечения. Операция была выполнена через 6 недель с последующими четырьмя циклами 5-FU в течение одного месяца после операции. Адъювантный курс заключался в проведении того же самого режима облучения с добавлением дополнительного буста на область первичной опухоли 5,4 Гр. Полученные результаты подтвердили уменьшение 5-летней частоты местных рецидивов при предоперационном лечении (13% против 6%). Однако, 5-летняя выживаемость между двумя группами больных не отличалась (76% против 74%,  $p = 0,8$ ). Показатели общей выживаемости составили 36% в дооперационном периоде и 34% в послеоперационном периоде ( $P = 0,68$ ), а также случаи послеоперационной несостоятельности анастомоза (11% против 12%,  $P = 0,77$ ), послеоперационной непроходимости подвздошной кишки (2% против 1%,  $P = 0,26$ ), послеоперационного кровотечения (3% против 2%,  $P = 0,5$ ) и заживления крестцовой раны (10% против 8%,  $p = 0,1$ ) не выявили достоверной разницы. Следует отметить, что в данном исследовании использовалась не только длительная неoadъювантная терапия, но и комбинированная химиолучевая терапия в неoadъювантной фазе [22].

Преимущества комбинированной химиолучевой терапии были ранее также описаны Fryckholm et al. в 2001 г. В этом исследовании 70 пациентов были разделены на группу комбинированной терапии и группу монотерапии радиотерапией. Обе группы были прооперированы в течение 3-4 недель после завершения неoadъювантной терапии. Комбинированная терапия состояла из радиотерапии до суммарной дозы 40 Гр в течение 7 недель с дополнительной еженедельной химиотерапией. Авторы пришли к выводу, что комбинированное лечение привело к улучшению локального контроля. После радикальной резекции частота местных рецидивов составила 4% и 35% в комбинированной группе по сравнению с группой только радиотерапии

соответственно ( $P = 0,02$ ). Даже при таком режиме лечения не было отмечено существенной разницы в 5-летней выживаемости между двумя когортами. В объединенной когорте пятилетняя выживаемость составила 29%, а в группе радиотерапии — 18% ( $P = 0,3$ ) [23]. Хотелось бы также подчеркнуть и тот факт, что недавний мета-анализ, сравнивающий короткий и длительный курсы предоперационной неoadьювантной терапии рака прямой кишки, включал восемь надежных исследований [24].

При этом квалификационные исследования включали в общей сложности 1 475 пациентов (короткое лечение:  $n = 665$ ; длительное лечение:  $n = 810$ ). В каждом исходе между кратковременным и длительным курсом предоперационного лечения не было обнаружено существенной разницы. Интересно, что анализ подгрупп показал, что исход отдаленного метастазирования был значительно выше при длительном курсе радиотерапии по сравнению с короткокурсовой радиотерапией ( $OR = 2,65$ , 95% Ди: 1,05-6,68).

#### ***Тотальная неoadьювантная терапия***

После публикации Sauer в 2004 г. у исследователей возникли идеи о возможном применении интенсифицированного лечения у пациентов с местнораспространенной формой рака прямой кишки. Важно было понять, оказывает ли добавление дополнительных циклов химиотерапии на частоту ответа или долгосрочные исходы, такие как местный рецидив и/или выживаемость. Вариант «TNT» (тотальной неoadьювантной терапии), представляющий курс радиотерапии с последующей интенсивной химиотерапией, вызвал огромный интерес после публикации исследования польских авторов. Протокол GCR-3 представляет собой рандомизированное контролируемое двухфазное исследование, в котором были продемонстрированы сходные показатели полного морфологического ответа (13% против 14%), 5-летнюю общую выживаемость (62% против 64%) и 5-летнюю безрецидивную выживаемость (77% против 74%) между режимами с интенсивной химиотерапией с использованием 4 курсов по схеме CAPOX по сравнению с традиционным курсом химиолучевой терапии. Медиана наблюдения составила 69,5 мес. Авторы отметили значительное снижение частоты возникновения токсичности лечения (19% против 54%,  $p = 0,004$ ) и увеличение частоты завершения терапии (91% против 51%,  $p < 0,0001$ ) в когорте TNT [25].

#### ***Персонафицированная радиотерапия: есть ли будущее у данного подхода?***

В целом, необходимо подчеркнуть тот факт, что комбинированная химиолучевая терапия при

раке прямой кишки не позволила повсеместно улучшить результаты проводимого лечения. Они варьируются от полного ответа на проводимое лечение до абсолютной резистентности к нему, приводящей к рецидиву опухоли и метастатическим поражениям с повышенной агрессивностью продолженного опухолевого роста и, как следствие, плохим прогнозом. На сегодняшний день невозможно заранее однозначно оценить прогноз из-за отсутствия достоверных биомаркеров, поэтому все пациенты получают одинаковую терапию независимо от возможного положительного эффекта или его отсутствия. С другой стороны, почти все пациенты отправляются на хирургический этап после предоперационной радиотерапии, хотя для тех из них, у кого был бы выявлен полный ответ на неoadьювантное химиолучевое лечение, может быть было бы достаточно динамического наблюдения или выполнения эндоскопической резекции.

Как известно, молекулярные биомаркеры обладают потенциальной способностью прогнозировать ответ на неoadьювантное химиолучевое лечение в ранние сроки. Существуют исследования, которые подтвердили связь между радиорезистентностью и экспрессией генов, которые индуцируют ответ на контрольную точку повреждения ДНК и увеличивают способность к репарации ДНК [26, 27]. Хотя такие открытия улучшили понимание молекулярных процессов, влияющих на клеточную радиочувствительность, подробные механизмы регулирования этого процесса до настоящего времени остаются неизвестными. При этом на сегодняшний день при анализе базы данных Pubmed, созданной Национальным центром биотехнологической информации (NCBI), за период с 1992-2020 гг. было обнаружено всего 16 научных обзоров, связанных с поиском вероятных биомаркеров радиочувствительности рака прямой кишки к неoadьювантной терапии. Так, в исследовании L. Poynter et al. была проанализирована текущая опубликованная литература с использованием геномной онтологии (GO) с целью определения ключевых молекулярных биомаркеров у больных с опухолью прямой кишки, отвечающих за радиочувствительность. При этом был проведен систематический обзор электронных библиографических баз данных (Medline, Embase) по оригинальным статьям, опубликованным в период с 2000 по 2015 гг. Затем биомаркеры были классифицированы в соответствии с биологической функцией и включены в иерархическое дерево GO. При этом в анализ были включены как значимые, так и незначительные результаты. Значимость была проанализирована на основе одномерной и многомерной статистики. Для каждого биологического домена — «узла» были расчи-

таны баллы значимости и был создан график для интуитивного отображения биологических путей и маркеров, участвующих в реакции на радиационное излучение. Всего было идентифицировано 72 индивидуальных биомаркера, а также было обнаружено, что молекулярные биомаркеры, попадающие в домены ответа на стресс, клеточный метаболизм и пути ингибирования апоптоза являются наиболее влиятельными в прогнозировании радиочувствительности [28]. В целом, «Гомогенизация» данных биомаркеров из оригинальных статей с использованием GO продемонстрировала, что исследование клеточных механизмов ответа является перспективным направлением, которое позволит продвинуться в поисках и разработке радиотерапевтических биомаркеров, которые помогут предсказать лучевую реакцию у данной группы онкологических пациентов. При этом будучи высоко консервативными регуляторами экспрессии генов, именно микроРНК (миРНК) кажутся перспективными кандидатами на роль биомаркеров. МикроРНК (миРНК) — это короткие некодирующие РНК, длиной 20-22 нуклеотида, открытые в 2001 г. [29, 30]. Посредством соединения оснований со своей целевой мРНК, миРНК индуцируют посттранскрипционное «глушение» генов путем деградации мРНК или трансляционного блокирования [31, 32]. Таким образом, они представляют собой главные регуляторы экспрессии генов и поэтому влияют на многие физиологические и патофизиологические процессы [33].

По некоторым консервативным оценкам 60% всех человеческих мРНК регулируются миРНК, которые представляют собой практически все клеточные и молекулярные функции. При этом миРНК участвуют в различных процессах, включая эмбриональное развитие, дифференцировку клеток, клеточную пролиферацию, метаболизм, адаптацию к стрессу окружающей среды и апоптоз [34]. Таким образом, миРНК играют важную роль во многих заболеваниях человека и даже в процессе его старения [35].

Следует подчеркнуть, что к настоящему времени воздействие специфических микроРНК известно не только для почти каждого типа рака, но и для других заболеваний, таких как диабет, сердечно-сосудистые заболевания, неврологические заболевания и даже психические заболевания, такие как шизофрения. Поэтому миРНК представляют большой интерес как возможные биомаркеры при различных заболеваниях из-за их обилия и специфичности к клеточному типу. Следует отметить и тот факт, что во многих исследованиях анализируются микроРНК, экспрессируемые в тканях рака прямой кишки, однако, к сожалению, существует лишь небольшое количество идентифицированных микроРНК.

Хотя некоторые микроРНК, по-видимому, влияют на ответ на неoadъювантную химиолучевую терапию, на данный момент не сформировано единое мнение по этому вопросу между различными исследователями [36]. В то же время А. Azizian et al. проанализировали литературные данные с использованием поисковой системы Pubmed и, в общей сложности, нашли 27 научных работ, содержащих исследование миРНК выделенных из ткани рака прямой кишки, нормальной слизистой оболочки и жидкостей организма. При этом задачей проведенного ими исследования было обнаружение миРНК, которые, в конечном итоге, пересекаются между различными исследованиями. Исследователи стремились также выявить совпадение между ранее опубликованными данными, которые включают в себя только два релевантных набора данных, сравнивающих опухолевую ткань прямой кишки и нормальную ткань. В целом, после проведенного анализа, было выявлено 11 миРНК, которые встречаются одновременно во всех исследованиях. При этом было обнаружено, что в опухолевой ткани рака прямой кишки у семи микроРНК отмечалась сверхэкспрессия (миРНК 17, -18a, -21, -31, -135b, -223 и -492), в то время как у четырех экспрессия была низкой (миРНК-29c, -145, 147b и -375) [37].

В целом, по мнению авторов окончательная оценка данных результатов, в какой-то мере, затруднена из-за гетерогенности опухолевых биопсий, которые, в целом, включают различное количество неопухолевых клеток, таких как строма или окружающая ткань. Следует также подчеркнуть, что различные методы анализа, применяемые для идентификации миРНК (ПЦР, микрочипирование и др.) или различные фиксирующие среды (FFPE, свежемороженые биопсии и т.д.) еще больше усложняют сопоставимость получаемых данных. Кроме того, тонкие различия в экспрессии данной миРНК, которые потенциально изменяют сложный регуляторный механизм, просто не могут быть идентифицированы. При этом, неполное понимание биологических процессов, приводящих к образованию циркулирующих РНК и их физиологической значимости требует более детального рассмотрения.

Также предполагается, что для миРНК характерна высокая вариабельность экспрессии и из-за внешних воздействий, таких, например, как питание. Так, К.Ж. Humphreys et al. в своих исследованиях показали, что экспрессия онкогенных миРНК может быть изменена путем диетических манипуляций. Так, высокое потребление красного мяса приводит к повышению miR-17-92 и miR-21 в ткани слизистой оболочки прямой кишки у здоровых добровольцев [38].

В то время как органный специфичность хорошо известна для миРНК, Li et al. выявили различия в экспрессии миРНК (например, miR-182) между африканскими и белыми американцами, страдающими раком прямой кишки. Авторы также высказали предположение о том, что, возможно, есть и другие факторы влияния, такие как лекарственные препараты, используемые пациентами, гендерные различия или возрастные вариации, которые нужно учитывать при анализе экспрессии миРНК [39].

### Заключение

Лечение рака прямой кишки значительно эволюционировало в течение последнего столетия. Снижение частоты развития местных рецидивов и улучшение показателей общей выживаемости больных постепенно увеличивались в результате совершенствования хирургических методов и разработки современного инструментария и анестезиологического пособия, кульминацией которых стало появление тотальной мезоректумэктомии. Развитие методов неoadьювантной терапии и, в частности, неoadьювантной радиотерапии, привело к дальнейшему снижению числа местных рецидивов. При этом следует подчеркнуть, что в сравнении с послеоперационной, предоперационная радиотерапия при злокачественных опухолях прямой кишки имеет ряд преимуществ. Во-первых, после воздействия облучения отмечается выраженная девитализация клеток опухоли, которая значительно снижает вероятность их интраоперационной диссеминации. Во-вторых, до оперативного лечения клетки опухоли более оксигенированы и более чувствительны к облучению, чем после операции, так как выполнение последней неизбежно связано с пересечением крупных кровеносных сосудов, участвующих, в том числе, и в кровоснабжении непосредственно самой опухоли. В-третьих, достижение регрессии размеров опухоли, в том числе и за счёт уменьшения выраженности воспалительных изменений в прямой кишке и параректальной жировой клетчатке, позволяет увеличить техническую возможность выполнения сфинктеросохраняющих хирургических вмешательств на прямой кишке. Немаловажным является и тот факт, что проведение предоперационной радиотерапии исключает лучевое повреждение тонкой кишки, которая часто фиксируется в малом тазу после хирургического вмешательства. Наконец, при проведении неoadьювантной радиотерапии воздействию облучения не подвергаются фрагменты кишечной трубки, участвующие в формировании межкишечного соустья, поскольку облученная ткань подвергается резекции, в то

время как в случае использования схем послеоперационной радиотерапии в зону воздействия неизбежно попадает зона анастомоза. Стоит также отметить и то, что с момента появления радиотерапии в лечении местнораспространенного рака прямой кишки, постоянно ведутся исследования передовых технологий, которые могут позволить улучшить конформность дозы к целевым структурам при ограничении облучения окружающих нормальных органов и тканей. При этом клиническая полезность 3D-CRT была хорошо установлена, однако, основываясь на дозиметрическом сравнении, IMRT и протонное лучевое излучение могут обеспечить более высоко конформные объемы лечения, которые значительно уменьшают дозу облучения для кишечника и других соседних органов, находящихся в группе риска, хотя клиническая польза, с точки зрения снижения острой и поздней токсичности, пока еще окончательно не подтверждена. Следует подчеркнуть, что интеграция различных типов биомаркеров, включая клинико-патоморфологические и рентгенологические особенности, позволит разработать чувствительную и экономически эффективную панель молекулярных биомаркеров при раке прямой кишки. Поэтому необходимо продолжать изучение молекулярно-генетических механизмов развития радиорезистентности и повышения радиочувствительности опухолевых клеток для улучшения результатов радиотерапевтического лечения больных раком прямой кишки.

В целом, в настоящее время с развитием молекулярных, иммуногистохимических и биохимических методов диагностики расширяются знания о прогностических факторах, влияющих на развитие онкологического заболевания и соответственно на результаты специального лечения. При этом весьма важным для клинициста является умение использовать их в различных клинических ситуациях, выделяя как наиболее значимые из них, так и второстепенные, в том числе и возможное их сочетание.

#### *Конфликт интересов*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2018: 4-12.
2. Кит О.И., Колесников Е.Н., Максимов А.Ю. и др. Комбинированное лечение рака прямой кишки с использованием предоперационной лучевой терапии. Современные проблемы науки и образования. 2018; 4.

3. Aaron J Franke, Hiral Parekh, Jason S Starr et al. Total Neoadjuvant Therapy: A Shifting Paradigm in Locally Advanced Rectal Cancer Management. *Clin Colorectal Cancer*. 2018 Mar;17(1):1-12. doi: 10.1016/j.clcc.2017.06.008.
4. Krook J.E., Moertel C.G., Gunderson L.L. et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med*. 1991; 324:709-15.
5. Douglass H.Jr., Moertel C., Mayer R. et al. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med*. 1986; 315:1294-5.
6. Sebag-Montefiore D., Stephens R.J., Steele R. et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2009; 373:811-20.
7. Peeters K.C., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann. Surg.* 2007; 246:693.
8. Radu C., Berglund A., Pahlman L., Glimelius B. Short course preoperative radiotherapy with delayed surgery in rectal cancer — a retrospective study. *Radiother. Oncol.* 2008; 87:343-349.
9. Patel S.A., Wo J.Y., Hong T.S. Advancing Techniques of Radiation Therapy for Rectal Cancer. *Seminars in Radiation Oncology*. 2016;26(3):220–225. doi:10.1016/j.semradonc.2016.02.005.
10. Letschert J.G., Lebesque J.V., de Boer R.W. et al. Dose-volume correlation in radiation-related late small-bowel complications: A clinical study. *Radiother Oncol* 1990;18:307-320.
11. Baglan K.L., Frazier R.C., Yan D. et al. The dose-volume relationship of acute small bowel toxicity from concurrent 5-FU-based chemotherapy and radiation therapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;42:176-183.
12. Urbano M.T.G., Henrys A.J., Adams E.J. et al. Intensity-modulated radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer reduces volume of bowel treated to high dose levels. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 65:907-916.
13. Douglass H.Jr., Moertel C., Mayer R. et al. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med*. 1986; 315:1294-5.
14. Sebag-Montefiore D., Stephens R.J., Steele R. et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2009; 373:811-20.
15. Arti Parekh, Minh Tam Truong, Itai Pashtan et al. Acute Gastrointestinal Toxicity and Tumor Response with Preoperative Intensity Modulated Radiation Therapy for Rectal Cancer. *Gastrointest Cancer Res*. 2013 Sep-Dec; 6(5-6): 137–143.
16. Colaco R.J., Nochols R.C., Huh S. et al. Protons offer reduced bone marrow, small bowel, and urinary bladder exposure for patients receiving neoadjuvant radiotherapy for resectable rectal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2014;4:3-8.
17. Wolff H.A., Wagner D.M., Conradi L.C. et al. Irradiation with protons for the individualized treatment of patients with locally advanced rectal cancer: a planning study with clinical implications. *Radiother Oncol*. 2012;102:30-7.
18. Palmer M., Mok H., Ciura K. et al. Dose Reduction to Small Bowel and Other Relevant Structures in Rectal Carcinoma with Proton Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:S846.
19. Cedermark B., Dahlberg M., Glimelius B. et al. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 980-987. doi: 10.1056/NEJM199704033361402.
20. Kapiteijn E., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-646. doi: 10.1056/NEJMoa010580.
21. Sebag-Montefiore D., Stephens R.J., Steele R. et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 811-820. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60484-0.
22. Sauer R., Becker H., Hohenberger W. et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731- 1740. doi: 10.1056/NEJMoa040694.
23. Frykholm G.J., Pahlman L., Glimelius B. Combined chemo- and radiotherapy vs. radiotherapy alone in the treatment of primary, nonresectable adenocarcinoma of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 427-434. doi: 10.1016/s0360-3016(01)01479-1.
24. Chen K., Xie G., Zhang Q. et al. Comparison of short-course with long-course preoperative neoadjuvant therapy for rectal cancer: A meta-analysis. *J Cancer Res Ther* 2018; 14: S224-S231. doi: 10.4103/0973-1482.202231.
25. Fernandez-Martos C., Garcia-Albeniz X., Pericay C. et al. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: longterm results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial. *Ann Oncol* 2015; 26: 1722-1728. doi: 10.1093/annonc/mdv223.
26. Fukuda K., Sakakura C., Miyagawa K. et al. Differential gene expression profiles of radioresistant oesophageal cancer cell lines established by continuous fractionated irradiation. *Br J Cancer*. 2004 Oct 18; 91(8):1543-50.
27. Kitahara O., Katagiri T., Tsunoda T. et al. Classification of sensitivity or resistance of cervical cancers to ionizing radiation according to expression profiles of 62 genes selected by cDNA microarray analysis. *Neoplasia*. 2002 Jul-Aug; 4(4):295-303. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.neo.7900251>.
28. Liam Poynter, Dieter Galea, Kirill Veselkov et al. Network Mapping of Molecular Biomarkers Influencing Radiation Response in Rectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer*. 2019; 18(2):e210-22.
29. Lee Y., Ahn C., Han J. et al. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature*. 2003 Sep 25; 425(6956):415-9.
30. Lagos-Quintana M., Rauhut R., Lendeckel W., Tuschl T. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science*. 2001 Oct 26; 294(5543):853-8.
31. Bartel D.P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004 Jan 23; 116(2):281-97.
32. Kim V.N. Small RNAs: classification, biogenesis, and function. *Mol Cells*. 2005 Feb 28; 19(1):1-15.
33. Hausser J., Zavolan M. Identification and consequences of miRNA-target interactions--beyond repression of gene expression. *Nat Rev Genet*. 2014 Sep; 15(9):599-612.

34. Bartel D.P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004 Jan 23; 116(2):281-97.
35. Harries L.W. MicroRNAs as Mediators of the Ageing Process. *Genes (Basel)*. 2014 Aug 20; 5(3):656-70.
36. Calin G.A, Croce C.M. MicroRNA signatures in human cancers. *Nat Rev Cancer*. 2006 Nov; 6(11):857-66.
37. Azadeh Azizian, Jens Gruber, B Michael Ghadimi, Jochen Gaedcke. MicroRNA in rectal cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2016 May 15; 8(5): 416–426. doi: 10.4251/wjgo.v8.i5.416.
38. Humphreys K.J., Cobiac L., Le Leu R.K. et al. Histone deacetylase inhibition in colorectal cancer cells reveals competing roles for members of the oncogenic miR-17-92 cluster. *Mol Carcinog*. 2013 Jun;52(6):459-74. doi: 10.1002/mc.21879.
39. Li X., Zhang G., Luo F. et al. Identification of aberrantly expressed miRNAs in rectal cancer. *Oncol Rep*. 2012 Jul; 28(1):77-84.

Поступила в редакцию 12.10.2020 г.

*G.A. Panshin, T.R. Izmailov, N. Sidibe*

### **The role of modern neoadjuvant radiotherapy in the combined treatment of locally advanced rectal cancer**

Russian Scientific Center of Roengenoradiology of Russia, Moscow

Currently, rectal cancer is one of the leading pathologies in the structure of cancer morbidity and mortality, both in Russia and around the world. Thus, despite the improvement of existing and development of new methods for surgical treatment and anesthesia, as well as the introduction of the use of radio-and chemotherapy as an adjunct to surgical stage of the treatment, colorectal cancer still has a very high mortality rate among this cohort of cancer patients, and, primarily, due to the fact that approximately 30% of cases it is diagnosed at a very late stages of the disease. And, at the same time, combined and complex therapy to date does not contribute to improving the long-term results of special treatment, which, in the end, range from a complete response, in particular, during radiotherapy treatment, up to absolute resistance to its implementation. However, to date, there are already studies confirming the link between radioresistance and gene expression, which induce a response to the DNA damage checkpoint and increase the ability to repair DNA. At the same time, molecular biomarkers have a definite potential to predict the response to, in particular, neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer.

This brief review examines the evolution and current state of neoadjuvant (preoperative) chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer (MRPC). At the same time, it should be emphasized that randomized studies and meta-analyses of recent publications justify the expediency of its use in this category of cancer patients. Modern strategies for treating patients with locally advanced rectal cancer and radiotherapy regimens used in this clinical situation are also briefly considered, as well as the prospects for using molecular genetic markers of radiosensitivity and their possible impact on the prognosis of this cancer.

Key words: review; locally advanced rectal cancer; radiotherapy

*А.И. Арсеньев, А.О. Нефедов, А.С. Барчук, С.Н. Новиков, А.А. Барчук, С.А. Тарков,  
С.В. Канаев, К.А. Костицын, А.В. Нефедова, К.Э. Гагуа, Н.Ю. Аристидов*

## **Алгоритмы лечения опухолевых поражений плевры, сопровождающихся злокачественным экссудативным плевритом**

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

В обзорной статье рассматривается проблема оптимизации лечения злокачественных опухолевых поражений плевры, в том числе сопровождающихся экссудативным плевритом, являющихся свидетельством распространенного опухолевого процесса, сопряженного с невозможностью излечения, и существенного улучшения отдаленных результатов. Показано, что морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические особенности опухоли являются важными прогностическими и предиктивными факторами, во многом определяющими и лечебную тактику. Все современные клинические рекомендации однозначно утверждают, что в подавляющем большинстве случаев мероприятия по лечению злокачественных опухолевых плевритов должны носить паллиативный характер. Основной целью у таких больных является уменьшение симптомов и улучшение качества жизни. Бессимптомные экссудативные плевриты не требуют лечения. Торакцентез или симптоматическое дренирование обеспечивает немедленное улучшение состояния. При невысоком темпе накопления экссудата, редких рецидивах, предполагаемой высокой эффективности противоопухолевого лечения, либо низкой ожидаемой выживаемости можно ограничиться использованием этих процедур. Остальным больным по индивидуальным показаниям рекомендуется минимально инвазивное или хирургическое вмешательство — установка постоянных плевральных катетеров, выполнение различных вариантов плевродеза, эффективность которых достигает 87-96%. Внедрение современных методик проведения плевральных процедур позволило снизить частоту их осложнений до 2,7-4,0%. Несомненно, необходимо продолжать совершенствование существующих алгоритмов и поиск альтернативных решений, в том числе и на основе комплексного применения возможностей современной медицины.

Ключевые слова: злокачественный экссудативный плеврит, торакцентез, постоянный

плевральный катетер, плевродез, рак лёгкого, злокачественная мезотелиома плевры, инвазивная диагностика

### **Введение**

Опухолевый или злокачественный плеврит (МРЕ — malignant pleural effusion) — это синдром скопления экссудата в плевральной полости при первичном (злокачественная мезотелиома плевры — МРМ — malignant pleural mesothelioma), либо при вторичном опухолевом поражении плевры. Среди всех плевральных выпотов опухолевые находятся на 2 месте после парапневмонических — 15-20%. Ежегодно регистрируется 100 тыс. случаев МРЕ в Европе и до 200 тыс. в США с расходами на стационарное лечение более 5 миллиардов долларов в год и развиваются у 15% всех пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗН). Самыми частыми причинами МРЕ являются: рак легкого (РЛ) — 34-37%, рак молочной железы (РМЖ) — 33-50%, лимфомы — 18%, рак яичника — 7%, опухоли желудочно-кишечного тракта, желудка (до 30%), щитовидной железы (до 25%), рак почки — 2%. Около 2% от общего числа специфических плевральных выпотов приходится на диффузные МРМ. У 5-15% больных к моменту диагностики МРЕ, первичная опухоль не выявлена [1, 11, 12, 18].

Наличие МРЕ обычно свидетельствует о метастатической, реже местнораспространенной форме ЗН с прогнозируемой низкой общей выживаемостью (ОВ) — в среднем 3-12 мес. Так, ОВ при МРЕ для НМРЛ составила — 5,5 мес., для РМЖ — 13 мес., а для МРМ — 9,5 мес. [4, 12, 14]. Смертность в стационаре составляет примерно 12%. Даже минимальный МРЕ является неблагоприятным прогностическим признаком. Так, в исследовании J.M. Porcel et al. (2017) показано, что при бессимптомных плевритах (n=112) медиана выживаемости (МВ) существенно ниже, чем у больных без МРЕ — 7,5 против 12,7 мес. (p=0,001), аналогичные данные получены и в крупном корейском исследовании (7,7 против 17,7 мес., p=0,001). Более чем у

60% пациентов требуются повторные эвакуации плеврального экссудата уже через 7-9 дней после первой процедуры [11, 19].

МРЕ представляет собой экссудат (содержание лактатдегидрогеназы — ЛДГ >200 ЕД/мл, индекс экссудат/сыворотка для ЛДГ >0,6, для белка >0,5, рН <7,3, глюкоза <3,3 ммоль/л) и часто имеет геморрагический характер. Содержание лейкоцитов составляет 1000-10000 в 1 мм<sup>3</sup>, могут быть найдены клетки мезотелия и опухолевые клетки. Опухолевое поражение плевры при РЛ может быть результатом распространения 1) гематогенного; 2) лимфогенного; 3) непосредственного. ЗН могут быть причиной плеврального выпота без прямого вовлечения плевры (паранеопластический выпот — *paramalignant effusion*) и определяться такими факторами, как обструктивная пневмония, тромбоз ветвей легочной артерии (ТЭЛА), блок лимфатических путей средостения и синдром верхней полой вены [14]. Опухолевое поражение плевры может быть, как массивным, так и ограниченным и не всегда сопровождается выпотом.

Большинство пациентов с МРЕ имеют симптоматическую форму, а основными проявлениями являются одышка и, в меньшей степени, кашель и боль в груди. В механизме формирования одышки участвуют как компрессия легочной паренхимы с уменьшением дыхательной поверхности, так и нарушенная механика дыхания. Степень одышки часто непропорциональна объему выпота, мало того он может быть не основной ее причиной. Тогда необходимо определять и другие возможные причины, как связанные с наличием ЗН, так и нет. К первым относятся 1) бронхиальная обструкция с ателектазом легкого, или его части при опухолевом поражении воздухоносных путей, 2) опухолевая инфильтрация паренхимы лёгкого, лимфангит, 3) вовлечение крупных легочных сосудов. Среди неопухолевых причин могут быть 1) воспалительные изменения в лёгком, 2) ТЭЛА, 3) сопутствующая лёгочная и сердечная патология; 4) перикардит. Эвакуация адекватного ситуации объема экссудата может позволить вынести верное суждение о характере одышки. Интенсивная боль в грудной клетке редко бывает связана только с экссудатом и обычно свидетельствует об инвазии опухоли в плевру или грудную стенку [14, 19].

## Материал и методы

Поиск литературы был проведен в сентябре-октябре 2020 года с использованием трех медицинских баз данных: Medline / PUBMED (Национальная медицинская библиотека, США) / EMBASE (Elsevier, Нидерланды) и Cochrane Library (Великобритания). Публикации были включены на основе предварительно определенных критериев приемлемости для каждого клинического аспекта — когортные и

рандомизированные клинические исследования, мета-анализы и систематические обзоры, официальные клинические североамериканские и европейские рекомендации. При проведении анализа использован подход GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) для формулирования вопросов в принятом формате PICO (Patient, Intervention, Comparator, and Outcome — пациент, вмешательство, компаратор и результат) и обобщения соответствующих фактических данных.

## Результаты исследования

Минимальный объем жидкости в плевральной полости, определяемый рентгенологически, составляет около 200 мл, и ее не всегда видно на фоне гиповентиляции и иных сопутствующих изменений в грудной полости, не говоря уже об отдельных мелких узелках по плевре. Кроме того, количество жидкости в плевральной полости может изменяться, вплоть до полного исчезновения и повторного накопления. Ультразвуковое исследование (УЗИ) можно использовать для визуализации плевральной полости и отдельных карманов, позиционирования положения иглы и дренажа (катетера), идентификации межреберных сосудов с целью уменьшения риска возникновения ятрогенного пневмоторакса, геморрагических осложнений и повреждения прилежащих структур, а также для оценки степени расправления легкого. В исследовании D.J. Feller-Kopman et al. (2018) показано, и что УЗИ-навигация позволяет статистически значимо снизить риск возникновения пневмоторакса, по сравнению с альтернативной группой — 4,0% против 9,3% (odds ratio=0,3; 95%CI=0,2–0,7) [11]. Аналогичные результаты со снижением риска пневмоторакса на 19% продемонстрировали и C.J. Mercaldi et al. (2013) (odds ratio=0,81; 95%CI=0,74–0,90) [17].

Обязательный диагностический этап — морфологическая верификация процесса. Наиболее информативной (чувствительность 92-98%) является биопсия плевры, например, во время диагностической, либо лечебной видеоторакоскопии (ВТС). Информативность цитологического исследования при плевральной пункции составляет 25-65%, иммуноцитохимического 88-92%, чрезкожной трепан-биопсии — 65-95%, в зависимости от методики и способа навигации иглы. У 8-10% больных с цитологически подтвержденным злокачественным плевритом при ВТС отсутствуют макроскопические признаки поражения плевры [1, 2, 3, 8].

Все современные клинические рекомендации (ATS/STS/STR, ERS/EACTS Clinical Practice Guideline — 2018-2019 гг.) и основная часть последних исследований однозначно утверждают, что в подавляющем большинстве случаев мероприятия по лечению МРЕ должны носить

паллиативный и симптоматический характер, поскольку пока не было ни одного крупного рандомизированного исследования, способного убедительно обосновать альтернативный подход [12, 14]. Основными целями лечения МРЕ являются: 1) уменьшение основных тягостных симптомов (одышка, кашель и боль в груди); 2) улучшение качества жизни; 3) и лишь затем попытка увеличения ее продолжительности.

В случае впервые выявленного плеврита у ранее не леченных больных системная противоопухолевая химиотерапия может привести к исчезновению выпота в плевральной полости у 30-60% больных. Однако, часто при наличии значимого количества экссудата существенно снижаются функциональные резервы и качество жизни, а пациенты могут продолжать курсы химиолучевой терапии лишь после эвакуации выпота [2, 3, 10].

Для паллиативного и симптоматического лечения экссудативных опухолевых плевритов могут быть использованы следующие основные методы: 1) разгрузочные пункции и симптоматическое дренирование плевральной полости; 2) постоянный плевральный катетер (IPC — *indwelling pleural catheter*); 3) постоянное дренирование плевральной полости (ICD — *intercostal tube drainage*); 4) химический плевродез (талк, сода, акрихин, делагил, тетрациклин, доксициклин, миноциклин, йодповидон); 5) цитостатический плевродез (блеомицин, цисплатин, митоксантрон, этопозид, циклофосфан, доксорубицин); 6) биологический плевродез (интерфероны, интерлейкин-2 с лимфокин-активированными клетками, ОК-432, *coynebacterium parvum*, TGF- $\beta$ , коллаген); 7) физический плевродез (обычно в условиях ВТС — аргоноплазменная, электро-, лазерная коагуляция, криодеструкция, радиочастотная абляция); 8) механический плевродез и хирургическое лечение (частичная и субтотальная париеальная плеврэктомиа); 9) имплантация плевроперитонеального шунта; 10) внутриплевральная фотодинамическая терапия; 11) внутриплевральная химиоперфузия (цисплатин, карбоплатин, митомицин); 12) комбинированный и комплексный плевродез (сочетание различных факторов). Исторически были попытки применения для плевродеза радиоизотопов (золото-198; фосфор-32; хром-51; иттрий-90), однако в настоящее время от них отказались ввиду недостаточной эффективности, высокой стоимости, сложности и небезопасности при использовании.

Большинство авторитетных экспертов считают, что всегда должен применяться индивидуальный подход, основанный на: 1) прежде всего — предпочтениях пациента; 2) общем состоянии (*Perfomans Status* — PS); 3) морфо-

логическом типе опухоли; 4) предполагаемой продолжительности жизни; 5) возможности расправления легкого; 6) доступности методик; 7) опыте учреждения [14, 19].

Подходы к лечению бессимптомных плевральных выпотов, на долю которых приходится до 50% МРЕ, до конца не определены. Большинство публикаций свидетельствуют о том, что они, как правило, не требуют специальных вмешательств, учитывая риск осложнений даже малоинвазивных плевральных процедур. Так в исследовании J.M. Porcel et al. (2017),  $n=556$ , показано, что у 40% пациентов с НМРН развился МРЕ, из них у 20% ( $n=112$ ) не потребовалась эвакуация за все время (10 мес.) наблюдения. С другой стороны, возможным потенциальным преимуществом ранней эвакуации экссудата может быть предотвращение риска развития в последующем синдрома нерасправляющегося легкого [11, 14, 19].

Плевральная пункция (торакоцентез) и симптоматическое дренирование — используется уже на первом этапе, часто не только с лечебной, но и с диагностической целью для подтверждения опухолевой природы плеврального выпота и оценки возможности расправления легкого. Многие исследователи сходятся в том, что этими процедурами можно ограничиться у пациентов с ожидаемой выживаемостью менее 3 мес., либо при невысоких темпах накопления (обычно не более 3-4 торакоцентозов до 1,5 литров за раз) и ожидаемой высокой эффективности противоопухолевого лечения. Остальным больным для предотвращения повторного накопления рекомендуется окончательное плевральное вмешательство — «*definitive pleural intervention*», под которым понимаются процедуры, направленные на обеспечение долгосрочного облегчения симптомов и эффективность которых доказана в когортных исследованиях [14, 19]. Ретроспективное когортное исследование с использованием данных SEER ( $n=23431$ ) показало, что повторные плевральные процедуры потребовались у 55% больных ( $n=12967$ ). Причем ранними они были у 7565 (58%), из них 1811 (24%) получили окончательное лечение. В свою очередь, они сопровождалась уменьшением числа последующих манипуляций в сравнении с торакоцентезами (0,62 против 1,44 процедур на пациента;  $p<0,0001$ ) и меньшим количеством пневмотораксов (0,0037 против 0,009;  $p<0,001$ ) [18].

### **Постоянные плевральные катетеры (Indwelling Pleural Catheters — IPC)**

Учитывая, что более 50% МРЕ рецидивируют после первоначальной эвакуации, метод IPC, является альтернативой торакоцентезу, обычному

дренированию плевральной полости, а иногда и плевродезу, и дает возможность длительного контроля симптомов посредством регулярной эвакуации жидкости, в том числе амбулаторно. ИРС представляют собой силиконовые трубки с диаметром от 15 до 16 F, помещенные в плевральную полость, подкожно туннелированные, выведенные через кожу, с закрытым односторонним клапаном на дистальном конце и манжетой в туннельном сегменте катетера. Систематический обзор 19 серий исследований (n=1370) показал облегчение симптомов у 96% больных, а удаление ИРС из-за осложнений зафиксировано у 8,5% [4, 11, 19]. При необходимости ИРС может оставаться в полости до конца жизни. Спонтанный плевродез без внутриплеврального введения склерозирующего агента возникает ~ у 24–45% больных, обычно в течение 7 недель (чаще между 29 и 59 днями после введения), что связано с воспалением плевры, вызванным катетером [12, 14, 19].

Плевродез — это искусственное уничтожение (облитерация, заращение, симфиз — pleural symphysis) плеврального пространства для предотвращения рецидива выпота, выполняемое с помощью механического, химического, физического или биологического повреждения париетального и висцерального листков плевры. Агрессивное воздействие на плевру запускает воспалительный каскад (через цитокины, IL-8 и др.), неоангиогенез (сосудистый эндотелиальный фактор роста), фиброгенез (трансформирующий фактор роста-β), а также снижает активность фибринолитической системы, что в конечном итоге приводит к развитию плевральных сращений и фиброза [19].

Условием эффективности плевродеза является возможность соприкосновения (apposition) плевральных листков, при темпе дренирования <150 мл/сут. Плевродез может выполняться в операционной, но в последнее время набирают популярность малоинвазивные методики, обозначаемые как неоперационный, палатный, или прикроватный (bedside) плевродез. Он включает следующие этапы: 1) введение ИРС; 2) полная эвакуация плеврального содержимого; 3) введение склерозирующего агента после достижения рентгенологического расправления легкого; 4) перекрытие катетера на 1-2 часа; 5) продолжение дренирования; 6) удаление ИРС не ранее 24 часов после плевродеза [19]. Эффективность плевродеза обычно оценивается 1) исходя из принципиально важного субъективного суждения больного (patient-related outcome measures — PROMs — связанные с пациентом показатели результата и QoL); 2) объективно на основе 30-дневной рентгенологической оценки состояния плевральной полости (менее важный

показатель) [4, 12, 19]. В соответствии с критериями Американского торакального общества, эффективность плевродеза определяется как 1) полный эффект (отсутствие повторного накопления жидкости до исхода); 2) частичный эффект (повторное накопление жидкости, но дальнейшие плевральные процедуры не требуются на протяжении жизни пациента) и 3) отсутствие эффекта [19].

Не существует идеального средства для медикаментозного плевродеза, наиболее часто используется тальк, за которым следуют доксицилин, йодоповидон, блеомицин и нитрат серебра (SN), тетрацилин, nitrogen mustard (mustine, mechlorethamine), митоксантрон, доксорубицин, митомицин С, цисплатин, этопозид, цитарабин и декарбазин и омела (mistletoe) [1, 5, 11, 14, 19].

Исторически, тальковый плевродез был одним из первых, его использование в качестве плеврального склерозанта было впервые описано еще в 1935 г. В большинстве стран мира тальк является официально рекомендованным склерозантом, который может вводиться в плевральное пространство в виде суспензии с физиологическим раствором или распределяться (по возможности равномерно) в виде пудры (пудраж — poudrage) через дренаж, или распылитель в процессе ВТС, либо торакотомии. Многие крупные РКИ посвященные тальковому плевродезу демонстрируют частоту полного клинического и рентгенологического эффекта до 75% в течение первого мес., превосходящую результативность других склерозирующих агентов [12, 14].

Теме сопоставления эффективности способа проведения талькового плевродеза (в виде пудры, или суспензии) посвящено множество исследований, в том числе РКИ, и 3 систематических обзора. В метаанализе 28 исследований, проведенном S.K. Mummadi et al. (2014), не было выявлено разницы в успешности плевродеза (OR=1.06, 95% CI:0.99–1.14), как и в РКИ С.М. Dresler et al. (2005г., n=501) — 78% против 71%. Из РКИ самое крупное (n=482), использующее в качестве критерия эффективности рентгенологическое расправление легкого более 90%, не обнаружило различий между этими вариантами плевродеза через 1 мес. (78% для пудры против 72% для суспензии), в том числе и по структуре осложнений. В целом следует признать, что выбор использования тальковой пудры или суспензии больше зависит от конкретной клинической ситуации, опыта и традиций клиники, чем от их эффективности. В мета-анализе 48 исследований, проведенном A. Bucknor et al. (2015) эффективность плевродеза нитратом серебра составила 89–96%, причем успеха удалось добиться у 89% больных с предыдущим неудачным

тальковым плевродезом. Блеомицин — цитотоксический препарат, который регулярно используется в качестве плеврального склерозанта (0,75 МЕ/кг). Iodopovidone (бетадин; 10-20 мл/кг 2%, 5% и 10%) является недорогим антисептическим средством и обладает эффективностью плевродеза до 88,7%. Акрихин (хинакрин) — противомалярийное средство, обычно используется при плевродезе в Скандинавии, эффективность сопоставима с тальком [19]. По-прежнему, иногда применяются бактериальные производные. Например, использование *Corynebacterium parvum* демонстрирует общий показатель успеха 76%. ОК-432 (Picibanil) является инактивированным препаратом *Streptococcus pyogenes*, который широко используется в Японии, но его доступность ограничена за пределами Юго-Восточной Азии [14, 19]. Был проведен ряд исследований, в том числе, РКИ изучающих влияние диаметра дренажа на эффективность проводимых мероприятий, которые показали, что использование трубок малого диаметра сопровождается статистически значимыми различиями эффективности плевродеза (24F 30% против 12F 24%). Однако более тонкие дренажи позволяют добиться уменьшения болевого синдрома и снижения количества осложнений [4, 14]. Многие публикации показывают, что экономически более выгодно использовать IPC у пациентов с МВ менее 3 мес. (чаще НМРЛ), а плевродез — при МВ более 12 мес. (чаще МРМ, РМЖ) [19].

### Хирургические паллиативные методы

Агрессивность лечения во многом определяется опытом и традициями клиники, а также профессиональными предпочтениями — по статистике пульмонологи в 80% случаев предпочитают использовать малоинвазивные методы, а торакальные хирурги в качестве терапии первой линии у 70% больных используют различные варианты ВТС и открытых вмешательств [14]. Во многих центрах используется малоинвазивная методика плевроскопии под местной анестезией с седацией на спонтанном дыхании, позволяющая как верифицировать диагноз, так и в ряде случаев разделить плевральные сращения, имеющиеся при 30-35% МРЕ и выполнить завершающий плевродез при сохранившейся способности легкого к расправлению [14, 19].

Плевродез в условиях ВТС целесообразно использовать у кандидатов с хорошей ожидаемой продолжительностью жизни. Помимо лекарственного ВТС-плевродеза хирургические методы включают 1) физический плевродез и 2) частичную и полную плеврэктомию. Преимуществом хирургических методов является хорошая визуализация и доступность для манипуляций

всех отделов легкого и плевральной полости, удобство для использования любого оборудования, а также возможность непосредственного контроля способности легкого расправляться при повышении давления в дыхательных путях через интубационную трубку. Некоторые хирурги выполняют полную декортикацию, в попытке устранить причины нерасправляющегося легкого, хотя это связано с частыми осложнениями и длительной утечкой воздуха [14].

В ряде исследований (4 из них рандомизированные) сравнивали хирургические методы с «консервативным» плевродезом и получили разноречивые данные. Так например, L.J. Gu и W.J. Wang (2006) рандомизировали 53 пациента с НМРЛ и МРЕ, которым выполнялись ВТС-плеврэктомию или только дренирование. Было зафиксировано значительное преимущество ВТС в эффективности (92,3% против 59,3%,  $p < 0,05$ ) и статусе Карновского ( $33,5 \pm 11,3$  против  $24,07 \pm 10,5$ ,  $p < 0,05$ ), без различий в общей выживаемости. В тоже время большое количество работ не находят значимых различий при сравнении эффективности малоинвазивных и хирургических методик [4, 11, 14, 19].

Одним из современных методов является внутривидеоплевральная химиоперфузия — обработка плевральной полости через дренажи раствором цитостатика в условиях нормо-, или гипертермии как с паллиативной целью, так и после попыток радикального хирургического лечения в качестве завершающего этапа. Лечение может быть использовано как изолировано, так и в комбинации с другими внутривидеоплевральными методиками. По данным Е.В. Левченко и соавт. (2015) максимальная хирургическая циторедукция, фотодинамическая терапия и гипертермическая плевральная химиоперфузия при МРЕ позволяет увеличить медиану безрецидивной выживаемости до 11 мес., а общую МВ до 23 мес. при послеоперационной летальности 1,9% [2].

Одной из хирургических методик (в частности, иногда рекомендуемой при NEL) является наложение плевроперитонеального шунта, проведенного под кожей от плевральной к брюшной полости. Экссудат перекачивается вручную с помощью насосной камеры в подкожной клетчатке над краем реберной дуги. В исследованиях, посвященных этому вопросу, сообщается о 95% успешности метода, однако нередко сопутствующий МРЕ асцит является противопоказанием для плевроперитонеального шунтирования [14].

Под термином «нерасправляющееся легкое» (фиксированное, nonexpandable, unexpandable, entrapment, trapped lung) понимается неспособность легкого полностью расправляться и заполнять плевральную полость в результате фиброзных, рубцовых изменений, сращений и

утолщения висцеральной плевры, неадекватного клиренса экссудата. Это состояние развивается у  $\approx 30\%$  пациентов с МРЕ [4]. Возможность расправления легких обычно оценивается клинически и рентгенологически после эвакуации содержимого, или, что более информативно, с помощью искусственной вентиляции при повышенном давлении в дыхательных путях, если лечебные мероприятия проводятся под общим наркозом. Изменение при манометрии давления в плевральной полости более 19 см  $H_2O$ , измеренное после удаления 500 мл жидкости, предсказывает 98% вероятность успешного расправления легкого [4, 11]. Согласно данным 3-х рандомизированных исследований, для лечения этих состояний может быть использовано внутриплевральное введение фибринолитических агентов (стрептокиназа, урокиназа, тканевой активатор плазминогена) с эффективностью 72,2-96% ( $p < 0,001$ ), улучшая отток экссудата, расправление легкого, уменьшая длительность пребывания в стационаре (6,2 против 8,7 дней), позволяя выполнить химический плевродез и улучшая выживаемость (48 против 69 дней; все  $p < 0,05$ ), существенно не влияя на симптомы МРЕ [4, 11, 19].

### Осложнения

К осложнениям, потенциально возможным при лечении злокачественных плевральных выпотов, относятся: пневмоторакс, инфицирование плеврального содержимого, нагноения мягких тканей грудной стенки, болевой синдром, лихорадка, кровотечение из сосудов грудной стенки и лёгкого, аллергические реакции, повреждение и диспозиция (смещение) внутренних органов и срединных структур, повреждение и нарушение проходимости дренажа (катетера), плевральные сращения и развитие отграниченных карманов и перегородочных плевритов.

Ятрогенный пневмоторакс является наиболее распространенным осложнением торацентеза и у некоторых больных требует дренирования. По данным литературы в прошлом его частота достигала 32-39%. После появления современных наборов для плевральных процедур (игл, дренажей, катетеров) и особенно с внедрением ультразвуковой навигации их частота по данным мета-анализа 24 исследований ( $n=6605$ ) снизилась до 6,0% в целом, и до 4,0% при использовании УЗИ: (4,0% vs. 9,3%; odds ratio=0,3, 95%CI:0,2–0,7). В более позднем крупном ретроспективном когортном исследовании, опубликованном в 2013 г. ( $n=62261$ ) общий риск пневмоторакса оценивался в 2,7%, также показано, что УЗИ снижает его на 19% (odds ratio=0,81, 95%CI:0,74–0,90) [11, 17, 18].

Наиболее частыми нежелательными явлениями при внутриплевральном введении талька являются боли в груди (68%) и лихорадка (47%) [6]. Острый респираторный дистресс-синдром является самым тяжёлым осложнением, но развивается редко (0,28% в недавнем мета-анализе) и обычно объясняется системным поглощением мелкодисперсного талька (с размерами частиц  $< 15-20$  мкм) с последующим высвобождением медиаторов воспаления, особенно после плевральной абразии или множественной биопсии легкого [11, 14, 19]. При использовании ИРС побочные эффекты встречаются у 10–20% пациентов. Связанная с методикой внутриплевральная инфекция достигает 0–12%, часто через 6–8 недель после установки катетера. В большом многоцентровом обзоре ( $n=1021$ ) проведенном в Европе, Северной Америке и Австралии частота инфекционных осложнений составила 4,8%, а смертность от этой причины — 0,29%. Ассоциированные с ИРС нагноения грудной стенки и плевральные инфекции составили 7,3% и 4,6% [11, 14]. Метастазы в дренажном (ИРС) туннеле или катетерном тракте чаще возникают у пациентов с МРМ (до 5%). Многие авторы пишут, что в таких ситуациях эффективна лучевая терапия на метастатические очаги [19].

Нередко проведение плевродеза сопровождается выраженным болевым синдромом. Исторически существовало предубеждение, что нестероидные противовоспалительные препараты могут снизить успешность метода, в основе которого лежит воспалительный процесс в плевральной полости. N.M. Rahman et al. (2015) рандомизировали 320 пациентов, лечившихся высокими дозами ибупрофена (800 мг три раза в день) или опиатами в период проведения плевродеза и не продемонстрировали существенных различий в эффективности (23% против 20%). Отсутствие негативного влияния кортикостероидов подтверждено в других работах [4, 14, 19]. Повреждение и нарушение проходимости дренажа (катетера) достигают 10% и лечатся, исходя из конкретной клинической ситуации: промывание, удаление целиком, или фрагментарно [5, 19].

### Прогнозирование

Наиболее информативными и признанными прогностическими инструментами в отношении опухолевых экссудативных плевритов в настоящее время являются шкала LENT и алгоритм Brims. F.J. Brims et al. (2016) в когортном исследовании ( $n=482$ ) разработали прогностическое древо (Brims' prognostic score), показавшее свою информативность. Методика разделила пациентов на 4 группы, с выживаемостью 34; 17,7; 12,0 и 7,4 мес. с чувствительностью 94,5% и положи-

тельной прогностической ценностью 76%. Факторами, значимо связанными с выживаемостью, являются пол, возраст, морфологический тип опухоли, дифференцировка, PS, стадия и маркеры воспаления в крови и плевральной жидкости [5]. Валидизированный алгоритм LENT (pleural fluid LDH level + ECOG PS + NLR + Tumor type) объединяет показатель уровня ЛДГ (LDH), функциональный статус (performance status — PS) ECOG, отношение нейтрофилов к лимфоцитам в сыворотке крови и тип опухоли, на основании которых формируются три группы риска. Например, в исследовании, включившем 789 больных, была продемонстрирована высокая прогностическая ценность показателя LENT — группы с низким (оценка 0–1), умеренным (оценка 2–4) и высоким (оценка 5–7) риском имели соответствующие медианы выживаемости (МВ) 319, 130 и 44 дня [14, 19]. Следует признать, что большинство современных клинических руководств и консенсусов, как и прежде, не рекомендует рутинно выполнять радикальные хирургические вмешательства пациентам с плевральной диссеминацией (M1aPLE). В большинстве исследований речь идет об интраоперационно диагностированных локальных опухолевых поражениях плевры. В исследовании J.S. Ryu et al. (2014), включившем данные о лечении 2061 пациента, показано, что МВ у оперированных больных M1aPLE была статистически значимо ниже, чем в контрольной группе (HR=1,40; 95%CI:1,21-1,62). По данным N. Sawabata et al. (2002) также не выявлено преимуществ полной (R0), либо неполной (R1) резекции перед экзплативной торакотомией у пациентов с незначительным MPE объемом менее 300 мл [5, 15]. МВ и 5-летняя выживаемость, соответственно, составили 13 мес. и 9% для группы R0; 34 мес. и 10% для группы R1 (p=0,3); и 17 мес. и 0% для группы в которой выполнена только биопсия (p=0,8) [7, 9, 13, 15].

В то же время в ряде публикаций последнего времени демонстрируются и преимущества использования хирургического этапа лечения у больных с M1aPLE при НМРЛ. Успех этих операций заключается в тщательном отборе больных с учетом функционального статуса, характера и степени распространения опухолевого процесса, а также ряда прогностических и предиктивных маркеров. По результатам анализа базы данных SEER (n=43538; 16,8% — n=7321-M1a) у пациентов после хирургического лечения ОВ оказалась значительно лучше: (40,4 мес., 95%CI:36,9–43,8), чем у пациентов без операции (16,7 мес., 95%CI:16,2–17,3; p<0,001). Благоприятными факторами, значимо влияющими на результаты и определяющими операбельность были возраст моложе 75 лет, женский пол, критерии T и N [16, 20].

## Выводы

Таким образом, несомненно, необходимо продолжать совершенствование существующих диагностических и лечебных алгоритмов и поиск альтернативных решений, в том числе и на основе своевременного комплексного применения различных современных возможностей в отношении больных с первичным и метастатическим опухолями плевры. Оптимизация использования арсенала существующих и перспективных методов лечения злокачественных поражений плевры является одним из важнейших направлений современной онкологии, а многие аспекты рационального подхода к разрешению этой актуальной проблемы остаются нерешёнными и требуют дальнейшего изучения.

### Конфликт интересов

*Авторы не имеют партнерских отношений и не принимают финансового участия, в каких бы то ни было организациях или юридических лицах, имеющих финансовую заинтересованность или финансовые разногласия в отношении предмета или материалов, рассматриваемых в настоящей рукописи.*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Арсеньев А.И., Нефедов А.О., Левченко Е.В. и соавт. Оптимизация методов лечения хирургических осложнений при раке лёгкого. Вопросы онкологии. 2012; 58(5):674-679.
2. Левченко Е.В., Мамонтов О.Ю., Сенчик К.Ю. и др. Гипертермическая химиоперфузия плевральной полости в комбинированном лечении злокачественной мезотелиомы плевры. Вопросы онкологии. 2014;4:482-485.
3. Arrieta O., Escamilla-López I., Lyra-González I. et al. Radical aggressive treatment among non-small cell lung cancer patients with malignant pleural effusion without extrathoracic disease. J. Thorac. Dis. 2019;11(2):595-601.
4. Bibby A.C., Dorn P., Psallidas I. et al. ERS/EACTS statement on the management of malignant pleural effusions. Eur. Respir. J. 2018;52: 1800349. <https://doi.org/10.1183/13993003.00349-2018>.
5. Brims F.J., Meniawy T.M., Duffus I. et al. A novel clinical prediction model for prognosis in malignant pleural mesothelioma using decision tree analysis. J. Thorac. Oncol. 2016; 11: 573-582.
6. Chen J., Li Z., Xu N. et al. Efficacy of medical thoracoscopic talc pleurodesis in malignant pleural effusion caused by different types of tumors and different pathological classifications of lung cancer. Int. J. Clin. Exp. Med. 2015; 8(10):18945–18953.
7. Chiang C.L., Wang L.C., Ho H.L. et al. Effect of postoperative systemic therapy on pulmonary adenocarcinoma with unexpected pleural spread detected during thoracotomy or thoracoscopy. Oncotarget. 2017; 9(4):5435-5444.
8. Clive A.O.J., Bhatnagar R., Preston N.J. et al. Interventions for the management of malignant pleural effusions:

- a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 5:CD010529.
9. Dai C., Ren Y., Xie D. et al. Does lymph node metastasis have a negative prognostic impact in patients with NSCLC and M1a disease? *J. Thorac. Oncol.* 2016;11(10):1745-1754.
  10. Davies H.E., Mishra E.K., Kahan B.C. et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion: the TIME2 randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307: 2383-2389.
  11. Feller-Kopman D.J., Reddy C.B. et al. On behalf of the American Thoracic Society, Society of Thoracic Surgeons, and Society of Thoracic Radiology. Management of Malignant Pleural Effusions. An Official ATS/STS/STR Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198(7):839-849.
  12. Guinde J., Georges S., Bourinet V. et al. Recent developments in pleurodesis for malignant pleural disease. *Clin. Respir. J.* 2018;12:2463-2468.
  13. Ichinose Y., Tsuchiya R., Koike T. et al. Prognosis of resected non-small cell lung cancer patients with carcinomatous pleuritis of minimal disease. *Lung Cancer.* 2001;32(1):55-60.
  14. Koegelenberg C.F.N., Shaw J.A., Irusen E.M., Gary Lee Y. C. Contemporary best practice in the management of malignant pleural effusion. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2018;12:1-13.
  15. Lan R.S., Lo S.K., Chuang M.L. et al. Elastance of the pleural space: a predictor for the outcome of pleurodesis in patients with malignant pleural effusion. *Ann. Intern. Med.* 1997;126:768-774.
  16. Li H., Sun Z., Yang F. et al. Primary tumour resection in non-small-cell lung cancer patients with ipsilateral pleural dissemination (M1a): a population-based study. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2019;55(6):1121-1129.
  17. Mercaldi C.J., Lanes S.F. Ultrasound guidance decreases complications and improves the cost of care among patients undergoing thoracentesis and paracentesis. *Chest.* 2013;143:532-538.
  18. Ost D.E., Niu J., Zhao H. et al. Quality Gaps and Comparative Effectiveness of Management Strategies for Recurrent Malignant Pleural Effusions. *Chest.* 2018;153(2):438-452.
  19. Porcel J.M., Lui M.M.S., Lerner A.D. et al. Comparing approaches to the management of malignant pleural effusions. *Expert Review of Respiratory Medicine.* 2017. DOI: 10.1080/17476348.2017.1300532.
  20. Ren Y., Dai C., Shen J. et al. The prognosis after contraindicated surgery of NSCLC patients with malignant pleural effusion (M1a) may be better than expected. *Oncotarget.* 2016;7(18):26856-26865.

*A.I. Arseniev, A.O. Nefedov, A.S. Barchuk,  
S.N. Novikov, A.A. Barchuk, S.A. Tarkov, S.V. Kanaev,  
K.A. Kostitsin, A.V. Nefedova, K.E. Gagaa,  
N.Y. Aristidov*

### **Treatment algorithms for malignancies accompanied by pleural effusion**

«N.N. Petrov NMRC of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russia, St. Petersburg

Pleural effusion accompanying malignant lesions of the pleura is often a marker of the spread of the tumour process. Effusion is associated with the limited opportunities of the local control and as a consequence with poor long-term results. The morphological, immunohistochemical, and molecular features of the tumour are important prognostic and predictive factors that largely determine the therapeutic tactics. Clinical guidelines in the vast majority of cases with pleural effusion indicate that the treatment goal is palliation. The main goal in these patients is to reduce symptoms and improve quality of life. Asymptomatic pleural effusion does not require treatment. Thoracentesis or symptomatic drainage provides immediate relief. With low exudate volumes and accumulation rate, rare relapses and the expected response from the systemic treatment, or, on the other hand, a short expectancy of life, it is possible to limit the management of such cases with symptomatic drainage only. In selected individuals with pleural effusion minimally invasive or surgical interventions are also recommended. These include the installation of indwelling pleural catheters, the implementation of various pleurodesis techniques. In selected subgroups, the local control can reach 87-96%. The introduction of modern surgical techniques for pleural procedures has reduced the incidence of adverse events rate to 2,7-4%. There is no doubt that it is necessary to improve algorithms and search for alternate solutions, including those based on combined approaches to the treatment of patients with malignant neoplastic lesions of the pleura.

**Key words:** malignant pleural effusion, thoracentesis, indwelling pleural catheters, pleurodesis, lung cancer; malignant pleural mesothelioma, invasive diagnosis

Поступила в редакцию 06.11.2020 г.

*А.М. Бейшембаев<sup>1</sup>, К.И. Жордания<sup>2</sup>, Т. Жекшенбек<sup>1</sup> кызы*

## Стромально-клеточные опухоли яичников

<sup>1</sup>Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации имени С.Б. Даниярова Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, Кыргызская Республика,  
<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

**В обзоре представлены последние данные по редкому типу новообразований яичников — стромально-клеточным опухолям, которые составляют 7-8% овариальных неоплазий. Данная группа заболеваний характеризуется неоднозначным прогнозом и высокой частотой рецидивирования. В работе представлена общая характеристика СКОЯ, описаны наиболее часто встречающиеся и редкие нозологические формы. Отдельно охарактеризованы современные диагностические и лечебные подходы. Авторами подробно показаны проблемы в ранней диагностике первичных СКОЯ и их рецидивов, отсутствие единого подхода в терапевтической тактике и необходимость дальнейшего изучения данной группы новообразований яичника.**

**Ключевые слова:** стромально-клеточные опухоли яичников, гранулезоклеточная опухоль яичника, диагностика, лечение, биохимические маркеры

### Общая характеристика СКОЯ

Опухоли женской репродуктивной системы стоят на первом месте по частоте онкологической заболеваемости у женщин. Каждый год по всему миру выявляется более 170 000 опухолей яичников (данные Международного агентства по изучению рака). В нашей стране ежегодно у 12 500 пациенток диагностируются опухоли яичников, что составляет 17,1 на 100 000 женщин. В общей онкологической заболеваемости новообразования яичников занимают 7 место (около 7%). Среди онкогинекологических заболеваний опухоли яичника находятся на 3 месте после рака эндометрия и рака шейки матки [1].

Стромально-клеточные опухоли яичников (СКОЯ) являются относительно редким типом опухолей данной локализации и составляют 7-8% от всех овариальных неоплазий [2]. Согласно международным данным, СКОЯ могут составлять от 5 до 8% всех новообразований яичников (2,1 случая на миллион женщин). В большинстве случаев для СКОЯ характерно доброкачественное течение с медленным ростом,

но в существенном количестве случаев наблюдалось агрессивное течение заболевания. Ситуацию осложняет морфологическая неоднородность даже в пределах опухолей одного типа [3, 4].

СКОЯ содержат клетки зернистой оболочки фолликулов, гранулезные клетки, тека-клетки, которые являются производными внутренней соединительнотканной оболочки яичников, клетки Сертоли и Лейдига, различные фибробласты стромального происхождения. СКОЯ часто встречаются у женщин репродуктивного возраста, при этом в половине случаев заболевание протекает бессимптомно, что зачастую затрудняет установление и верификацию диагноза [3].

Описаны семейные формы этих новообразований. СКОЯ могут сопровождаться рядом заболеваний и синдромов, таких как болезнь Оллье (энхондроматоз) и синдром Маффуччи (энхондроматоз и гемангиоматоз) [5]. При некоторых формах СКОЯ могут сочетаться с синдромом Мейгса (опухоль яичников в комплексе с реактивным плевритом и асцитом). В последние годы активно исследуются молекулярно-биологические особенности данной группы новообразований [4].

Существует множество попыток классифицировать СКОЯ, при этом наиболее удачной и клинически удобной с нашей точки зрения является классификация международной группы по изучению гинекологического рака (рис. 1) [6].

### Клинико-морфологические особенности СКОЯ

Как указывалось выше, существует большое количество различных типов СКОЯ, для каждого из которых характерен ряд клинико-морфологических особенностей.

Наиболее распространенной стромально-клеточной овариальной неоплазией является гранулезоклеточная опухоль яичников (ГКОЯ). По сравнению с редкими типами опухолей полового тяжа ГКОЯ встречается достаточно часто и составляет 4% от всех злокачественных

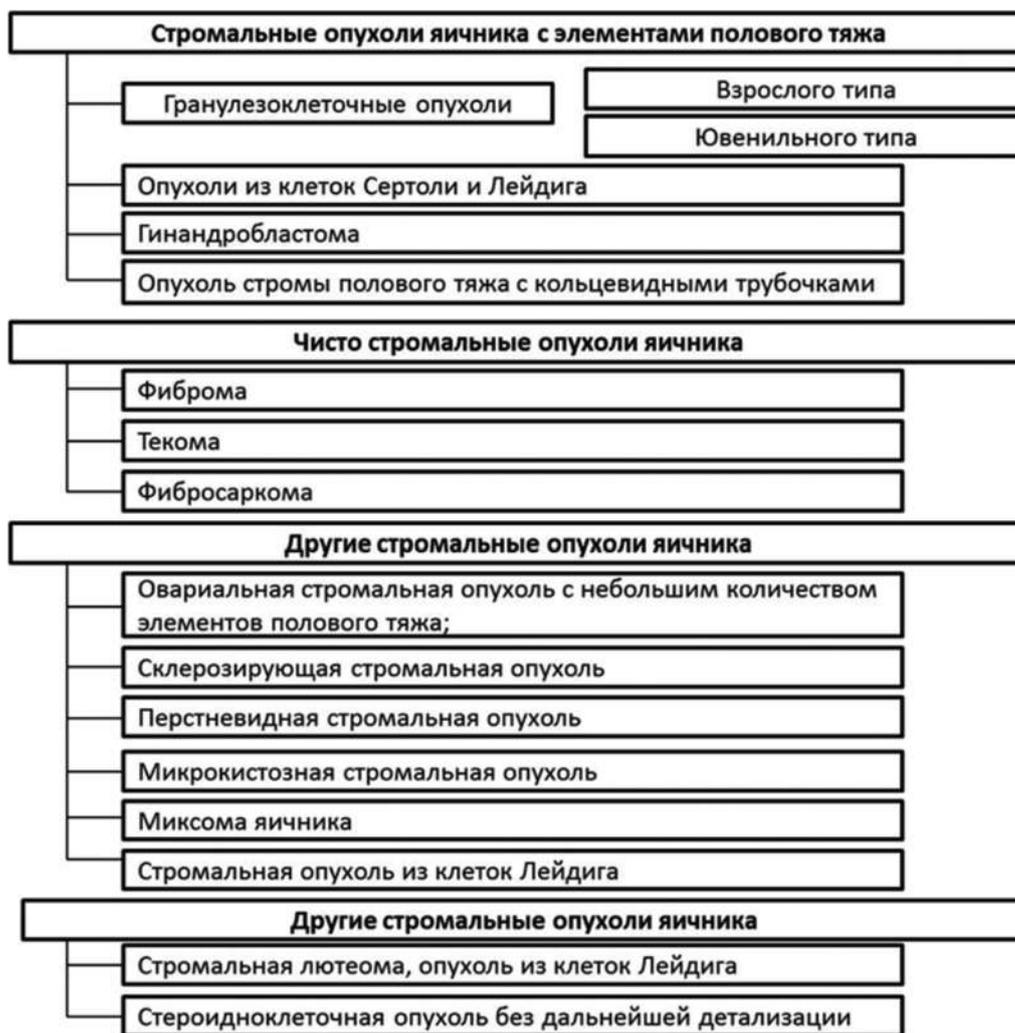


Рис. 1. Классификация стромально-клеточных опухолей яичника

новообразований яичников. Среди всех стромально-клеточных новообразований ГКОЯ составляет более половины всех описанных случаев (50–55%), встречаясь значительно чаще, чем текомы, фибромы, гинандробластомы, андробластомы и другие более редкие формы СКОЯ [7]. Помимо этого, ГКОЯ можно отнести к самым часто встречающимся гормонпродуцирующим новообразованиям яичника, которые составляют 85% от данной группы заболеваний [8–14]. Для ГКОЯ характерно частое, но достаточно позднее рецидивирование (порядка 40% случаев).

Согласно клинико-морфологическим и анamnестическим особенностям выделяют 2 варианта ГКОЯ: взрослый и ювенильный типы. Гранулезоклеточные опухоли взрослого типа (ГКОВТ) преобладают в структуре ГКОЯ и составляют 95%, поражая в основном женщин в пери- и постменопаузальный период [1, 15–17]. В молодом и подростковом возрасте ГКОВТ встречается достаточно редко (менее 1% случаев) [5].

Другой тип СКОЯ — опухоль из клеток Сертоли-Лейдига поражает женщин различного

возраста, в 75% случаев встречаясь у молодых пациенток. Опухоль из клеток Сертоли-Лейдига может варьировать от 5 до 15 см в диаметре и иметь солидное или кистозное строение. При данном типе опухолей возможно формирование очагов обширного некроза с кровоизлияниями [18, 19].

Гинандробластома встречается крайне редко, составляя менее 1% СКОЯ. Гинандробластома может продуцировать избыточное количество андрогенов, приводя к вирилизации. Течение данной опухоли в 70–80% случаев доброкачественное, однако у ряда больных имело крайне агрессивный характер [20, 21, 22].

Опухоли из кольцевидных трубочек подразделяются на два типа: с синдромом Пейтца-Егерса и без данного синдрома. Синдром Пейтца-Егерса представляет собой генетическое заболевание, в основе которого лежит мутация гена STK11. У больных с опухолью из кольцевидных трубочек с синдромом Пейтца-Егерса опухоль яичников с обеих сторон встречается практически в 80% случаев. У больных без данного синдрома опухоль чаще бывает односторонней. При

опухолях из кольцевидных трубочек описана гиперсекреция прогестерона и антимюллеров гормон (АМГ) [23, 24].

Представителем опухолей стромы полового тяжа из чисто стромальных элементов является фиброма яичника, которая чаще всего диагностируется у женщин среднего и старшего возраста. При распространенном поражении у ряда пациенток описывается поражение брюшины и развитие выраженного асцита [25].

Текомы выявляются у больных более старшего возраста, чаще всего с отягощенным гинекологическим анамнезом. В большинстве случаев для текомы характерно одностороннее поражение яичника и доброкачественное течение, однако возможно развитие осложнений, включая появление реактивного выпота и асцита [26].

Фибросаркома — гормонально неактивная опухоль, составляющая около 7% от всех новообразований овариальной стромы. При этом для данной опухоли характерен высокий метастатический потенциал, что приводит к агрессивному течению и необходимости комплексного лечения, включающего оперативное лечение и полихимиотерапию [27, 28].

Склерозирующая стромальная опухоль имеет значительные клиничко-морфологические отличия от теком и фибром. Опухоль характерна для молодых женщин и проявляет высокую гормональную активность за счет эстрогенов и андрогенов в различных соотношениях. Несмотря на выраженную гормональную симптоматику, течение данного типа опухолей относительно доброкачественное, прогноз благоприятный [29].

Перстневидная стромальная опухоль яичников — крайне редкая стромальная опухоль, в ряде случаев протекающая бессимптомно и обладающая высокой степенью злокачественности [30].

Микрокистозная стромальная опухоль характерна для пожилых пациенток и не проявляет какой-либо гормональной активности. Несмотря на это, чаще всего выявляется на ранних стадиях и имеет благоприятный прогноз [31].

Миксома характеризуется избыточным накоплением слизи в пораженном яичнике и значительной вариабельностью размеров очага (5-25 см). В ряде случаев при миксоме развивается диссеминация миксоматозными тканями по брюшной полости, также часто возникают рецидивы заболевания [32].

К редким формам СКОЯ относятся стромальные опухоли из клеток Сертоли, стромальные лютеомы, опухоли из клеток Лейдига и стероидно-клеточные опухоли яичников без дальнейшей детализации. Малое количество данных типов не позволяет подробно проанализировать их

клиничко-морфологические особенности и ставит необходимость их дальнейшего изучения и описания, как минимум на уровне клинических наблюдений [33, 34].

В ряде случаев при СКОЯ отсутствует специфическая клиническая картина и патогномичные симптомы. Больные могут жаловаться на болезненность и чувство сдавления в области живота, поясницы, при этом подобная клиническая картина наблюдается при достаточно крупных опухолях [8, 9].

С другой стороны, как уже говорилось выше, многие типы СКОЯ обладают гиперсекреторным свойством. СКОЯ способны продуцировать стероидные (эстрогены, реже прогестероны и андрогены) и гликопротеидные (ингибины, мюллеровская ингибирующая субстанция) гормоны. Например, при ярко выраженной клинической картине у более 75% больных заболевание диагностируют в I стадии.

Гиперсекреция женских половых гормонов (главным образом эстрогена) приводит к нарушениям менструального цикла по типу гиперполименореи у молодых девушек, аменореи с последующими ациклическими кровянистыми выделениями или кровотечением у женщин более зрелого возраста, а также развитию дисгормональных симптомов омоложения у пожилых пациенток [3, 4].

Помимо эстрогенов СКОЯ могут продуцировать андрогены, что приводит к совершенно иной, противоположной клинической симптоматике. Для больных СКОЯ с андрогенной стимуляцией развиваются признаки вирилизации. В ряде случаев возможна сочетанная гиперсекреция эстрогенов и андрогенов в различных пропорциях, что может серьезно осложнять течение заболевания и затруднять его диагностику [4].

В то же время существуют гормонально-неактивные СКОЯ что, по мнению ряда авторов, свидетельствует о низкой степени дифференцировки опухолевых клеток и, следовательно, о худшем прогнозе [13, 22].

В целом, СКОЯ характеризуются благоприятным прогнозом: 5-летняя общая выживаемость при I стадии может составлять 95-98%, II-IV стадии — 23%. Рецидивы заболевания после только хирургического лечения возникают более чем в 40% случаев: у 2/3 больных прогрессирование наступает в течение первых 8 лет, у остальных — позже [8, 12, 35].

### Диагностика СКОЯ

Диагностика СКОЯ включает подробный сбор анамнестических данных, физикальное обследование, а также инструментальные, биохимические и патоморфологические исследования [3].

При сборе анамнеза особое внимание уделяется наличию сопутствующих семейных заболеваний у родственников, изменениям образа жизни пациентки, ее поведения, а также оценке других психически-социальных факторов [3, 4].

Большое значение имеет бимануальное обследование, при котором в большинстве случаев есть возможность выявить одностороннее опухолевое поражение. В поздних стадиях при распространенном процессе выявляется и двустороннее поражение. В ряде случаев опухоли двух яичников могут быть выявлены как единый конгломерат. При локализованных опухолях небольшого размера результаты бимануального обследования могут быть негативными, тогда как распространенные образования хорошо пальпируются. Средний линейный размер опухолей яичников из стромы полового тяжа достигает 12-15 см. По своей структуре СКОЯ могут быть солидного, кистозного или солидно-кистозного характера, при этом в ряде случаев возможен разрыв капсулы опухоли. При разрыве опухоли будет наблюдаться клиническая картина «острого живота», что обусловлено развитием внутреннего кровотечения после нарушения целостности капсулы [9, 12].

Золотым стандартом для диагностики СКОЯ является ультразвуковая томография органов брюшной полости с обязательным трансвагинальным исследованием органов малого таза. При спорных или малоинформативных случаях и наличии показаний назначаются ПЭТ, КТ, МРТ [16].

Лабораторные биохимические исследования играют важнейшую роль при СКОЯ, особенно при наличии гормональной активности опухоли. В крови больных исследуются такие показатели, как  $\beta$ -ХГЧ, альфафетопротеин АФП, ЛДГ, ингибин В, антимюллеровский гормон, а также проводится анализ половых гормонов, гиперсекреция которых может быть ассоциирована с теми или иными клиническими симптомами [36, 37]. Особое значение имеет анализ ингибина В, который, по данным ряда авторов, является высокоэффективным диагностическим маркером ГКОЯ и других опухолей стромы полового тяжа [10, 38, 39]. При этом крайне важно, чтобы анализ ингибина В проводился с учетом функционального состояния яичников [10, 24].

При морфологическом обследовании СКОЯ микроскопически выявляются следующие типы клеток: гранулезные клетки, клетки зернистой оболочки фолликулов, тека-клетки, клетки Сертоли и Лейдига, различные фибробласты стромального происхождения. Для каждого типа СКОЯ характерна определенная гистологическая

картина, при этом тактика лечения и последующего наблюдения больных СКОЯ должна определяться с учетом особенностей клинимо-морфологического варианта опухоли, клинической манифестации опухолевого процесса и определения предикторов рецидивирования заболевания [2, 35].

Большинство авторов [2, 35, 40, 41] описывает следующие прогностически неблагоприятные факторы при СКОЯ:

- поздняя стадия заболевания;
- низкая степень клеточной дифференцировки;
- высокое митотическое число;
- отсутствие секреции стероидных и гликопротеидных гормонов;
- большой линейный размер опухоли;
- разрыв капсулы опухоли;
- очаги некроза в опухоли.

С учетом тесной взаимосвязи большинства вышеприведенных особенностей необходима их комплексная, многофакторная оценка при описании клинимо-морфологических особенностей СКОЯ различных типов.

## Лечение СКОЯ

### *Хирургическое лечение*

Практически всем больным со стромально-клеточными опухолями яичника проводится хирургическое лечение. Обязательным является проведение хирургического стадирования, которое необходимо для оценки распространенности процесса и прогнозирования его течения. В целом хирургическое стадирование проводится так же, как и при обычных аденокарциномах яичника, и не должно вызывать значительных затруднений. Хирургическое стадирование при СКОЯ может включать в себя следующие процедуры:

1. Цитологический анализ смывов с брюшины (или при асците).
2. Ревизия органов брюшной полости и малого таза: визуальное и пальпаторное обследование всех перитонеальных поверхностей.
3. Множественная биопсия интактной брюшины.
4. Биопсия «подозрительных» участков, таких как:
  - ректовагинальное пространство,
  - пузырно-маточная складка,
  - боковые стенки таза,
  - латеральные каналы,
  - диафрагмальные поверхности.
5. Экстирпация матки с придатками.
6. Удаление большого сальника.
7. Селективная тазовая и парааортальная лимфаденоктомия.

В ряде случаев в целях сохранения репродуктивной функции возможно проведение органосохраняющих операций в следующем объеме:

1. Удаление придатков матки на стороне поражения.

2. Резекция контралатерального яичника.

При этом также обязательным условием является выполнение процедур хирургического стадирования [9, 12, 41].

При распространённом опухолевом процессе хирургическая тактика должна быть направлена на максимально возможное удаление первичного очага и метастазов [42].

Учитывая сложность оперативного вмешательства и необходимость точного соблюдения целого комплекса хирургического стадирования, существуют требования, касающиеся необходимости проведения операции в профильных онкологических учреждениях [6, 9, 12].

#### *Консервативное лечение*

Лекарственное лечение назначается больным СКОЯ в случае, если имеются предикторы рецидивирования. Лучевую терапию в большинстве случаев не назначают. Другие авторы предлагают использование лучевой терапии при лечении рецидивов СКОЯ при резидуальных и локально-распространенных опухолях [43].

Ключевым фактором в назначении лекарственной терапии является стадия заболевания. Так, у больных с I стадией СКОЯ лекарственная терапия не проводится, т.к. адьювантная химиотерапия не приводит к улучшению прогноза отдаленных результатов лечения. В то же время у больных СКОЯ с II-IV стадиями назначение адьювантной химиотерапии является целесообразным, т.к. позволят достичь максимальной циторедукции [5]. При распространенных формах заболевания лекарственная терапия назначается сразу в послеоперационном периоде, целесообразность чего подтверждается в ряде работ [42, 44].

Отдельной сложностью в лечении больных СКОЯ является относительно высокая частота рецидивирования, при, казалось бы, благоприятном течении заболеваний данной группы в целом. Рецидивы могут наблюдаться как при тяжелых стадиях заболевания, так и у больных с I стадией опухолевого процесса [42, 44]. В то же время есть данные о связи частоты рецидива и прогрессирования и стадии, при этом при распространенных стадиях рецидивы развиваются в каждом третьем случае [41]. Крайне важным является своевременное выявление рецидива, существенную помощь в котором оказывают неинвазивные методы диагностики, в том числе и биохимический анализ сывороточных маркеров (ингибин В, АМГ) [24, 37, 38].

В лечении рецидивов СКОЯ в качестве первой линии рекомендуется применять режим ВЕР/ЕР [9]. Также есть данные об эффективном применении схемы САР, включающей производные платины, адриомидин и циклофосфамид [2, 42, 43, 39].

При недостаточной эффективности химиотерапевтического лечения возможно назначение гормональной терапии. В литературе описан успешный случай применения мегестрола и тамоксифена при лечении третьего рецидива, резистентного к другим типам лечения [45].

К сожалению, по причине относительно низкой частоты встречаемости СКОЯ, проведение серьезных клинических испытаний затруднено и в ряде случаев приходится ориентироваться на отдельные клинические наблюдения и опыт конкретных исследователей.

#### **Заключение**

Подводя итог необходимо отметить, что СКОЯ являются новообразованиями, прогноз которых в ряде случаев является крайне неопределенным. Оценка злокачественности многих редких типов СКОЯ остается до сих пор нерешенной задачей. Относительно доброкачественное течение СКОЯ может сопровождаться высокой частотой рецидивов, что говорит о недооценке рисков прогрессирования процесса.

Своевременная диагностика и лечение как первичных СКОЯ, так и их рецидивов являются актуальными задачами современной онкогинекологии, решение которых невозможно без более глубокого понимания клинко-морфологических, генетических и биохимических факторов, определяющих течение данной группы заболеваний.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

#### **ЛИТЕРАТУРА:**

1. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России. Онкогинекология. 2015;1:6-15 [Aksel` E.M. Morbidity and mortality from malignant neoplasms of the female reproductive system in Russia. Oncogynecology. 2015;1:6-15 (In Russ.)].
2. Li W., Wu X., Fang C. et al. Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the ovary. Saudi Med J. 2009;30(2):247-252.
3. Hanley K.Z., Mosunjac M.B. Practical Review of Ovarian Sex Cord-Stromal Tumors. Surg Pathol Clin. 2019;12(2):587-620. doi: 10.1016/j.path.2019.02.005.
4. Young R.H. Ovarian sex cord-stromal tumours and their mimics. Pathology. 2018;50(1):5-15. doi: 10.1016/j.pathol.2017.09.007.

5. Schneider D.T., Calaminus G., Harms D. et al. Therapy of advanced ovarian juvenile granulosa celltumors. *Klin Padiatr.* 2002;214(4):173-178. doi: 10.1055/s-2002-33183.
6. Ray-Coquard I., Brown J., Harter P. et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for ovarian sex cord stromal tumors. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9 Suppl 3):S42-47. doi: 10.1097/IGC.0000000000000249.
7. Анурова О.А. Морфологические особенности опухолей стромы полового тяжа яичников. Дис. ... канд. мед. наук. 2000 [Anurova O.A. Morphological features of ovarian genital stromal tumors. Dis. ... cand. med. sci. 2000 (In Russ.)].
8. Бейшембаев А.М., Любимова Н.В., Абаев В.М., Жордания К.И. и др. Применение ингибина В при рецидивах гранулезоклеточных опухолей яичников. Опухоли женской репродуктивной системы. 2010;3:68-72 [Bejshembaev A.M., Lyubimova N.V., Abaev V.M., Zhordania K.I. et al. Use of inhibin B in relapses of ovarian granulosa cell tumors. *Tumors of the female reproductive system.* 2010;3:68-72 (In Russ.)].
9. Жордания К.И., Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. и др. Опухоли яичников. Клиническая онкогинекология. Под ред. В.П. Козаченко. 2005;220-269 [Zhordania K.I., Gershtejn E.S., Kushlinskij N.E. et al. Ovarian tumors. *Clinical gynecological oncology.* Edited by V.P. Kozachenko. 2005;220-269 (In Russ.)].
10. Бейшембаев А.М. Рецидивы и метастазы гранулезоклеточных опухолей яичников. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 2011 [Bejshembaev A.M. Relapses and metastases of granulosa cell tumors of the ovaries. Abstract diss. ... cand. med. sci. 2011 (In Russ.)].
11. Карселадзе А.И. Морфология неэпителиальных опухолей яичников: Методические рекомендации. МНИОИ им. П.А. Герцена. 1994 [Karseladze A.I. Morphology of non-epithelial ovarian tumors: Methodical recommendations. MNI OI im. P.A. Gercena. 1994. (In Russ.)].
12. Кержковская Н.С., Жордания К.И., Калистов И.Е. и др. Объем хирургического вмешательства при гранулезоклеточной опухоли яичников. Акуш и гинекол. 2003;5:36-41 [Kerzhkovskaya N.S., Zhordania K.I., Kalistov I.E. et al. The volume of surgical intervention for granulosa cell tumor of the ovaries. *Obstet and gynecol.* 2003;5:36-41. (In Russ.)].
13. Scully R.E., Young R.H., Clement P.B. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube and broad ligament. *Atlas of tumor pathology.* Bethesda; Maryland:1998.
14. Uygun K., Audiner A., Saip P. et al. Granulosa cell tumor of the ovary: retrospective analysis of 45 cases. *Am J Clin Oncol.* 2003;26(5):517-521. doi: 10.1097/01.coc.0000037918.88451.6.
15. Адамян Р.Т. Рак эндометрия у больных гормонопродуцирующими опухолями яичников. Материалы симпозиума. СПб.:Н.-ЖИ. 1988 [Adamyan R.T. Endometrial cancer in patients with hormone-producing ovarian tumors. Symposium materials. SPb.:Н.-ЖИ. 1988 (In Russ.)].
16. Цекалова М.А., Кержковская Н.С., Жордания К.И. Эхографическая картина гранулезоклеточной опухоли яичников. Эхография. 2002;3:299-310 [Cekalova M.A., Kerzhkovskaya N.S., Zhordania K.I. Echographic picture of ovarian granulosa cell tumor. *Echography.* 2002;3:299-310 (In Russ.)].
17. Gebhart J.B., Roche P.C., Keeney G.L. et al. Assessment of inhibin and p53 in granulose cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol.* 2000;77(2):232-236. doi: 10.1006/gyno.2000.5774.
18. Alam K., Maheshwari V, Rashid S. et al. Bilateral Sertoli-Leydig cell tumor of the ovary: a rare case report. *Indian J Pathol Microbiol.* 2009;52(1):97-99. doi: 10.4103/0377-4929.44981.
19. Cabrera-Cantú F., Urrutia-Osorio M., Valdez-Arellano F. et al. Sertoli-Leydig cell tumor in a 12-year-old girl: a review article and case report. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(4): 791-796. doi: 10.1007/s00404-014-3293-6.
20. Farinola M.A., Gown A.M., Judson K. et al. Estrogen receptor alpha and progesterone receptor expression in ovarian adult granulosa cell tumors and Sertoli-Leydig cell tumors. *Int J Gynecol Pathol.* 2007;26(4):375-382. doi: 10.1097/pgp.0b013e31805c0d99.
21. Jang N.R., Lee D.H., Jang E.J. et al. Ovarian Gynandroblastoma with a Juvenile Granulosa Cell Tumor Component in a Postmenopausal Woman: A Case Report and Literature Review. *J Pathol Transl Med.* 2018;52(5):344-348. doi: 10.4132/jptm. 2018.06.28.
22. Zhang H.Y., Zhu J.E., Huang W. et al. Clinicopathologic features of ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(10):6956-6964.
23. Elashry R., Hemida, H., Goda R. et al. Prognostic factors of germ cell and sex cord-stromal ovarian tumors in pediatric age: 5 years experience. *J Exp Ther Oncol.* 2013;10(3):181-187.
24. Haltia U.M., Hallamaa M., Tapper J. et al. Roles of human epididymis protein 4, carbohydrate antigen 125, inhibin B and anti-Müllerian hormone in the differential diagnosis and follow-up of ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol.* 2017;144(1):83-89. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.11.018.
25. Semczuk A., Skomra D., Gogacz M. et al. Synchronous adult-type granulosa cell tumor of the ovary with ovarian fibroma: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2011;32(6):691-694.
26. Bahar B., Hu. Z., Szpaderska A. et al. Fatal case of luteinized thecoma with sclerosing peritonitis in a 40-year-old woman. *Int J Gynecol Pathol.* 2014;33(1):30-34. doi: 10.1097/PGP.0b013e31827d1a65.
27. Alvarado-Cabrero I., Valencia-Cedillo R., Mohs-Alfaro M. et al. Ovarian dysgerminoma associated with fibrosarcoma: a case report. *Int J Gynecol Pathol.* 2011;30(5):466-469. doi: 10.1097/PGP.0b013e318217139e.
28. Wang J., Papanastasopoulos P., Savage P. et al. A Unique Case of Extraovarian Sex-Cord Stromal Fibrosarcoma, With Subsequent Relapse of Differentiated Sex-Cord Tumor. *Int J Gynecol Pathol.* 2015;34(4):363-368. doi: 10.1097/PGP.0000000000000151.
29. Atram M., Anshu, Sharma S. et al. Sclerosing stromal tumor of the ovary. *Obstet Gynecol Sci.* 2014;57(5):405-408. doi: 10.5468/ogs. 2014.57.5.405.
30. Roth L.M., Ramzy I. Signet ring stromal cell tumor revisited and related signet ring cell lesions of the ovary. *Hum Pathol.* 2014;45(3):636-642. doi: 10.1016/j.humpath. 2013.09.012.
31. Tampakoudis P., Zafrakas M., Kostopoulou E. et al. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumor with coexisting vaginal angio-myxoma: case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2004;25(1):116-118.
32. Farah-Klibi F., Ben Slama S., Ben Hamouda S. et al. Diagnostic value of immunohistochemistry in ovarian sex cord-stromal tumors. *Tunis Med.* 2008;86(9):821-826.

33. Aydin A., Ozkanli S., Zemheri E. et al. Steroid cell tumor of the ovary associated with endometrial adenocarcinoma—a rare case report. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2015;36(3):348-350.
34. Tai Y.J., Chang W.C., Kuo K.T. et al. Ovarian steroid cell tumor, not otherwise specified, with virilization symptoms. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2014;53(2):260-262. doi: 10.1016/j.tjog. 2013.04.037.
35. Ranganath R., Sridevi V., Shirley S.S. et al. Clinical and pathologic prognostic factors in adult granulosa cell tumors of the ovary. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18(5):929-933. doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.01154.x.
36. Сапожникова М.А., Тебенихин В.С. О рецидивах гранулезоклеточных опухолей яичников. *Арх. Патол.* 1978;40(6):67-70 [Sapozhnikova M.A., Tebenixin V.S. About relapses of granulosa cell tumors of the ovaries. *Arc. Patol.* 1978;40(6):67-70 (In Russ.)].
37. La Marca A., Volpe A., Fauser B.C. et al. The Anti-Müllerian hormone and ovarian cancer. *Hum Reprod Update.* 2007;13(3):265-273. doi: 10.1093/humupd/dml060.
38. Cooke I., O'Brien M., Charnock F.M. et al. Inhibin as a marker for ovarian cancer. *Br J Cancer.* 1995;71(5):1046-1050. doi: 10.1038/bjc.1995.201.
39. Mom C.H., Engelen M.J., Willemse P.H. et al. Granulosa cell tumors of the ovary: the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort. *Gynecol Oncol.* 2007;105(2):365-372. doi: 10.1016/j.ygyno. 2006. 12.034.
40. Koukourakis G.V., Kouloulis V.E., Koukourakis M.J. Granulosa cell tumor of the ovary: tumor review. *Integr Cancer Ther.* 2008;7(3):204-215. doi: 10.1177/1534735408322845.
41. Sehoul J., Drescher F.S., Mustea A. et al. Granulosa cell tumors of the ovary: 10 years follow up data of 65 patients. *Anticancer Res.* 2004;24(2C):1223-1229.
42. Hines J.F., Khalifa M.A., Moore J.L. et al. Recurrent granulosa cell tumor of the ovary 37 years after initial diagnosis: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 1996;60(3):484-488. doi: 10.1006/gyno. 1996.0078.
43. Samant R., Fung M.F., Choan E. et al. Palliative radiotherapy for recurrent granulosa cell tumor of the ovary: a report of 3 cases with radiological evidence of response. *Gynecol Oncol.* 2006;102(2):406-410. doi: 10.1016/j.ygyno. 2006.02.034.
44. Singh-Ranger G., Sharp A., Crinnion J.N. et al. Recurrence of granulosa cell tumour after thirty years with small bowel obstruction. *Int Semin Surg Oncol.* 2004;1(1):4. doi: 10.1186/1477-7800-1-4.
45. Hardy R.D., Bell J.G., Nicely C.J. et al. Hormonal treatment of a recurrent granulosa cell tumor of the ovary: case report and review of the literature. *Gynecol. Oncol.* 2005;96(3):865-869. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.10.042.
46. Young R.H. Ovarian Sex Cord-Stromal Tumours and Their Mimics. *Pathology.* 2018;50(1):5-15. doi: 10.1016/j.pathol.2017.09.007.
47. Hanley K.Z., Mosunjac M.B. Practical Review of Ovarian Sex Cord-Stromal Tumors. *Surg Pathol Clin.* 2019;12(2):587-620. doi: 10.1016/j.path. 2019. 02.005.
48. Ray-Coquard I., Brown J., Harter P. et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for ovarian sex cord stromal tumors. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9Suppl3):42-47. doi: 10.1097/IGC.0000000000000249.

*A.M. Beishembaev<sup>1</sup>, K.I. Zhordania<sup>2</sup>,  
Tamara Zhekshenbek<sup>1</sup> k.*

### **Stromal cell ovarian tumors**

<sup>1</sup>Kyrgyz State Medical Institute of re-education and preferment qualification named after S.B. Daniyarova of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Kyrgyz Republic,  
<sup>2</sup>N.N.Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow

This review represents the latest data about rare type of ovarian neoplasms — stromal cell tumors, which are 7-8% of all ovarian neoplasias. This group of diseases is characterized by an ambiguous prognosis and high recurrence rate. The paper presents a general characteristic of an emergency treatment, describes the most common and rare nosological forms. The recent diagnostic and therapeutic approaches are characterised. The authors have shown in detail the problems in early diagnosis of primary stromal cell ovarian tumors and their relapses, the lack of a unified approach in therapeutic tactics and the necessity for further investigations of this group of ovarian neoplasms.

**Key words:** stromal cell ovarian tumors, granulosa-cell tumor of ovary, diagnosis, treatment, biochemical markers

Поступила в редакцию 08.04.2020 г.

*Е.А. Ушкалова<sup>1</sup>, С.К. Зырянов<sup>1,2</sup>, И.А. Гопащенко<sup>1</sup>*

## **Ингибиторы андрогенных рецепторов второго поколения в терапии неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы: роль профиля безопасности и влияния на качество жизни**

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,  
<sup>2</sup>ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ»

В статье обсуждается роль ингибиторов андрогенных рецепторов (ИАР) 2 поколения в лечении неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (нмКРРПЖ). Исследования III фазы PROSPER (энзалутамид), SPARTAN (апалутамид) и ARAMIS (даролутамид) показали, что эти препараты при применении в комбинации с андрогенной депривационной терапией (АДТ) позволяют существенно по сравнению с плацебо улучшить выживаемость без метастазов и общую выживаемость пациентов с нмКРРПЖ. При выборе конкретного препарата данной группы важную роль играет профиль его безопасности, включая потенциал лекарственных взаимодействий, и влияние на качество жизни пациента. С этой точки зрения даролутамид имеет ряд преимуществ перед апалутамидом и энзалутамидом. Частота центральных (когнитивных, психических, судорожных) и других нежелательных реакций, существенно ухудшающих качество жизни больных (падения, переломы, гипертензия и др.) при применении даролутамида не отличается от таковой плацебо. Кроме того, препарат сохраняет антагонистические свойства в отношении всех клинически значимых мутаций AR, которые вызывают развитие резистентности к энзалутамиду и апалутамиду.

**Ключевые слова:** неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, ингибиторы андрогенных рецепторов второго поколения, энзалутамид, апалутамид, даролутамид

Рак предстательной железы (РПЖ) – четвертый по частоте вид рака в мире, который в 2018 г. был диагностирован у 1,3 миллиона человек [1]. В России РПЖ находится на втором месте как в структуре заболеваемости (14,9%) мужского населения злокачественными новообразованиями, так и смертности (8,2%) от них [2]. РПЖ является преимущественно заболеванием пожилого возраста, поэтому в связи с беспрецедентным постарением населения,

наблюдающимся в настоящее время, ожидается, что распространенность данного вида рака будет увеличиваться [3].

Выживаемость при РПЖ зависит от стадии заболевания на момент установления диагноза. В случае, если заболевание диагностируется на ранних стадиях, пятилетняя выживаемость может достигать 100%, а при наличии у пациента отдаленных метастазов в момент установления диагноза – снижается до 29% [4]. Таким образом, предотвращение или замедление метастазирования относится, наряду с увеличением продолжительности жизни пациента, к основным целям лечения РПЖ. Не менее важной целью является и поддержание адекватного качества жизни, которое может ухудшаться как под влиянием самого заболевания, так и применяемой терапии, в том числе побочных эффектов лекарственных средств (ЛС) и неблагоприятных последствий лекарственных взаимодействий [3].

По мере расширения терапевтических опций с сопоставимой эффективностью выбор ЛС все в большей степени определяется их влиянием на связанное со здоровьем качество жизни (Health-Related Quality of Life, HRQoL) и предпочтениями пациентов, что, в свою очередь, зависит от безопасности, переносимости ЛС и их экономической доступности [5].

В последние годы были успешно завершены предрегистрационные клинические испытания 3 ингибиторов андрогенных рецепторов (ИАР) второго поколения, предоставляющих новые возможности для лечения РПЖ, в том числе у пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком (нмКРРПЖ).

### **Неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы и подходы к его лечению**

Стартовая радикальная терапия РПЖ ассоциируется с высокими показателями излечения, тем не менее, у 27–53% пациентов возникает биохимический рецидив заболевания, проявляющийся повышением уровня простатоспецифического

антигена (ПСА) [5]. Поскольку РПЖ высоко чувствителен к блокаде андрогенной стимуляции, для замедления прогрессирования заболевания у этих пациентов рекомендуются фармакологические методы андрогенной депривационной терапии (АДТ), обычно с применением агонистов или антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона [6]. Однако после первоначального ответа на АДТ у большинства пациентов в течение 18-36 мес. развивается нмКРРПЖ, проявляющийся повышением уровня ПСА на фоне кастрационных значений тестостерона и при отсутствии отдаленных метастазов по результатам комплексного радиологического обследования [7, 8]. В настоящее время на глобальном уровне нмКРРПЖ выявляется у 2-8% пациентов с РПЖ, однако ожидается, что по мере улучшения диагностики и внедрения новых методов лечения, замедляющих прогрессирование заболевания, число больных с нмКРРПЖ будет расти [9].

Прогрессирование нмКРРПЖ приводит к развитию метастатического кастрационно-резистентного РПЖ у 80-90% пациентов [10]. В 15-33% случаев метастазы развиваются в течение 2 лет после установления диагноза нмКРРПЖ, а медиана выживаемости составляет в среднем 14 мес. (диапазон – от 9 до 30 мес.) [11-14]. В связи с этим ключевой целью нмКРРПЖ является увеличение времени до возникновения отдаленных метастазов, а также повышение показателей общей выживаемости, так как поражение костей или внутренних органов напрямую связано со специфической для заболевания смертностью [8]. Кроме того, прогрессирование заболевания связано с развитием разнообразных симптомов, отрицательно влияющих на качество жизни пациентов как соматических (прежде всего, костно-мышечных), так и психологических – тревоги или разочарования по поводу диагноза, симптомов и лечения [14-16]. Совместное бремя РПЖ и его терапии может оказать значительное влияние на HRQoL, вызывает выраженные функциональные и эмоциональные нарушения, которые приводят к негативному самовосприятию и осложняющие взаимоотношения с другими людьми [16]. Вероятность развития эмоционального дистресса у пациентов с РПЖ в 5 раз превышает таковую у мужчин аналогичной демографической группы в общей популяции [17]. Причем эмоциональные переживания испытывают не только сами пациенты, но и осуществляющие уход за ними супруги, что приводит к существенному ухудшению качества жизни последних [17, 18].

Необходимость оценки влияния терапии на качество жизни больного подчеркивается во всех современных руководствах по ведению пациентов с РПЖ [19]. Проблема HRQoL особенно

остро стоит у лиц пожилого и старческого возраста, составляющих большую часть пациентов с РПЖ, что обусловлено как повышенной уязвимостью пожилых в отношении нежелательных реакций (НР) ЛС [20, 21], так и широкой распространенностью коморбидности и гериатрических синдромов, отрицательно влияющих на качество жизни и приводящих к полипрагмазии и высокому риску лекарственных взаимодействий [22, 23]. При этом адекватное качество жизни для пожилых людей с тяжелыми заболеваниями может иметь даже большее значение, чем ее продолжительность. В недавно проведенном исследовании была продемонстрирована готовность больных с нмКРРПЖ пожертвовать 4,0 и 5,8 мес. жизни ради снижения частоты падений и связанных с ними серьезных переломов соответственно [24]. Аналогичного мнения придерживаются и лечащие врачи больных нмКРРПЖ. С целью снижения степени выраженности некоторых НР, например, утомляемости и когнитивных проблем, с тяжелых до легких-умеренных и предотвращения вызванного ими ухудшения HRQoL, специалисты допускают возможность сокращения продолжительности жизни пациентов на 6-9 мес. [25]. В рекомендациях рабочей группы Международного общества гериатрической онкологии (International Society of Geriatric Oncology – SIOG) 2019 г. обсуждается необходимость выявления неудовлетворенных потребностей пожилых пациентов с РПЖ в повседневной медицинской практике и их влияния на качество жизни [3], а регуляторные органы США и других стран рассматривают вопрос о включении сообщаемой пациентами информации о влиянии лечения на исходы в регуляторный процесс и инструкцию по медицинскому применению ЛС [26].

Таким образом, адекватное ведение пациентов на стадии нмКРРПЖ играет критически важную роль с точки зрения достижения всех основных целей лечения – увеличения времени до метастазирования, улучшения выживаемости и поддержания адекватного качества жизни пациентов [14, 27].

До недавнего времени пациентам с нмКРРПЖ рекомендовали продолжение АДТ или активное наблюдение (мониторинг уровня ПСА) с целью выявления биохимического прогрессирования заболевания [28]. В назначении эффективной терапии, замедляющей развитие метастазов, прежде всего, нуждаются пациенты с максимальным риском прогрессирования, у которых время удвоения ПСА составляет  $\leq 10$  мес. [8, 29].

Ключевым фактором прогрессирования опухоли при нмКРРПЖ является реактивация андрогенного сигнального пути [30], поэтому андрогенные рецепторы (АР) остаются одной

из главных мишеней при разработке ЛС для лечения нмКРРПЖ [31]. К числу ЛС, влияющих на АР, относятся ингибиторы андрогенного рецептора второго поколения (ИАР), первый представитель которых энзалутамид, был одобрен для лечения нмКРРПЖ в США в 2018 г. [32]. В настоящее время в РФ и зарубежных странах, включая США и страны Евросоюза, по данному показанию зарегистрированы 3 препарата этой группы – энзалутамид, апалутамид и даролутамид.

### Эффективность и безопасность ингибиторов андрогенных рецепторов второго поколения

Основанием для регистрации ИАР 2 поколения явились результаты больших клинических исследований III фазы сходного дизайна, которые продемонстрировали существенное улучшение

выживаемости без метастазов при применении комбинации данных препаратов с АДТ по сравнению с применением плацебо в сочетании с АДТ (табл. 1): все три препарата показали увеличение медианы выживаемости без метастазов на 22-24 мес. по сравнению с контрольной группой [33-35]. Недавно опубликованные данные также свидетельствуют об улучшении показателя общей выживаемости на фоне лечения ИАР 2 поколения [36-38]. Финальный анализ исследования ARAMIS также показал, что применение даролутамида у пациентов с нмКРРПЖ приводит к снижению риска прогрессирования боли на 35% по сравнению с плацебо и риска развития симптоматических скелетных поражений на 52% [38]. В исследованиях SPARTAN и PROSPER снижение риска симптоматических скелетных поражений под влиянием апалутамида и энзалутамида не изучалось.

Таблица 1. Регистрационные исследования ингибиторов андрогенных рецепторов второго поколения

ЛС (Исследование)	ARAMIS (даролутамид) [35]	PROSPER (энзалутамид) [34]	SPARTAN (апалутамид) [33]
Дизайн			
Критерии включения	M0 N0-N1 КРРПЖ ВУ ПСА <10 месяцев ПСА >2 нг/мл	M0 N0 КРРПЖ ВУ ПСА <10 months ПСА >2 нг/мл	M0 N0 КРРПЖ ВУ ПСА <10 месяцев
Число участников	1509	1401	1207
Медиана возраста (диапазон)	74 (48-95) vs. 74 (50-92)	74 (50-95) vs. 73 (53-92)	74 (48-94) vs. 74 (52-97)
Эффективность			
Медиана выживаемости без метастазов (месяцы, ЛС vs плацебо)	40,4 vs 18,4 (P<0,001)	36,6 vs 14,7 (P<0,001)	40,5 vs 16,2 (P<0,001)
Отношение рисков (95% ДИ, р)	0,41 (0,34-0,50), p<0,0001	0,29 (0,24-0,36), p<0,001	0,28 (0,23-0,35), p<0,0001
Медиана времени до прогрессирования уровня ПСА (месяцы, ЛС vs плацебо)	33,2 vs 7,3 (P<0,001)	37,2 vs 3,9 (P<0,001)	НД vs 3,7
Общая выживаемость по результатам финальных анализов (отношение рисков смерти)	ОР = 0,69 (95% ДИ, 0,53 – 0,88; P = 0,003) [38]	ОР = 0,73 (95% ДИ, 0,61 – 0,89; P = 0,001) [37]	ОР = 0,75 (95% ДИ, 0,61 – 0,89; P = 0,001) [36]
Безопасность			
Любые НЯ (ЛС vs плацебо)	83,2% vs 76,9%	87% vs 77%	96,5% vs 93,2%
Тяжелые НЯ (степень ≥3; ЛС vs плацебо)	24,7% vs 19,5%	31% vs 23%	24,8% vs 23,1%
НЯ, приводящие к отмене ЛС (ЛС vs плацебо)	8,9% vs 8,7%	9% vs 6%	10,7% vs 7%
Утомляемость или астения	15,8% vs 11,4%	33% vs 14%	30,4% vs 21,1%
Переломы	4,2% vs 3,6%	НД	11,7% vs 6,5%
Падения	4,2% vs 4,7%	11% vs 4%	15,6% vs 9%
Головокружение	4,5% vs 4,0%	10% vs 4%	9,3% vs 6,3%
Судороги	0,2% vs 0,2%	<1% vs 0	0,2% vs 0
Психические/когнитивные расстройства	0,4% vs 0,2%	5% vs 2%	5,1% vs 3%
Нарушения памяти	0,5% vs 1,3%	НД	НД
Гипертензия	6,6% vs 5,2%	12% vs 5%	24,8% vs 19,8%
Гипотиреоз	0,2% vs 0	НД	8,1% vs 2%
Приливы	5,2% vs 4,2%	13% vs 8%	НД
Сыпь	2,9% vs 0,9%	НД	23,8% vs 5,5%
Диарея	6,9% vs 5,6%	10% vs 10%	20,3% vs 15,1%
Снижение веса	3,6% vs 2,2%	6% vs 2%	16,1% vs 6,3%
Тошнота	5,0% vs 5,8%	11% vs 9%	18,1% vs 15,8%
Артралгия	8,1% vs 9,2%	8% vs 7%	15,9% vs 7,5%

Примечание: ВУ ПСА – время удвоения ПСА, ДИ – доверительный интервал, НД – нет данных, НЯ – нежелательное явление, ОР – отношение рисков, ПСА – простатический специфический антиген

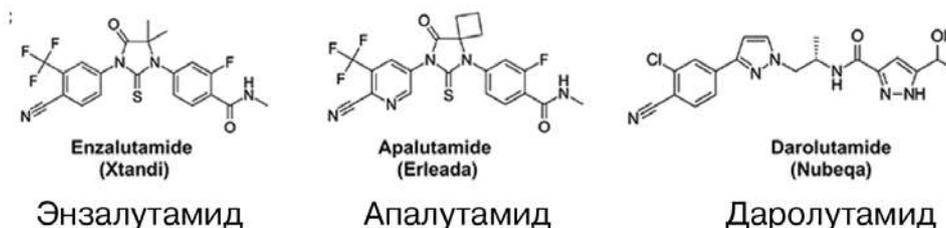


Рис. Химическая структура ИАР 2 поколения

Помимо эффективности, ключевым фактором при выборе конкретного препарата данной группы является его безопасность и связанное с нею качество жизни пациентов [24, 25]. С этой точки зрения даролутамид, энзалутамид и апалутамид имеют ряд различий, что связывают с особенностями их химического строения (рис.) и, как следствие, фармакологических свойств [39-41]. Даролутамид обладает более высоким сродством к АР, чем энзалутамид и апалутамид [40]. После связывания с АР он нарушает андроген-индуцированную транслокацию АР в ядро и транскрипцию генов-мишеней АР, полностью сохраняя свои антагонистические свойства в отношении всех клинически значимых мутантов АР, которые вызывают развитие резистентности к другим антиандрогенным препаратам, включая энзалутамид и апалутамид [40], первичная устойчивость к которым наблюдается у 20–40% пациентов [41].

Даролутамид имеет и фармакокинетические преимущества перед другими ИАР 2 поколения. В отличие от энзалутаида и апалутаида он проникает через ГЭБ в крайне малых количествах, поэтому значительно реже вызывает НР со стороны ЦНС, частота которых практически не отличается от таковой в группе плацебо (табл. 1). Концентрации даролутаида в головном мозге составляют 1,9%-3,9%, а его активного метаболита – 1,9%-2,8% от его концентраций в плазме крови, в то время как для энзалутаида и апалутаида этот показатель составляет 27% и 62% соответственно [40]. В связи с меньшим проникновением через ГЭБ даролутамид в отличие от других антиандрогенных препаратов не стимулирует выработку андрогенов посредством оси гипоталамус-гипофиз-гонады и не повышает уровень тестостерона в крови, что усиливает его противоопухолевую активность [40].

Применение даролутаида ассоциируется с низкой частотой психических/когнитивных расстройств и нарушений памяти, что имеет большое значение для поддержания повседневной активности и адекватного качества жизни, особенно лиц пожилого возраста. В частности, частота когнитивных расстройств в исследовании ARAMIS была сходной в группах даролутаида и плацебо [35]. Частота других НЯ, вызывающих

особое беспокойство у больных нмКРРПЖ и их опекунов, – падений, переломов и способствующего им головокружения при применении даролутаида также не отличалась от таковой плацебо [35]. В исследованиях III фазы у больных с нмКРРПЖ частота падений при применении даролутаида составляла 4,2% по сравнению с 4,7% в группе плацебо [35], в то время как при применении апалутаида – 15,6% против 9,0% [33] и энзалутаида – 11,0% против 4,0% [34]. Риск падений может повышаться у лиц  $\geq 75$  лет [42]. Например, в исследовании PREVAIL частота переломов на фоне приема энзалутаида составляла у лиц  $< 75$  лет 9,9% по сравнению с 3,6% в группе плацебо,  $\geq 75$  лет – 15,8% и 7,9% соответственно [42]. При этом падения и серьезные переломы имеют настолько важное значение для пациентов с нмКРРПЖ, что ради снижения их частоты они готовы пожертвовать несколькими месяцами жизни [24].

Даролутамид в отличие от других ИАР 2 поколения не ассоциировался с повышенным риском развития судорог ни в доклинических, ни в клинических исследованиях [41].

В исследовании ARAMIS частота судорог в группе даролутаида и плацебо составляла 0,2% [35]. Более того, в этом исследовании не наблюдалось ни одного случая судорожных припадков у участников с судорогами в анамнезе. В исследовании PROSPER [34] и SPARTAN [33] такие пациенты не включались, поэтому риск развития судорог под влиянием энзалутаида и апалутаида у лиц с их наличием в анамнезе или с факторами риска их развития остается неизвестным, и применения этих препаратов у данной категории больных следует избегать.

Андрогены оказывают кардиопротективный эффект, поэтому снижение их уровня является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а кардиотоксические НЯ и повышение артериального давления относятся к числу серьезных, в том числе угрожающих жизни, НЯ ИАР 2 поколения [43, 44]. Риск возникновения этих НЯ и их неблагоприятных исходов наиболее высок у больных  $\geq 75$  лет с сердечно-сосудистой коморбидностью [34]. Гипертензия – один из наиболее частых ( $\geq 5\%$ ) побочных эффектов энзалутаида, в то время как частота

ее развития у пациентов, получавших даролутамид, в исследовании ARAMIS не отличалась от таковой в группе плацебо [35].

В мета-анализе, включавшем исследования PROSPER, SPARTAN и ARAMIS, при применении ИАР 2 поколения в целом как фармакологической группы был выявлен повышенный риск смерти вследствие НЯ, прежде всего, кардиотоксических, однако авторы подчеркивают, что в исследовании ARAMIS (даролутамид) случаев смерти, связанных с НЯ, не наблюдалось [44].

В целом в клинических исследованиях I, II и III фазы продемонстрирован благоприятный профиль безопасности даролутамида, каких-либо ограничивающих дозу препарата токсических эффектов не выявлено [45]. Хорошая переносимость даролутамида подтверждается и низкой частотой его отмены из-за НЯ, которая в клинических исследованиях препарата не отличалась от таковой в группе плацебо (табл. 1).

### Лекарственные взаимодействия ингибиторов андрогенных рецепторов второго поколения

Лекарственные взаимодействия ИАР 2 поколения заслуживают особого внимания, так как коморбидностью, требующей применения сопутствующих препаратов, страдают большинство пациентов с нмКРПИЖ [46]. В исследовании ARAMIS, по крайней мере, 1 сопутствующий препарат получали более 98% пациентов, а большинство принимали несколько ЛС [35]. Самой распространенной коморбидностью у участников исследования, средний возраст которых составлял 74 года, была артериальная гипертония и другие сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, гиперлипидемия, остеоартрит и сахарный диабет; самыми часто сопутствующими препаратами – ЛС, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему (54,7% пациентов в основной группе и 49,8% - в группе плацебо), бета-адреноблокаторы (29,6 vs. 27,6%), блокаторы кальциевых каналов (по 22,7% в обеих группах), анальгетики (53,8 vs. 50,4%), антитромботические (42,8 vs. 39,7%) и гиполипидемические (34,5 vs. 39,4%) ЛС. Не менее 20% участников получали другие сердечно-сосудистые ЛС, диуретики, ингибиторы протонной помпы (ИПП), антибиотики для системного применения и противовоспалительные/противоревматические ЛС [35].

Даролутамид отличается от других ИАР 2 поколения низким потенциалом лекарственных взаимодействий, включая фармакокинетические взаимодействия, опосредованные через цитохром P450, участвующий в метаболизме примерно 90% всех ЛС (табл. 2), Он является субстратом CYP3A4, но в опытах *in vitro* и *in vivo* не

оказывал ингибирующего или индуцирующего действия на какой-либо изофермент цитохрома P450 (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A1, 3A4), за исключением слабого, не имеющего клинического значения, индуцирующего действия в отношении CYP3A4 [41, 47]. В терапевтических концентрациях даролутамид также не оказывал какого-либо влияния на субстраты P-гликопротеина, но умеренно увеличивал эффект розувастатина вследствие ингибирующего влияния на другие транспортные белки – преимущественно BCRP и возможно на OATP1B1 и OATP1B3 [46]. В исследовании I фазы при одновременном применении даролутамида с розувастатином было отмечено повышение плазменных концентраций последнего, однако это взаимодействие не привело к каким-либо клинически значимым нежелательным последствиям [46]. При одновременном применении с рифампицином, являющимся индуктором CYP3A4 и P-гликопротеина, возможно существенное сокращение времени нахождения даролутамида в крови, однако анализ результатов исследования ARAMIS не выявил какого-либо влияния на фармакокинетику даролутамида и безопасность пациента ни одного из сопутствующих ЛС, включая статины, бета-адреноблокаторы, антигипертензивные и антитромботические ЛС [46].

Апалутамид и энзалутамид являются субстратами, индукторами и/или ингибиторами различных ферментов (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT) и белков-транспортёров (P-гликопротеин, BCRP, OATP1B1), принимающих участие в абсорбции, метаболизме, распределении и выведении ЛС различных фармакологических групп (табл. 2), включая сердечно-сосудистые средства (амлодипин, амиодарон, дронедарон, фелодипин, нисолдипин, ранолазин, лозартан, пропранолол, дигоксин, ранолазин), гиполипидемические препараты (ловастатин, симвастатин, флувастатин, аторвастатин, питавастатин, розувастатин, правастатин), антиагреганты (тикагрелор), антикоагулянты (варфарин, дабигатрана этексилат, ривароксабан), диуретики (фуросемид), антидиабетические средства (глимепирид, глибурид, нагтеглинид, репаглинид), препараты, влияющие на ЦНС (алпразолам, буспирон, донепезил, мидазолам, кветиапин, триазолам, диазепам, вальпроевая кислота), НПВС (целекоксиб) и опиоидные анальгетики (фентанил, оксикодон, морфин), ИПП (лансопразол, омепразол, рабепразол) и ряд других препаратов, эффективность которых может изменяться при совместном применении с ними [47-50]. Поскольку оба препарата преимущественно метаболизируются с участием CYP2C8, их уровни в плазме крови могут повышаться при одновременном приеме с сильными ингибиторами CYP2C8, такими как гемфиброзил

или пиоглитазон [48, 50], что может потребовать снижения дозы ингибитора АР [51]. В связи с потенциальным снижением эффективности апалутамида и энзалутамида рекомендуется избегать совместного применения этих препаратов с индукторами CYP2C8 (например, рифампицином) [48-50].

Применение энзалутамида у пациентов, получающих ИПП в сочетании с ацетилсалициловой кислотой или НПВС, может привести к снижению профилактического эффекта ИПП вследствие снижения их концентраций в плазме крови и, таким образом, повышению риска кровотечений [49]. Совместное применение энзалутамида с препаратами, оказывающими угнетающее действие на ЦНС, увеличивает риск развития когнитивных побочных эффектов [49], а апалутамида с альфа-адреноблокаторами или антидепрессантами, – риск падений [52].

Особенно тщательно соотношение польза/риск следует взвешивать при назначении ИАР 2 поколения больным с сердечно-сосудистой коморбидностью, получающих сердечно-сосудистые и антитромботические ЛС [43]. Энзулатамид и апалутаамид могут дозозависимым образом увеличивать интервал QT на ЭКГ, что является фактором риска развития угрожающей жизни желудочковой аритмии по типу пируэта, который значительно

увеличивается на фоне лекарственных взаимодействий [43, 53]. У пациентов с РПЖ дополнительными факторами риска развития аритмии *torsades de pointes* являются низкий уровень тестостерона, пожилой возраст и коморбидность. Энзулатамид и апалутаамид также могут взаимодействовать с антигипертензивными и антитромботическими препаратами, влияя на их эффективность и/или безопасность. Это обуславливает необходимость при назначении ИАР 2 поколения выявлять и контролировать факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (гипертензии, гиперхолестеринемии, гипергликемии и др.), а в период лечения у пациентов, получающих апалутаамид и энзалутаамид – мониторировать кардиоваскулярные осложнения [43]. Пациентам, получающим даролутаамид, рутинный мониторинг этих показателей не требуется [43].

Таким образом, при назначении энзалутамида и апалутаамида пациенту, получающему любое сопутствующее ЛС, следует тщательно оценивать риск развития лекарственных взаимодействий, а у больных с полипрагмазией предпочтение, по возможности, следует отдавать даролутаамиду. Рекомендации по совместному применению ИАР 2 поколения с широко используемыми препаратами других фармакологических групп представлены в табл. 3.

**Таблица 2. Потенциальные лекарственные взаимодействия ИАР 2 поколения, обусловленные их влиянием на ферменты и белки-переносчики [Адаптировано по 46]**

Фермент/транспортер	Апалутаамид	Энзалутаамид	Даролутаамид	Примеры взаимодействующих ЛС
CYP3A4	↓	↓	–	Анальгетики: фентанил, оксикодон Антикоагулянты: ривароксабан Сердечно-сосудистые ЛС: амлодипин, амиодарон, дронедазон, фелодипин, нисолдипин, ранолазин Антиагреганты: тикагрелор Препараты, влияющие на ЦНС: алпрозолам, буспирон, донепезил, мидазолам, кветиапин, триазолам Гиполипидемические ЛС: ловастатин, симвастатин. Урологические ЛС: аванафил, дарифенацин, дутастерид, оксибутинин, солифенацин, тамсулозин, толтеродин, варденафил
CYP2C9	↓	↓	–	Антикоагулянты: варфарин Антидиабетические ЛС: глимепирид Антигипертензивные ЛС: лозартан. Противовоспалительные средства: цефекоксид Гиполипидемические ЛС: флувастатин
CYP2C19	↓	↓	–	Бета-адреноблокаторы: пропранолол Препараты, влияющие на ЦНС: диазепам ИПП: лансопразол, омепразол, рабепразол
UGT	↓	↓	–	Анальгетики: бупренорфин, морфин Антиретровирусные КС: зидовудин Противозипилептические ЛС: вальпроевая кислота
Гликопротеин Р	↓	Имеются данные in vitro (↓↑)	–	Анальгетики: фентанил, оксикодон Антикоагулянты: дабигатрана этексилат Сердечно-сосудистые ЛС: дигоксин, ранолазин.
BCRP	↓	Имеются данные in vitro (↓↑)	↑	Диуретики: фуросемид Гиполипидемические ЛС: аторвастатин, розувастатин, флувастатин. Противовоспалительные/антибактериальные: сульфасалазин
OATP1B1	↓	Имеются данные in vitro (-)	Имеются данные in vitro (↑)	Сердечно-сосудистые ЛС: ателолол Гиполипидемические ЛС: аторвастатин, питавастатин, розувастатин, правастатин Антидиабетические ЛС: глибенкламид, натеглинид, репаглинид

Примечание: ↓ - ингибирование, ↑ - индуцирование, (-) - отсутствие влияния на фермент или транспортер

**Таблица 3. Рекомендации по совместному применению ИАП 2 поколения с некоторыми препаратами других фармакологических групп [43, 46]**

Фармакологическая группа	ЛС	Рекомендации
Блокаторы кальциевых каналов	Дилтиазем (субстрат и ингибитор CYP3A4)	Избегать совместного применения с апалутамидом или энзалутамидом
	Нифедипин, фелодипин (субстраты CYP3A4)	Избегать совместного применения с апалутамидом или энзалутамидом
	Верапамил (субстрат и ингибитор CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18 CYP2C19 и P-гликопротеина)	При совместном применении с апалутамидом или энзалутамидом мониторировать АД и ЧСС
	Амлодипин (субстрат CYP3A4)	При совместном применении с апалутамидом или энзалутамидом мониторировать АД
Бета-адреноблокаторы	Пропранолол (субстрат CYP2D6, CYP1A2)	При совместном применении с апалутамидом или энзалутамидом мониторировать эффект бета-адреноблокатора (возможно снижение)
	Карведилол (субстрат CYP2D6, CYP2C9, CYP3A4, CYP 2C19, CYP1A2 и CYP2E1, субстрат и ингибитор P-гликопротеина)	
Сердечные гликозиды	Дигоксин (субстрат P-гликопротеина)	При совместном применении с апалутамидом мониторировать уровень дигоксина в крови (возможно снижение)
Ингибиторы протонной помпы	Омепразол (субстрат CYP2C19, CYP3A4)	Избегать совместного применения с апалутамидом или энзалутамидом (выраженное снижение AUC омепразола)
Анальгетики	Фентанил (субстрат CYP3A4)	Избегать совместного применения с апалутамидом или энзалутамидом (возможно снижение времени пребывания фентанила в крови)
Анксиолитики	Диазепам (субстрат CYP2C19)	Избегать совместного применения с апалутамидом или энзалутамидом (возможно снижение времени пребывания диазепама в крови)
	Мидазолам (субстрат CYP3A4),	Избегать совместного применения с апалутамидом или энзалутамидом (выраженное снижение AUC мидазолама)
Антибиотики	Кларитромицин (мощный ингибитор CYP3A и P гликопротеина, субстрат CYP3A4, CYP3A5 CYP3A7)	Избегать совместного применения с любым ингибитором AP 2 поколения (возможно удлинение времени их пребывания в крови и повышение риска НР)
	Рифампицин (индуктор CYP3A4, CYP2C19, CYP3A4 и P-гликопротеина)	Возможно снижение AUC и пиковых стационарных концентраций любого ингибитора AP 2 поколения
Статины	Розувастатин (субстрат BCRP / OATP1B, CYP2C9, CYP2C19)	Применять с осторожностью совместно с любым ингибитора AP 2 поколения (возможно снижение AUC и эффекта розувастатина)
	Аторвастатин (субстрат CYP3A4 и P-гикопротеина)	Возможно снижение эффективности при совместном применении с апалутамидом или энзалутамидом
Антитромботические средства	Варфарин (субстрат CYP2C9)	Апалутамид и энзалутамид обладают сильным потенциалом снижения эффекта варфарина. Необходимо контролировать МНО при назначении сопутствующей терапии и после ее отмены.
	Дабигатрана этексилат (сильный индуктор и ингибитор гликопротеина P, субстрат гликопротеина P)	Избегать применения апалутамида (снижение времени пребывания дабигатрана в крови)
	Ривароксабан (сильный индуктор и ингибитор гликопротеина P, субстрат P-гликопротеина и BCRP)	Избегать применения апалутамида (снижение времени пребывания ривароксабана в крови)
	Апиксабан (субстрат гликопртиена P, BCRP и CYP3A4/5)	Избегать применения апалутамида (снижение времени пребывания апиксабана в крови), риск инсульта
	Клопидогрел (сильный ингибитор CYP2C8)	Мониторировать НР при применении апалутамида Избегать совместного применения с энзалутамидом (возможно снижение концентрации клопидогрела)
Противосудорожные препараты	Карбамазепин, фенобарбитал (индукторы CYP3A4, CYP2C19)	По возможности избегать одновременного использования с энзалутамидом (возможно снижение концентрации энзалутамида в плазме), при необходимости совместного применения – увеличить дозу энзалутамида, при отмене антиконвульсанта – вернуться к исходной дозе. Не рекомендуется совместное использование с даролутамидом (возможно снижение концентрации даролутамида в плазме)
	Фенитоин (индуктор CYP3A4, субстрат CYP2C19)	Избегать совместного применения с энзалутамидом и апалутамидом (возможно снижение концентрации фенитоина и / или ИАПв плазме)

Хорошая переносимость даролутамида в сочетании с низким риском лекарственных взаимодействий позволяет поддерживать качество жизни, сопоставимое с таковым для плацебо, в том числе у пациентов с полиморбидностью [35].

### Заключение

Внедрение ИАР 2 поколения в медицинскую практику позволило изменить парадигму лечения пациентов с нмКРРПЖ. При применении в комбинации с АДТ энзалутамид, апалутамид и даролутамид обладают достоверной эффективностью с точки зрения выживаемости без метастазов и общей выживаемости, поэтому определяющими факторами при выборе конкретного препарата этой группы является безопасность, переносимость, риск развития лекарственных взаимодействий и поддержание адекватного качества жизни. У пациентов с нмКРРПЖ значение данных факторов приобретает особое значение, поскольку подавляющее большинство из них являются лицами пожилого или старческого возраста, страдают полиморбидностью и получают множественные сопутствующие ЛС.

Даролутамид, отличающийся от других ИАР 2 поколения химической структурой и фармакологическими свойствами, имеет ряд отличительных особенностей по сравнению с энзалутамидом и апалутамидом с точки зрения безопасности и переносимости. Даролутамид практически не проникает через ГЭБ, в связи с чем не увеличивает по сравнению с плацебо риск развития когнитивных, психических и других НЯ со стороны ЦНС, не повышает судорожный потенциал, в том числе у пациентов с судорожным синдромом в анамнезе. Частота других серьезных НЯ, оказывающих негативное влияние на качество жизни пациентов, таких как астения, гипертензия, падения и переломы, при применении даролутамида также не отличается от таковой в группе плацебо. Даролутамид практически не вступает в лекарственные взаимодействия, хорошо переносится большинством пациентов и позволяет поддерживать качество жизни, сопоставимое с таковым для плацебо. При этом он сохраняет антагонистические свойства в отношении всех клинически значимых мутантов АР, которые вызывают развитие резистентности к терапии энзалутамидом и апалутамидом.

### ЛИТЕРАТУРА

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.* 2018;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. - Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2019:250. [Malignancies in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinskii, G.V. Petrova. - Moscow, Moskovskii nauchno-issledovatel'skii onkologicheskii institut imeni P.A. Gertse-na, 2019:250 (In Russ.)].
3. Boyle H.J., Alibhai S., Decoster L. et al. Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients. *Eur J Cancer.* 2019 Jul;116:116-136. doi: 10.1016/j.ejca.2019.04.031.
4. Fizazi K., Smith M.R., Tombal B. Clinical Development of Darolutamide: A Novel Androgen Receptor Antagonist for the Treatment of Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2018 Oct;16(5):332-340. doi: 10.1016/j.clgc.2018.07.017.
5. Ritch C, Cookson M. Recent trends in the management of advanced prostate cancer. *F1000Res.* 2018 Sep 21;7:F1000 Faculty Rev-1513. doi: 10.12688/f1000research.15382.1.
6. Tombal B., Miller K., Boccon-Gibod L. et al. Additional analysis of the secondary end point of biochemical recurrence rate in a phase 3 trial (CS21) comparing degarelix 80 mg versus leuprolide in prostate cancer patients segmented by baseline characteristics. *Eur Urol.* 2010;57(5):836–42.
7. Lowrance W.T., Murad M.H., Oh W.K. et al. Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline amendment 2018. *J Urol.* 2018;200(6):1264–1272. doi:10.1016/j.juro.2018.07.090.2.
8. Алексеев Б.Я., Нюшко К.М., Козлова П.С. и др. Современные возможности терапии больных неметастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. *Онкоурология* 2020; 16 (3): 190-197. [Alekseev B.Y., Nushko K.M., Kozlova P.S. et al. Current opportunities of therapy for patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer Urology.* 2020;16(3):190-197. (In Russ.)].
9. Sumanasuriya S., De Bono J. Treatment of Advanced Prostate Cancer-A Review of Current Therapies and Future Promise. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018 Jun 1;8(6):a030635. doi: 10.1101/cshperspect.a030635.
10. Liede A.J. Arellano, G. Hechmati, B. Bennett, Wong S. International prevalence of nonmetastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC). *J Clin Oncol.* 2013;31(suppl 15):e16052.
11. Mansinho A., Macedo D., Fernandes I., Costa L. Castration-Resistant Prostate Cancer: Mechanisms, Targets and Treatment. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1096:117-133. doi: 10.1007/978-3-319-99286-0\_7.
12. Kirby M., Hirst C., Crawford E.D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract.* 2011 Nov;65(11):1180-92. doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x.
13. Hirst C.J., Cabrera C., Kirby M. Epidemiology of castration resistant prostate cancer: a longitudinal analysis using a UK primary care database. *Cancer Epidemiol.* 2012 Dec;36(6):e349-53. doi: 10.1016/j.canep.2012.07.012.
14. Smith M.R., Kabbinavar F., Saad F. et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(13):2918–25. doi: 10.1200/JCO.2005.01.529.

15. Alpjaro S.I.R., Harris J.A.K., Evans C.P. Non-metastatic castration resistant prostate cancer: a review of current and emerging medical therapies. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2019 Mar;22(1):16-23. doi: 10.1038/s41391-018-0078-1.
16. Donovan K.A., Walker L.M., Wassersug R.J. et al. Psychological effects of androgen deprivation therapy on men with prostate cancer and their partners. *Cancer.* 2015;121(24):4286-4299. doi:10.1002/cncr.29672.
17. Sartor O., Flood E., Beusterien K. et al. Health-related quality of life in advanced prostate cancer and its treatments: biochemical failure and metastatic disease populations. *Clin Genitourin Cancer.* 2015 Apr;13(2):101-12. doi: 10.1016/j.clgc.2014.08.001.
18. Northouse L.L., Mood D.W., Montie J.E. et al. Living with prostate cancer: patients' and spouses' psychosocial status and quality of life. *J Clin Oncol.* 2007 Sep 20;25(27):4171-7. doi: 10.1200/JCO.2006.09.6503.
19. Shevach J., Weiner A., Morgans A.K. Quality of Life-Focused Decision-Making for Prostate Cancer. *Curr Urol Rep.* 2019 Aug 29;20(10):57. doi: 10.1007/s11934-019-0924-2.
20. Beijer H.J., de Blaey C.J. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci.* 2002 Apr;24(2):46-54. doi: 10.1023/a:1015570104121.
21. Alhawassi T.M., Krass I., Bajorek B.V., Pont L.G. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin Interv Aging.* 2014 Dec 1;9:2079-86. doi: 10.2147/CIA.S71178.
22. Putilina M.V. [Comorbidity in elderly patients]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2016;116(5):106-111. Russian. doi: 10.17116/jnevro201611651106-111.
23. Carneiro J.A., Cardoso R.R., Durães M.S. et al. Frailty in the elderly: prevalence and associated factors. *Rev Bras Enferm.* 2017 Jul-Aug;70(4):747-752. doi: 10.1590/0034-7167-2016-0633.
24. Srinivas S., Mohamed A.F., Appukkuttan S. et al. Patient and caregiver benefit-risk preferences for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer treatment. *Cancer Med.* 2020 Jul 29;9(18):6586-96. doi: 10.1002/cam4.3321.
25. Srinivas S., Mohamed A.F., Appukkuttan S. et al. Physician preferences for non-metastatic castration-resistant prostate cancer treatment. *BMC Urol.* 2020 Jun 22;20(1):73. doi: 10.1186/s12894-020-00631-4.
26. Wong R.L., Morgans A.K. Integration of Patient Reported Outcomes in Drug Development in Genitourinary Cancers. *Curr Oncol Rep.* 2020 Feb 8;22(3):21. doi: 10.1007/s11912-020-0890-3.
27. Scher H.I., Solo K., Valant J. et al. Prevalence of Prostate Cancer Clinical States and Mortality in the United States: Estimates Using a Dynamic Progression Model. *PLoS One.* 2015 Oct 13;10(10):e0139440. doi: 10.1371/journal.pone.0139440.
28. Lowrance W.T., Murad M.H., Oh W.K. et al. Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline Amendment 2018. *J Urol.* 2018 Dec;200(6):1264-1272. doi: 10.1016/j.juro.2018.07.090.
29. Saad F., Mehra M., Small E. et al. Population-based study of the association of prostate -specific antigen doubling time (PSADT) with metastasis-free survival (MFS) and overall survival (OS) in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (NMCRPC) patients (PTS). *J Urol* 2018; 199 (4S) Supplement:e229.
30. Mostaghel E.A., Montgomery B., Nelson P.S. Castration-resistant prostate cancer: targeting androgen metabolic pathways in recurrent disease. *Urol Oncol.* 2009 May-Jun;27(3):251-7. doi: 10.1016/j.urolonc.2009.03.016.
31. Ilsaacssoon Velho P., Carducci M.A. Investigational therapies targeting the androgen signaling axis and the androgen receptor and in prostate cancer - recent developments and future directions. *Expert Opin Investig Drugs.* 2018 Oct;27(10):811-822. doi: 10.1080/13543784.2018.1513490.
32. Rice M.A., Malhotra S.V., Stoyanova T. Second-Generation Antiandrogens: From Discovery to Standard of Care in Castration Resistant Prostate Cancer. *Front Oncol.* 2019 Aug 28;9:801. doi: 10.3389/fonc.2019.00801.
33. Smith M.R., Saad F., Chowdhury S. et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(15):1408-18. 10.1056/NEJMoa1715546.
34. Hussain M., Fizazi K., Saad F. et al. PROSPER: A phase 3, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (M0 CRPC). *J Clin Oncol.* 2018;36(6\_suppl):3 10.1200/JCO.2018.36.6\_suppl.3.
35. Fizazi K., Shore N., Tammela T.L. et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(13):1235-1246. doi:10.1056/NEJMoa1815671.
36. Small E.J., Saad F., Chowdhury S. et al. Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 2019;30(11):1813-1820. doi: 10.1093/annonc/mdz397.
37. Sternberg C.N., Fizazi K., Saad F. et al. Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(23):2197-2206. doi: 10.1056/NEJMoa2003892.
38. Fizazi K., Shore N., Tammela T.L. et al. ARAMIS Investigators. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med.* 2020 Sep 10;383(11):1040-1049. doi: 10.1056/NEJMoa2001342.
39. Fizazi K., Albiges L., Lortot Y., Massard C. ODM-201: A new-generation androgen receptor inhibitor in castration-resistant prostate cancer. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2015;15:1007-1017. doi: 10.1586/14737140.2015.1081566.
40. Moilanen A-M., Riikonen R., Oksala R. et al. Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies. *Sci Rep.* (2015) 5:12007 10.1038/srep12007.
41. Shore N.D. Darolutamide (ODM-201) for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin. Pharmacother.* 2017;18:945-952. doi: 10.1080/14656566.2017.1329820.
42. Graff J.N., Baciarello G., Armstrong A.J. et al Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. *Ann Oncol* 2016; 27: 286-294.
43. Morgans A.K., Shore N., Cope D. et al. Androgen receptor inhibitor treatments: Cardiovascular adverse events and comorbidity considerations in patients with non-metastatic prostate cancer. *Urol Oncol.* 2020 Sep 18:S1078-1439(20)30370-7. doi: 10.1016/j.urolonc.2020.08.003.
44. Di Nunno V., Mollica V., Santoni M. et al. New Hormonal Agents in Patients With Nonmetastatic Castration-Resis-

tant Prostate Cancer: Meta-Analysis of Efficacy and Safety Outcomes. *Clin Genitourin Cancer*. 2019 Oct;17(5):e871-e877. doi: 10.1016/j.clgc.2019.07.001.

45. Crawford E.D., Stanton W., Mandair D. Darolutamide: An Evidenced-Based Review of Its Efficacy and Safety in the Treatment of Prostate Cancer. *Cancer Manag Res*. 2020 Jul 13;12:5667-5676. doi: 10.2147/CMAR.S227583.
46. Shore N., Zurth C., Fricke R. et al. Evaluation of Clinically Relevant Drug-Drug Interactions and Population Pharmacokinetics of Darolutamide in Patients with Non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Results of Pre-Specified and Post Hoc Analyses of the Phase III ARAMIS Trial. *Target Oncol*. 2019 Oct;14(5):527-539. doi: 10.1007/s11523-019-00674-0.
47. Zurth C., Koskinen M., Fricke R. et al. Drug-drug interaction potential of darolutamide: in vitro and clinical studies. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2019 doi: 10.1007/s13318-019-00577-5.
48. Del Re M., Fogli S., Derosa L. et al. The role of drug-drug interactions in prostate cancer treatment: Focus on abiraterone acetate/prednisone and enzalutamide. *Cancer Treat Rev*. 2017 Apr;55:71-82. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.03.001.
49. Benoist G.E., van Oort I.M., Smeenk S. et al. Drug-drug interaction potential in men treated with enzalutamide: Mind the gap. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Jan;84(1):122-129. doi: 10.1111/bcp.13425.
50. Duran I., Carles J., Bulat I. et al. Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction of Apalutamide, Part 1: Clinical Studies in Healthy Men and Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Pharmacokinet*. 2020 Sep;59(9):1135-1148. doi: 10.1007/s40262-020-00882-2.
51. Gibbons J.A., de Vries M., Krauwinkel W. et al. Pharmacokinetic Drug Interaction Studies with Enzalutamide. *Clin Pharmacokinet*. 2015 Oct;54(10):1057-69. doi: 10.1007/s40262-015-0283-1.
52. Pollock Y.G., Smith M.R., Saad F. et al. Predictors of falls and fractures in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) treated with apalutamide (APA) plus ongoing androgen deprivation therapy (ADT). *J Clin Oncol*. 2019;37:5025-5025. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.5025.
53. Barber M., Nguyen L.S., Wassermann J. et al. Cardiac arrhythmia considerations of hormone cancer therapies. *Cardiovasc Res*. 2019 Apr 15;115(5):878-894. doi: 10.1093/cvr/cvz020.

*E.A. Ushkalova<sup>1</sup>, S.K. Zyryanov<sup>1,2</sup>, I.A. Gopienko<sup>1</sup>*

### **Second-generation androgen receptor inhibitors in therapy of non-metastatic castration resistant prostate cancer: role of safety profile and effect on quality of life**

<sup>1</sup>Federal Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education «Peoples' Friendship University of Russia»,

<sup>2</sup>State Budgetary Institution of the City of Moscow «City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department»

The article discusses the role of second-generation androgen receptor inhibitors (ARi) in therapy of non-metastatic castration resistant prostate cancer (nmCRPC). Phase 3 trials of PROSPER (Enzalutamide), SPARTAN (Apalutamide) and ARAMIS (Darolutamide) showed that these medicines if used in combination with androgen deprivation therapy (ADT) make possible to significantly improve, as compared with placebo, metastasis-free survival and overall survival of patients with nmCRPC. An important role in choosing a certain medicine of the group is played by its safety profile, including its drug-drug interaction potential and effect on patient's quality of life. In this respect, Darolutamide has a number of advantages over Apalutamide or Enzalutamide. The frequency of CNS (cognitive, psychiatric, convulsive) and other adverse drug reactions that significantly worsen the patients' quality of life (falls, fractures, hypertension, etc.) in therapy with Darolutamide does not differ from that with placebo. Moreover, this medicine retains its antagonistic effects to all clinically significant androgen receptor mutations that develop resistance to Enzalutamide and Apalutamide.

**Key words:** non-metastatic castration resistant prostate cancer, second-generation androgen receptor inhibitors, Enzalutamide, Apalutamide, Darolutamide

Поступила в редакцию 19.01.2021 г.

Т.Н. Чимитдоржиева<sup>1,2</sup>

## Рак шейки матки в Республике Бурятия (заболеваемость и смертность в сравнении по субъектам СФО и по России в целом)

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» Министерства науки и высшего образования РФ, Республика Бурятия, г. Улан-Удэ,

<sup>2</sup>ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко»  
Республика Бурятия, г. Улан-Удэ

Целью работы было проанализировать показатели заболеваемости и смертности женщин Республики Бурятия раком шейки матки (РШМ) в сравнении с таковыми субъектами Сибирского федерального округа (СФО). До ноября 2018 г. Республика Бурятия входила в состав Сибирского федерального округа. В работе использованы стандартизованные данные ежегодных изданий ФГБУ «МНИ-ОИ им. П.А. Герцена», Минздрава России за 2000-2017 гг. по заболеваемости и смертности от РШМ. Анализ динамики заболеваемости и смертности женского населения этой формой рака за 18 лет, начиная с 2000 по 2017 гг. показал погодичный рост заболеваемости (прирост 37,3%) и снижение смертности (убыль — 11,7%) в целом по региону и во всех его субъектах в сравнении с таковыми по Российской Федерации (РФ). Стабильно высокий уровень заболеваемости РШМ за анализируемый период зафиксирован в Бурятии —  $23,1 \pm 1,9$ , после Забайкальского края —  $29,6 \pm 1,7$  и Республики Тыва —  $27,7 \pm 2,3$ ; в соседней Иркутской области —  $19,3 \pm 0,7$  случаев на стандартизованный 100 тыс. населения, низкий — в Кемеровской —  $12,8 \pm 0,5$  и Новосибирской —  $12,2 \pm 0,3$  областях. Сибирский федеральный округ лидирует среди других регионов России по заболеваемости женщин РШМ (в особенности по Забайкалью, Тыве, Бурятии и Иркутску): с 2000 по 2017 г. заболеваемость в регионе выросла в 1,4 раза с прогнозом дальнейшего роста, тогда как показатели смертности свидетельствуют о положительной тенденции — о стабилизации процесса. На данных территориях канцерогенная ситуация определяется взаимодействием комплекса различных составляющих ее подсистем: природной, производственной, экологической и социально-бытовой.

Ключевые слова: рак шейки матки; уровень заболеваемости; Сибирский федеральный округ

### Введение

Злокачественные опухоли репродуктивной системы являются наиболее частыми в структуре онкологической заболеваемости женщин, их доля превышает 35,0%. Рост заболеваемости и смертности от РШМ в мире выводят данную проблему в разряд приоритетных. РШМ является злокачественным новообразованием (ЗНО), для выявления которого существует система профилактических осмотров, имеется распознаваемая предклиническая фаза, длительный этап развития [1].

По данным МАИР [2] в мире, в 2018 г. число вновь зарегистрированных больных раком шейки матки достигло 569,8 тыс. и 311,4 тыс. случаев смерти от него. К 2025 г. прогнозируется рост числа заболевших до 642,4 тыс. и умерших от РШМ до 359,9 тыс. случаев. Рак шейки матки чаще диагностирован в странах с низким уровнем экономического развития (рис. 1). Высокий уровень заболевания отмечен в странах Юго-Восточной Азии ( $17,2 \text{ ‰}_{0000}$ ), в Микронезии ( $18,6 \text{ ‰}_{0000}$ ) и Меланезии ( $27,7 \text{ ‰}_{0000}$ ), в странах Африки, где, в частности, зафиксирован один из максимальных показателей заболеваемости — 72,9 случаев на 100 тыс. населения ( $\text{‰}_{0000}$ ) в Малави (Юго-Восточная Африка) [2].

Низкая заболеваемость ЗНО шейки матки наблюдается в странах Западной Европы ( $6,8 \text{ ‰}_{0000}$ ) и Северной Америке ( $6,4 \text{ ‰}_{0000}$ ), Австралии и Новой Зеландии ( $6,0 \text{ ‰}_{0000}$ ), Западной Азии ( $4,1 \text{ ‰}_{0000}$ ). В последней отмечены минимальные показатели заболеваемости РШМ —  $1,9 \text{ ‰}_{0000}$  в Иране и Йемене.

В национальном проекте «Здравоохранение» по Указу Президента РФ № 204 от 07.05.2018 г. определены национальные цели и стратегические задачи развития РФ на период до 2024 г., среди которых особое внимание уделено злокачественным новообразованиям. Первоочередной задачей в «борьбе с онкологическими заболеваниями» является выявление на ранних стадиях (1-2 стадии) и снижение показателей смертности

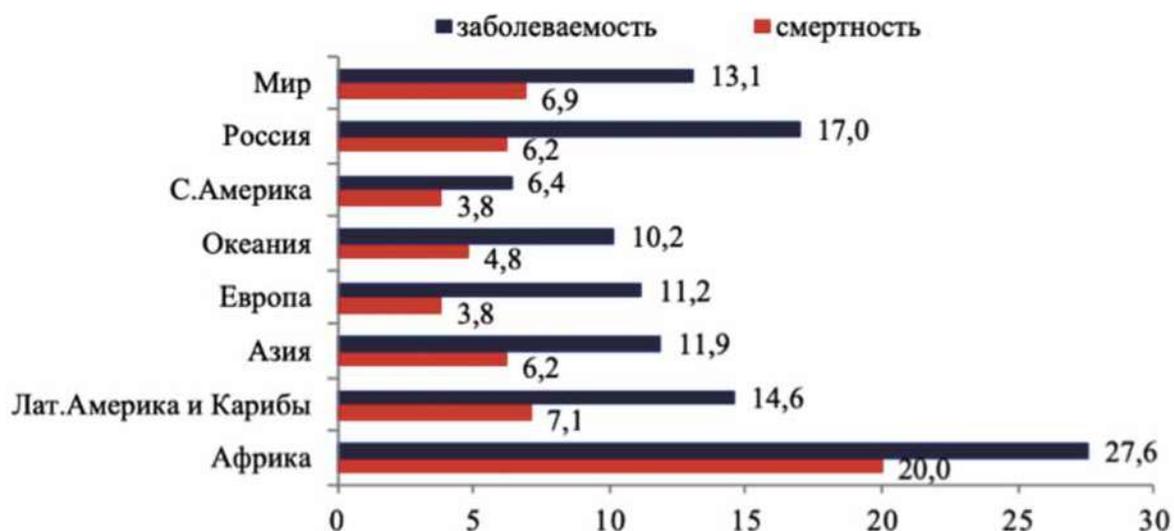


Рис. 1. Заболеваемость и смертность от рака шейки матки в мире, в России и по континентам на 100 тыс. населения (мировой стандарт). Темный квадрат — заболеваемость, красный квадрат — смертность. Обозначения по оси абсцисс — заболеваемость и смертность от рака шейки матки в мире, в России и по континентам на 100 тыс. населения (мировой стандарт); по оси ординат — страны

до 185 случаев и ниже на 100 тысяч населения. Основным мероприятием федерального проекта считается разработка региональных программ борьбы с онкологическими заболеваниями; организация центров амбулаторной онкологической помощи в субъектах федерации; внедрение региональных систем «Организации оказания медицинской помощи больным онкозаболеваниями». В этом контексте, в первую очередь, следует учесть, что организация онкологической помощи должна основываться на данных статистических и эпидемиологических исследований заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований и их прогнозировании, которые позволят принимать обоснованные решения по оказанию специализированной помощи населению и разрабатывать ее планы [3-4].

В России заболеваемость злокачественными опухолями шейки матки не имеет тенденции к снижению. В общей структуре онкологической заболеваемости женского населения РШМ составляет 5,3%, занимая 6-е место, а среди органов репродуктивной системы — третье (14%) после рака молочной железы (54,5%) и эндометрия (19,3%).

По данным ретроспективного анализа в СССР в 1970 г. в структуре онкозаболеваемости женского населения на долю РШМ приходилось 10,0%. Показатели заболеваемости к этому году в среднем по стране снизились с 21,4 до 13,2  $\text{‰}$  [5]. В последующие годы наблюдалось дальнейшее снижение заболеваемости цервикальным раком, и в 90-е годы РШМ занял 4-е место, в то время как в 1975 г. — 3-е место, а в 60-х годах — 1-е. В 1996 г. стандартизованный показатель составил 10,8  $\text{‰}$  [6].

В 2017 г. зарегистрировано 17587 впервые заболевших РШМ и погибло более 6480 пациен-

ток. В течение последнего восьмилетия отмечается постепенный рост заболеваемости РШМ: от 13,7 (СП на 100 тыс. населения 2010г.) до 15,8 (СП на 100 тыс. населения, 2017г.). А смертность остается примерно на одном уровне 5,12 и 5,18 соответственно.

В РФ показатели заболеваемости РШМ (17,0  $\text{‰}$ ) выше, чем в среднем в мире (13,1  $\text{‰}$ ). За 18 лет (2000–2017 гг.) в РФ было зарегистрировано 257,2 тыс. больных раком шейки матки, прирост абсолютного числа заболевших составил 42,5%, при среднегодовом темпе прироста 1,7% за период с 2000 по 2008 г. и 2,6% — с 2009 по 2017 гг. Его доля в структуре заболеваемости ЗНО женского населения РФ за этот период не изменилась — 5,3 %, однако РШМ переместился с 6-го на 5-е ранговое место, опередив рак желудка. Средний возраст заболевших РШМ за годы исследования снизился с 55,0 до 52,1 лет, умерших — с 61,7 до 57,4. Географическая изменчивость показателей заболеваемости РШМ в мире объясняется социальными, религиозными, культурными основами общества и цивилизации в целом, национальным укладом жизни, сохранением или сломом устоявшихся традиций, гигиеной половых отношений.

*Цель работы:* изучить заболеваемость женского населения Республики Бурятия раком шейки матки и смертность от него, динамику и прогноз данного опухолевого процесса в сравнении с другими субъектами СФО и РФ в целом.

## Материалы и методы

При изучении особенностей заболеваемости и смертности от РШМ в Бурятии в сравнении с таковыми субъектами СФО и РФ в целом явились данные ежегодных изданий ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России за 2000-2017 гг. [7-8].

Анализ заболеваемости и смертности проводился по экстенсивным и стандартизованным показателям (СП на 100 тыс. населения, ‰), рассчитанным прямым методом (мировой стандарт). В основу прогнозирования взята 18-летняя динамика заболеваемости и смертности, коэффициенты регрессии рассчитаны по стандартной методике [9]. При обработке материала использовались программы Statistica 8.0, Excel 2003 со статистически значимым уровнем  $p < 0,05$  [10]. Изучение заболеваемости и смертности от рака шейки матки женского населения СФО проводилось с 2000 по 2017 гг. за весь период и по двум 9-леткам (2000–2008 гг. и 2009–2018 гг.) в целом по региону и по отдельным административным его территориям в сравнении с таковыми в целом по РФ.

### Результаты исследования

Структура онкологической заболеваемости жителей Сибири имеет ряд особенностей, которые вызваны, в первую очередь, уникальной демографической ситуацией, характеризующейся разнообразием этнических групп населения, проживающих в различных природно-климатических и социально-экономических условиях, интенсивными миграционными процессами [11].

За исследуемый период (2000–2017 гг.) рак шейки матки диагностирован в 41 958 случаях, средний стандартизованный показатель заболеваемости составил  $17,6 \pm 0,3$  ‰ впервые выявленных злокачественных новообразований шейки матки. Заболеваемость РШМ имеет тенденцию к увеличению: за первые 9 лет наблюдения (2000–2008 гг.) она в среднем по региону равнялась  $16,9 \pm 0,5$  ‰, за второй период (2009–2017 гг.) —  $18,3 \pm 0,6$  ‰, прирост показателей составил 37,3 % при среднегодовом темпе 1,9 % (рис. 2).

Рассчитанный коэффициент вариации в среднем 30,5% свидетельствует о значительном расхождении данных, совокупность, таким образом, считается неоднородной [12]. Заболеваемость РШМ за исследуемый период по региону колебалась от  $10,6 \pm 0,2$  в Новосибирской области (2000–2008) до  $33,1 \pm 2,1$  (2009–2017) ‰ в Забайкальском крае.

В группу территорий с повышенной заболеваемостью РШМ (2000–2008 гг.) (рис. 2) попали Республики Алтай ( $22,2 \pm 1,6$  ‰), Тыва ( $25,9 \pm 1,1$  ‰), Забайкальский край ( $26,0 \pm 2,5$  ‰), где показатели были выше, чем по СФО ( $16,9 \pm 0,5$  ‰); к пониженной заболеваемости — Алтайский ( $13,9 \pm 0,4$  ‰) и Красноярский ( $14,1 \pm 0,4$  ‰) края, Кемеровская ( $11,1 \pm 0,3$  ‰), Новосибирская ( $10,6 \pm 0,2$  ‰), Омская ( $14,1 \pm 0,4$  ‰) области, Республика Хакасия ( $14,7 \pm 0,4$  ‰). Статистически значимо превышение заболеваемости ( $p < 0,05$ ) только в Республике Тыва, достоверно ниже среднего по региону заболеваемость в Кемеровской и Новосибирской областях.

За период 2009–2017 гг. в сравнении с СФО ( $18,3 \pm 0,6$  ‰) отмечено увеличение числа территорий с повышенным риском заболеваемости РШМ: Иркутская ( $22,0 \pm 0,8$  ‰) и Томская ( $21,0 \pm 1,2$  ‰) области, Республики Бурятия ( $26,2 \pm 2,8$  ‰) и Тыва ( $29,5 \pm 3,4$  ‰), Забайкальский ( $33,1 \pm 2,1$  ‰) край и снижение числа территорий с пониженным риском: Кемеровская ( $14,6 \pm 0,6$  ‰), Новосибирская ( $13,7 \pm 0,4$  ‰) и Омская ( $14,2 \pm 0,4$  ‰) области. Статистически значимо превышение заболеваемости ( $p < 0,05$ ) только в Иркутской и Томской областях, в Республике Тыва и Забайкальском крае.

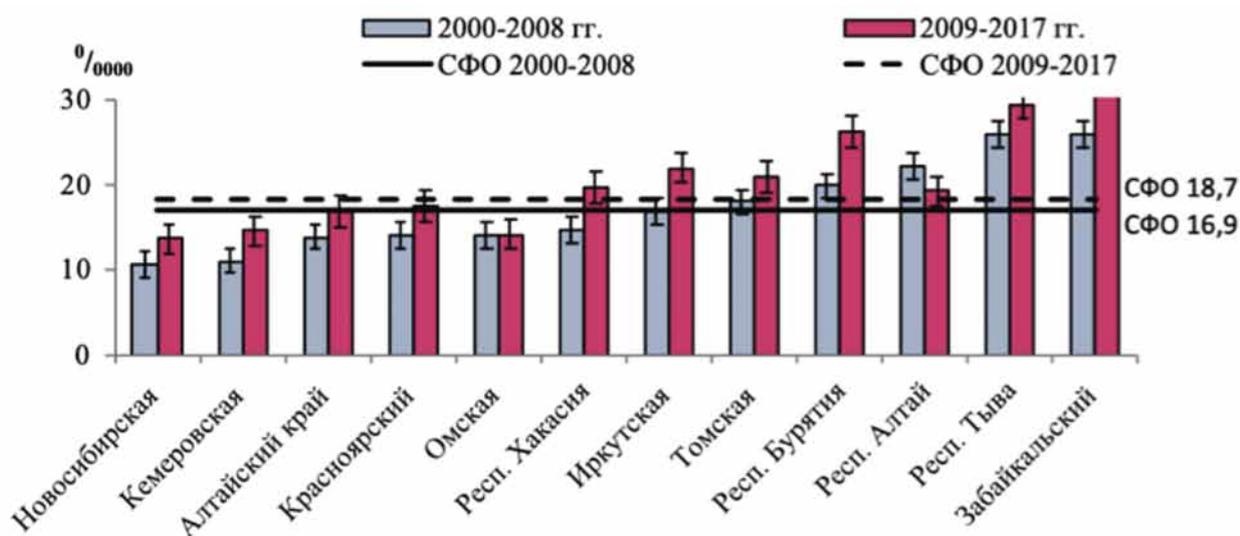


Рис. 2. Заболеваемость раком шейки матки населения Сибирского федерального округа в динамике за 2000–2008 гг. и 2009–2017 гг. (СП на 100 тыс. населения). Пунктирная синяя линия — средние показатели заболеваемости по СФО за 2000–2008 гг., пунктирная красная линия — средние показатели заболеваемости по СФО за 2009–2017 гг., синий цвет — средние показатели заболеваемости по субъектам СФО в 2000–2008 гг., красный цвет — средние показатели заболеваемости по субъектам СФО в 2009–2017 гг. Обозначения по оси абсцисс — субъекты СФО; по оси ординат — заболеваемость раком шейки матки населения СФО в динамике за 2000–2008 гг. и 2009–2017 гг.

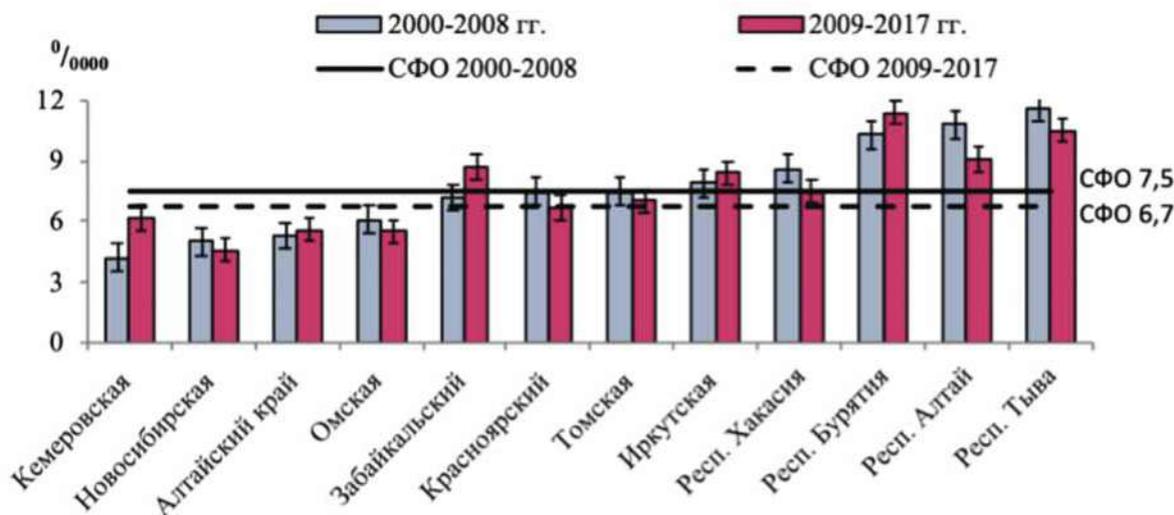


Рис. 3. Смертность от рака шейки матки населения Сибирского федерального округа в динамике за 2000–2008 гг. и 2009–2017 гг. (СП на 100 тыс. населения). Пунктирная синяя линия — средние показатели смертности по СФО за 2000–2008 гг., пунктирная красная линия — средние показатели смертности по СФО за 2009–2017 гг., синий цвет — средние показатели смертности по субъектам СФО в 2000–2008 гг., красный цвет — средние показатели смертности по субъектам СФО в 2009–2017 гг. Обозначения по оси абсцисс — субъекты СФО; по оси ординат — смертность от рака шейки матки населения СФО в динамике за 2000–2008 гг. и 2009–2017 гг. (СП на 100 тыс. населения).

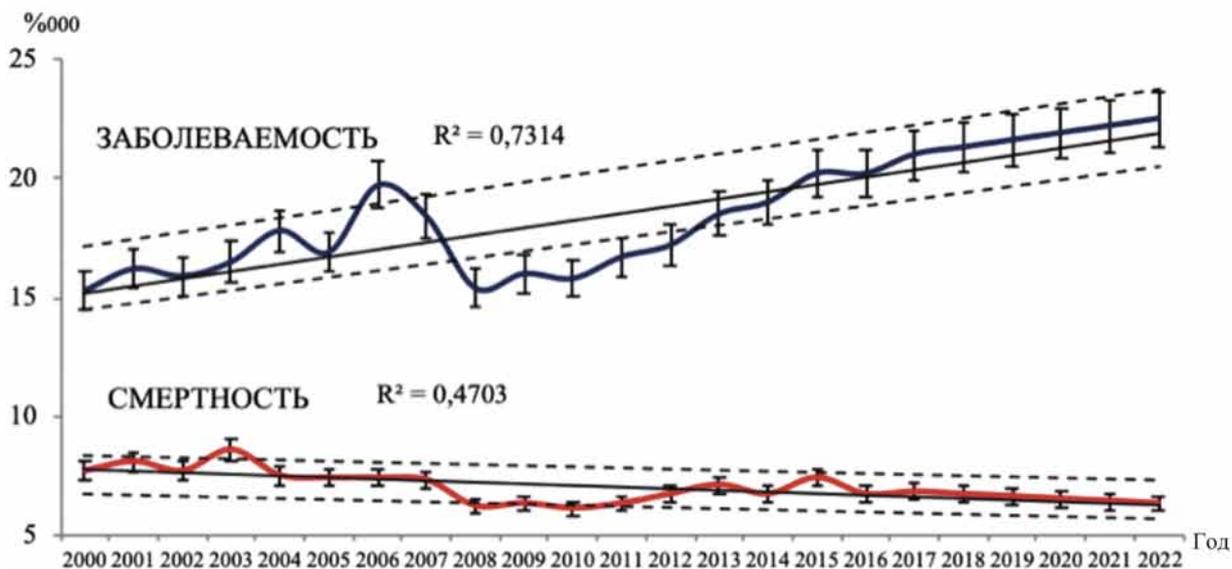


Рис. 4. Динамика заболеваемости и смертности от рака шейки матки населения региона Сибирского федерального округа в период 2000-2017 гг. и прогноз до 2022 г. (СП на 100 тыс. населения). Линии трендов: синий цвет — тренд заболеваемости; красный цвет — тренд смертности. Обозначения по оси абсцисс — годы, в России и по континентам на 100 тыс. населения (мировой стандарт); по оси ординат — динамика заболеваемости и смертности от рака шейки матки населения региона СФО в период 2000–2017 гг. и прогноз до 2022 г. (СП на 100 тыс. населения).

Уровень онкологической смертности во многом зависит от медицинских достижений и их внедрения в практику охраны здоровья населения. Для рака шейки матки, в частности, важна доступность скрининга, с целью обнаружения предраковых поражений. РШМ, диагностированный на ранней стадии, практически всегда излечим [1, 13].

В 2009 г. в структуре смертности женского населения региона от ЗНО удельный вес РШМ составил 5,4% (РФ — 4,6%), в 2017 г. — 5,6% (4,8%) соответственно. Стандартизованный показатель смертности от рака шейки матки за период с 2000 по 2008 г. снизился с  $7,7 \pm 0,2$  до  $6,2 \pm 0,2$   $\text{‰}$ , убыль составила -19,5%. Во вто-

рой период исследования (2009-2017 гг.) отмечен прирост смертности -7,9%, однако показатели роста с  $6,3 \pm 0,2$  до  $6,8 \pm 0,2$   $\text{‰}$ , не достигли уровня предыдущего периода, убыль в целом составила -11,7%, следовательно, можно отметить наличие стабилизации процесса.

Высокий уровень смертности от РШМ (2000-2008 гг.) зафиксирован в Республиках Алтай ( $10,8 \pm 0,7$   $\text{‰}$ ), Бурятия ( $10,3 \pm 0,4$   $\text{‰}$ ) и Тыва ( $11,6 \pm 1,3$   $\text{‰}$ ), низкий — в Алтайском крае ( $5,3 \pm 0,2$   $\text{‰}$ ), Кемеровской ( $4,2 \pm 0,3$   $\text{‰}$ ) и Новосибирской ( $5,0 \pm 0,2$   $\text{‰}$ ) областях (рис. 3). И только на 2-х последних территориях разница статистически значима ( $p < 0,05$ ).

За период 2009-2017 гг. к Республикам Алтай ( $9,1 \pm 0,7 \text{ ‰}$ ), Бурятия ( $11,4 \pm 0,4 \text{ ‰}$ ) и Тыва ( $10,5 \pm 0,6 \text{ ‰}$ ) с повышенным риском смертности от РШМ добавились Забайкальский ( $8,7 \pm 0,3 \text{ ‰}$ ) край и Иркутская ( $8,4 \pm 0,2 \text{ ‰}$ ) область. Низкая смертность отмечена в Алтайском крае ( $5,6 \pm 0,2 \text{ ‰}$ ), в Новосибирской ( $4,6 \pm 0,2 \text{ ‰}$ ) и Омской ( $5,5 \pm 0,1 \text{ ‰}$ ) областях (рис. 3).

### Обсуждение

Статистически значимо превышение смертности ( $p < 0,05$ ) только в Республиках Бурятия, Тыва и в Иркутской области, достоверно она ниже среднего по региону в Новосибирской и Омской областях. В Республиках Алтай ( $-15,7\%$ ), Тыва ( $-9,5\%$ ) и Хакасия ( $-11,6\%$ ) во второй период исследования установлена убыль показателей смертности по сравнению с первым, в Бурятии — прирост —  $10,7\%$ .

В оценке состояния здоровья населения необходимым этапом является прогнозирование заболеваемости с целью обоснования системы мероприятий по ее профилактике. При условии сохранения выявленной тенденции к 2022 г. (рис. 4) заболеваемость РШМ в регионе может вырасти до  $22,5 \text{ ‰}$ , увеличившись по отношению к 2000 на  $47,1\%$ . Тренд отражает тенденцию ( $R^2=0,7$ ) роста заболеваемости. Тогда как динамика смертности и характер тренда ( $R^2=0,5$ ) прогнозируют стабилизацию процесса, вызванную падением уровня смертности до  $6,3 \text{ ‰}$  с убылью —  $18,2\%$ .

### Заключение

Таким образом, рак шейки матки представляет собой серьезную медико-социальную проблему. Сибирский федеральный округ среди других регионов России по заболеваемости РШМ женского населения занимает лидирующие позиции: с 2000 по 2017 гг. заболеваемость в регионе выросла в 1,4 раза с прогнозом дальнейшего роста, тогда как показатели смертности свидетельствуют о положительной тенденции — о стабилизации процесса. Если в 2000 г. смертность от рака шейки матки в среднем по СФО была в 2 раза ниже, чем заболеваемость, то в 2017 г. — в 3,1 раза. Причинами высокой заболеваемости РШМ на территории Забайкальского края, Иркутской области, Республик Тыва и Бурятия наряду с недостаточными профилактическими мероприятиями, проблемами диагностики может быть недоброкачественный учет, связанный с миграционными процессами, социально-экономическими условиями, а также негативными факторами экзогенного характера [14, 15, 16, 17].

*Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бежанова Е.Г., Берлев И.В. Опыт лапароскопического стадирования местнораспространенного рака шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы. 2018;14(1):71–77 [Bezhanova E.G., Berlev I.V. Experience of laparoscopic staging of locally advanced cervical cancer. Tumors of the female reproductive system. 2018;14(1):71-77 (In Russ.)].
2. GLOBOCAN 2018 v1.1 Cancer Incidence and Mortality Worldwide [Electronic] / J Ferlay [et al.]. IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2014.
3. Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Жуйкова Л.Д. и др. Заболеваемость злокачественными новообразованиями органов дыхания в Томской области (2005–2016 гг.). Вопросы онкологии. 2018;64(6):732–738 [Choinzonov E.L., Pisareva L.F., Zhuykova L.D. et al. The incidence of malignant neoplasms of the respiratory system in the Tomsk region (2005–2016). Vopr.Onc. 2018;64(6):732-738 (In Russ.)].
4. Сабгайда Т.П., Модестов А.А., Степанова Е.В. Влияние федеральных онкологических программ на эпидемиологию злокачественных новообразований женских репродуктивных органов в красноярском и ставропольском краях. Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения» 30.06.2016 г. doi: 10.21045/2071-5021-2016-49-3 [Sabgaida T.P., Modestov A.A., Stepanova E.V. The influence of federal oncological programs on the epidemiology of malignant neoplasms of female reproductive organs in the Krasnoyarsk and Stavropol territories. Electronic scientific journal "Social aspects of public health" 06/30/2016 DOI: 10.21045 / 2071-5021-2016-49-3 (In Russ.)].
5. Заридзе Д.Г., Васильева Т.Х. Динамика заболеваемости отдельными формами рака в некоторых регионах СССР. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 1990;2:3–10 [Zaridze D. G., Vasilyeva T. H. incidence of some forms of cancer in some regions of the USSR / Bulletin of ronts. N. N. Blokhin of the RAMS. 1990;2:3-10 (In Russ.)].
6. Макарова Н.Н., Иванов П.М., Писарева Л.Ф. Эпидемиология рака шейки матки на Севере. Якутск: Сфера. 2008:128 [Makarova N.N., Ivanov P.M., Pisareva L.F. Epidemiology of cervical cancer in the North. Yakutsk: Sfera. 2008:128 (In Russ.)].
7. Злокачественные новообразования в России в 2000–2011 году (Заболеваемость и смертность) / под ред. В.М. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2002-2013 [Malignant neoplasms in Russia in 2000–2011 (incidence and mortality) / ed. V.M. Chissova, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. 2002-2013 (In Russ.)].
8. Злокачественные новообразования в России в 2012–2017 году (Заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2014-2018 [Malignant neoplasms in Russia in 2012–2017 (incidence and mortality) / ed. HELL. Kaprina, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. 2014-2018 (In Russ.)].
9. Мерков А.М., Чаклин А.В. Статистическое изучение злокачественных новообразований. М.: Медгиз,

T.N. Chimitdorzhieva

- 1962:219 [Merkov A.M., Chaklin A.V. Statistical study of malignant neoplasms. M.: Medgiz. 1962:219 (In Russ.)].
10. Урбах В.Ю. Математическая статистика для биологов и медиков. М.: Изд-во АН СССР, 1963:322 [Urbakh V.Yu. Mathematical statistics for biologists and physicians. — M.: Publishing House of the Academy of Sciences of the USSR, 1963:322 (In Russ.)].
  11. Пузырев В.П., Фрейдин М.Б., Кучер А.Н. Генетическое разнообразие народонаселения и болезни человека. Томск: Изд-во «Печатная мануфактура». 2007:320 [Puzyrev V.P., Freidin M.B., Kucher A.N. Genetic diversity of population and human disease. Tomsk: Publishing house "Printing Manufactory". 2007:320 (In Russ.)].
  12. Коэффициент вариации. StudFiles [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://studfiles.net/preview/5316293/page:3/> [The coefficient of variation. StudFiles [Electronic resource]. — Access mode: <https://studfiles.net/preview/5316293/page:3/> (In Russ.)].
  13. Тимонин С. Онкологическая смертность в России. Демоскоп Weekly. 2013;577–575:32 [Timonin S. Oncological mortality in Russia. Demoscope Weekly. 2013;577–575:32 (In Russ.)].
  14. Чимитдоржиева Т.Н., Кременецкий И.Г. Экологическая ситуация в Республике Бурятия и заболеваемость населения злокачественными опухолями (ЗО). Российский онкологический журнал. 2008;2:36-38 [Chimitdorzhieva T.N., Kremenetsky I.G. The ecological situation in the Republic of Buryatia and the incidence of the population with malignant tumors (ZO). Russian Oncological Journal. 2008;2:36-38 (In Russ.)].
  15. Чимитдоржиева Т.Н., Валова Е.Э., Чимитдоржиева Г.Д. Тяжелые металлы в экосистеме г. Улан-Удэ и заболеваемость населения. География и природные ресурсы. 2008;3:42-46 [Chimitdorzhieva T.N., Valova E.E., Chimitdorzhieva G.D. Heavy metals in the ecosystem of Ulan-Ude and the incidence of the population. Geography and natural resources. 2008;3:42-46 (In Russ.)].
  16. Чимитдоржиева Т.Н. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения Республики Бурятия. Российский Онкологический журнал. 2013;2:42-46 [Chimitdorzhieva T.N. The incidence of malignant neoplasms of the population of the Republic of Buryatia. Russian Oncological Journal. 2013;2:42-46 (In Russ.)].
  17. Чимитдоржиева Т.Н., Ляхова Н.П., Чимитдоржиева Г.Д. Заболеваемость населения Республики Бурятия злокачественными новообразованиями и анализ экологического состояния ее территории. Российский Онкологический журнал. 2018;1: 35-42 [Chimitdorzhieva T.N., Lyakhova N.P., Chimitdorzhieva G.D. Malignant neoplasms morbidity in the Republic of Buryatia and analysis of the ecological state of its territory. Russian Oncological Journal. 2018;1: 35-42 (In Russ.)].

### Cervical cancer in women of the Republic of Buryatia (morbidity and mortality compared in subjects of the Siberian Federal District and in Russia as a whole)

<sup>1</sup>FSBEI of HE «Buryat State University named after Dorzhi Banzarov»,

<sup>2</sup>Associate Professor obstetrics and gynecology with a course of pediatrics, Republic of Buryatia, Ulan-Ude

Analysis of the morbidity and mortality dynamics of the female population of cervical cancer (CC) of the Siberian Federal District (SFO) as a whole, as well as by its individual subjects for 18 years, from 2000 to 2017. It showed a steady increase in the incidence of this form of cancer (an increase of 37.3%) and a decrease in mortality (a decrease of 11.7%) in the region as a whole and in all its subjects in comparison with those in the Russian Federation (RF). The steadily high incidence rate of cervical cancer during the period analyzed was recorded in Buryatia —  $23.1 \pm 1.9$ , after the Trans-Baikal Territory —  $29.6 \pm 1.7$ ; and the Republic of Tyva —  $27.7 \pm 2.3$ ; in the neighboring Irkutsk region —  $19.3 \pm 0.7$  cases per standardized 100 thousand population, the lowest — in Kemerovo —  $12.8 \pm 0.5$  and Novosibirsk region —  $12.2 \pm 0.3$  regions. The consistently high incidence rate of cervical cancer during the analyzed period was recorded in the Trans-Baikal Territory —  $29.6 \pm 1.7$ ; in the Republics of Tyva —  $27.7 \pm 2.3$  and Buryatia —  $23.1 \pm 1.9$ , in the Irkutsk region —  $19.3 \pm 0.7$  cases per standardized 100 thousand people, the lowest — in Kemerovo —  $12.8 \pm 0.5$  and Novosibirsk —  $12.2 \pm 0.3$  regions. The Siberian Federal District leads among other regions of Russia in the incidence of cervical cancer in women (especially in Transbaikalia, Tuva, Buryatia and Irkutsk): from 2000 to 2017, the incidence in the region increased 1.4 times with a forecast of further growth, while mortality rates indicate a positive trend — stabilization of the process. In these territories, the carcinogenic situation is determined by the interaction of a complex of various subsystems comprising it: natural, industrial, and social.

Key words: cervical cancer; incidence rate; Siberian Federal District

Поступила в редакцию 19.05.2020 г.

## А. Клинические исследования

© Коллектив авторов, 2021  
УДК 616-74  
doi: 10.37469/0507-3758-2021-67-2-233-245

Вопросы онкологии, 2021. Том 67, № 2

*А.Д. Каприн<sup>1</sup>, И.Л. Васильченко<sup>2, 3</sup>, А.М. Осинцев<sup>3</sup>, В.И. Брагинский<sup>3</sup>, В.В. Рынк<sup>3</sup>,  
Е.С. Громов<sup>3</sup>, А.А. Костин<sup>1, 4</sup>, А.Ю. Просеков<sup>3</sup>, Р.М. Котов<sup>3</sup>*

### Исследование имплантатов для интраоперационной гипертермии

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, Москва,

<sup>2</sup>Кузбасский клинический онкологический диспансер, г. Кемерово,

<sup>3</sup>Кемеровский государственный университет, г. Кемерово,

<sup>4</sup>Российский университет дружбы народов, Москва

В настоящее время гипертермия признана одним из перспективных методов при комбинированном лечении злокачественных опухолей. Тем не менее, для большинства из существующих способов нагрева опухолевых тканей достаточно трудно реализовать точную локализацию теплового воздействия. Целью данного исследования является сравнение двух типов имплантатов для интраоперационной локальной гипертермии ложа опухоли, осуществляемого с помощью индукционного нагрева в переменном магнитном поле субмегагерцового диапазона. Композитные имплантаты первого типа создаются на основе самополимеризующейся пластической массы, смешанной с электропроводными ферромагнитными частицами. Второй тип имплантатов представляет собой полый объект с тонкими стенками, повторяющий форму опухоли. Имплантаты этого типа заполняются жидкометаллическим немагнитным сплавом, имеющим температуру плавления ниже комнатной. Модельные имплантаты нагревались в индукторе собственной конструкции с короткой цилиндрической катушкой диаметром 35 см. Биологические ткани моделировались с помощью геля для УЗИ. Экспериментальные результаты показывают, что имплантаты обоих типов нагревались во внешнем переменном магнитном поле с частотой 90 кГц и амплитудой, не превышающей 4 кА/м, до температур, которые допускают как традиционную гипертермию (нагрев тканей до 41-45 °С), так и термическую абляционную терапию (нагрев тканей до температуры выше 50 °С). Получено хорошее совпадение экспериментальных данных с модельными численными расчетами.

**Ключевые слова:** локальная гипертермия, имплантат для ложа опухоли, индукционный нагрев, жидкометаллический сплав

### Введение

За последние десятилетия гипертермия стала общепризнанным методом в комбинированном лечении злокачественных опухолей [1-3]. Считается, что кроме непосредственного теплового воздействия на клетки опухоли гипертермия оказывает сенсibiliзирующий эффект для радио- и химиотерапии, а также является иммуномодулятором [4, 5].

В зависимости от размера и местоположения опухоли в теле пациента используются различные способы ее нагревания. Местная гипертермия, вызванная микроволновым излучением, часто используется для лечения опухолей вблизи поверхности кожи из-за малой проникающей способности микроволнового излучения. Имеются сообщения о лечении опухолей, расположенных внутри тела на глубине 3-4 см и более, с помощью внешних аппликаторов на основе микроволнового волновода, но при этом неизбежен значительный нагрев вышележащих тканей [2]. Для нагрева более глубоко расположенных тканей, используются фазированные решетки микроволновых антенн [6, 7]. Для того чтобы нагреть ткани опухоли, находящейся в глубине тела, применяются также радиочастотные системы с фазированной решеткой, но более высокая длина волны излучения приводит к получению большего по размеру теплового фокуса [8]. В любом случае обычно неизбежен значительный нагрев нормальных тканей вне опухолевой мишени.

Существуют методы локального нагрева опухоли с помощью источников тепла, размещаемых внутри опухоли или непосредственно рядом с ней. В качестве источников тепла часто используются ферромагнитные внутритканевые имплантаты (иглы, стержни или шарики), нагреваемые во внешнем переменном магнитном поле субмегагерцового диапазона. Электромагнитные поля этого диапазона практически

не вызывают нежелательного нагрева окружающих тканей [9, 10]. Для уменьшения травматичности в качестве имплантатов обычно используются тонкие иглы, содержащие ферромагнетик. Однако в этом случае возникает слишком большой градиент температуры у поверхности иглы. В результате ткани, непосредственно прилегающие к поверхности аппликатора, перегреваются, в то время как ткани, лежащие на расстоянии больше 2–3 мм от поверхности, практически не нагреваются.

В последнее время в качестве тепловыделяющих имплантатов часто используются магнитные наночастицы. Необходимая концентрация частиц достигается их введением в кровотока пациента и накоплением в опухоли или непосредственным введением магнитной жидкости в опухоль [11, 12]. Так как достичь достаточно высокой концентрации магнитных наночастиц в опухоли сложно, для их нагрева требуются очень сильные переменные магнитные поля. Например, для нагрева опухоли среднего размера ( $r \sim 5 \text{ мм}$ ) до температуры около  $42^\circ \text{C}$  требуется переменное магнитное поле частотой не менее  $100 \text{ кГц}$  и напряженностью не менее  $10 \text{ кА/м}$  при концентрации наночастиц в опухоли около  $10 \text{ мг/мл}$  [13]. При этом известно, что пациенты начинают испытывать неприятные ощущения при использовании переменных магнитных полей частотой более  $100 \text{ кГц}$  с напряженностью более  $5\text{--}10 \text{ кА/м}$  [13]. Кроме того, магнитные наночастицы могут оказывать токсическое воздействие на организм пациента при высоких концентрациях [14].

Следует отметить также более жесткий вариант гипертермии в лечении онкологических заболеваний, который обычно принято называть термоабляцией. Если под обычной (мягкой) гипертермией подразумевают нагрев тканей до температуры не выше  $45^\circ \text{C}$ , то термоабляция — это нагрев тканей опухоли до температур выше  $50^\circ \text{C}$ , вызывающий гибель клеток [15–16].

Недавно был представлен метод комплексного лечения рака гортани, сочетающий хирургию, брахитерапию высокой мощности дозы (HDR) и гипертермию, на основе использования интраоперационно изготовленного имплантата, размещаемого в ложе удаленной опухоли [47, 48]. Метод заключается в (*in situ*) изготовлении имплантата, повторяющего ложе удаленной опухоли, который служит для точного размещения катетеров аппарата HDR, позволяющего точно рассчитать и минимизировать дозу излучения для обработки зоны риска после удаления опухоли. Кроме того, имплантат может быть модифицирован добавлением в него ферромагнитных частиц и использован для проведения контактной гипертермии ложа опухоли, а также для

проведения химиотерапии за счет нанесения на поверхность имплантата биоразлагаемой пленки, содержащей противоопухолевые и другие препараты [17–19].

Целью данного исследования является оценка возможности эффективного нагрева модельных имплантатов двух типов: изготовленных из композитного материала на основе самополимеризующейся пластической массы с добавлением электропроводных ферромагнитных частиц и представляющих собой копию опухоли полых форм, заполненных немагнитным жидкометаллическим сплавом.

## Материалы и методы

### Методика эксперимента

Для индукционного нагрева модельных имплантатов использовалась установка собственной конструкции, предназначенная для проведения предклинических испытаний *in vitro* и *in vivo*. Нагрев производился в катушке индуктора диаметром  $35 \text{ см}$  и длиной  $24 \text{ см}$ , состоящей из  $5$  витков. Для питания индуктора использовался инверторный преобразователь переменного тока частотой  $50 \text{ Гц}$  в пульсирующий ток частотой  $90 \text{ kHz}$  мощностью  $30 \text{ кВ}\cdot\text{А}$ . Магнитное поле в катушке, где размещалась измерительная ячейка, определялось по индукционной ЭДС, возникающей в витке радиусом  $0,5 \text{ см}$  из тонкого медного провода.

Измерительная ячейка представляла собой термостатированный цилиндрический сосуд, между двойными стенками которого циркулировала термостатирующая жидкость при температуре  $37^\circ \text{C}$ . Внутренняя область измерительной ячейки, высота и диаметр которой составляла  $7 \text{ см}$ , заполнялась гелем для УЗИ MEDIAGEL (Geltek, Moscow, Russia), имитирующим окружающие опухоль ткани.

В экспериментах использовались имплантаты двух различных форм: простые сферические диаметром  $2 \text{ см}$  и  $3 \text{ см}$ , а также составленные из двух сферических имплантов разного диаметра. Модельные имплантаты закреплялись на вертикальной стеклянной оси и размещались в центре ячейки. Вокруг него располагались  $4$  направляющих стеклянных трубки диаметром  $1 \text{ мм}$ , которые могли размещаться в радиальном направлении вдоль щелей, прорезанных в крышке ячейки. Направляющие трубки фиксировались в щелях пластмассовыми винтами на выбранном расстоянии от оси ячейки с погрешностью  $0,5 \text{ мм}$ .

Направляющие трубки служили для размещения сенсоров 4-х канального оптического термометра FOTEMP1-4 (Weidmann Technologies Deutschland GMBH, Dresden, Germany) в экваториальных плоскостях имплантатов как показано на рис. 1. Погрешность измерения температуры с помощью оптических датчиков, согласно описанию производителя, составляет  $0,2^\circ \text{C}$ . Для усреднения распределения температуры каждый имплантат трижды поворачивался вокруг оси на угол примерно  $90^\circ$ . Перед каждым поворотом система приводилась в исходное состояние, когда все четыре датчика показывали одинаковую (в пределах погрешности) температуру  $37^\circ \text{C}$ . Время установления равновесия составляло около  $3$  часов.

Имплантаты первого типа представляли собой описанные ранее [17–19] композитные имплантаты, изготовленные из самополимеризующейся пластической массы Sreedex Putty (Coltène/Whaledent AG, Switzerland), используемой для изготовления слепков при протезировании в стоматологии, с добавлением  $50\%$  (по массе) стальных шариков диаметром  $1 \text{ мм}$ . Реальный имплантат формируется интраоперационно путем механического заполнения полости, об-

разованной после резекции опухоли, пластичной массой, которая затвердевает через несколько минут (рис. 2).

Другой тип имплантатов основан на использовании более современной технологии, суть которой поясняется на рис. 3. Прежде всего, на основе рентгеновской компьютерной томографии (СТ) или позитронно-эмиссионной томографии (РЕТ) создается цифровая 3D-модель опухоли. Эта модель и определяет форму будущего имплантата, представляющего собой полый объект со стенками толщиной 1 мм, распечатанный на 3D-принтере. В имплантате на стадии создания его электронного образа предусматриваются технологические отверстия для его заполнения тепловыделяющим агентом.

Мы исследовали эффективный тепловыделяющий агент на основе жидкого металла, имеющего низкую температуру плавления. Известны нетоксичные сплавы на основе индия и галлия, температура плавления которых находится в пределах комнатной температуры или даже ниже 0 °С [20, 21]. Имеются примеры использования таких сплавов в медицине [22, 23]. Для заполнения модельных имплантатов мы применяли Galinstan (Changsha Rich Nonferrous Metals Co., Ltd, China), представляющий собой эвтектический сплав индия, галлия и олова. Также может быть интересно использовать изотопы галлия (например, <sup>67</sup>Ga или <sup>68</sup>Ga) и индия (например, <sup>111</sup>In) в качестве радиоактивных источников для комплексной терапии [24].

На рис. 4 показан результат 3D-моделирования в процессе изготовления полого имплантата, а также фотография распечатанного на 3D-принтере сферического имплантата диаметром 2 см, распиленного после проведения эксперимента.

#### Численное моделирование

В самом общем случае решалась задача, в которой одновременно учитывалось выделение тепла в проводнике, помещенном в переменное магнитное поле, созданное индукционной катушкой, и распространение тепла в различных средах.

Электромагнитные величины, векторы напряженности и индукции магнитного поля **H** и **B**, векторный потенциал **A**, векторы напряженности и индукции электрического поля **E** и **D** связаны уравнениями Максвелла.

$$\begin{aligned} \nabla \times \mathbf{H} &= \mathbf{j} + \frac{\partial \mathbf{D}}{\partial t}; \\ \mathbf{B} &= \nabla \times \mathbf{A}; \\ \mathbf{E} &= -\frac{\partial \mathbf{A}}{\partial t}. \end{aligned} \quad (1)$$

Здесь **j** — вектор плотности электрического тока. Систему (1) необходимо дополнить материальными уравнениями:

$$\begin{aligned} \mathbf{j} &= \sigma \mathbf{E}; \\ \mathbf{B} &= \mu_0 \mu \mathbf{H}; \\ \mathbf{D} &= \varepsilon_0 \varepsilon \mathbf{E}, \end{aligned} \quad (1^*)$$

где  $\sigma$  — удельная проводимость среды,  $\mu$  и  $\varepsilon$  — удельные магнитная и электрическая проницаемости среды,  $\mu_0$  и  $\varepsilon_0$  — магнитная и электрическая постоянные.

В случае использования гармонически изменяющегося тока в катушке индуктора, все электромагнитные величины также изменяются гармонически. Считая, например, что в комплексном виде напряженность магнитного поля в зависимости от времени  $t$  может быть представлена в виде  $\mathbf{H} = \mathbf{H}_0 \exp(i\omega t)$ , где  $H_0$  — амплитуда напряженности переменного магнитного поля, систему (1) можно записать в более простой форме:

$$\begin{aligned} \nabla \times \mathbf{H} &= \mathbf{j} + i\omega \mathbf{D}; \\ \mathbf{B} &= \nabla \times \mathbf{A}; \\ \mathbf{E} &= -i\omega \mathbf{A}. \end{aligned} \quad (1^{**})$$

Тепловые процессы с учетом конвекции в вязкой среде в приближении Буссинеска описываются уравнениями

$$\begin{aligned} \rho \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} &= -\rho(\mathbf{u} \cdot \nabla) \mathbf{u} + \eta \Delta \mathbf{u} - \nabla p + \mathbf{f}; \\ \rho C_p \frac{\partial T}{\partial t} + \rho C_p \mathbf{u} \cdot \nabla T - \kappa \Delta T &= q; \\ \nabla \cdot \mathbf{u} &= 0, \end{aligned} \quad (2)$$

где  $\mathbf{u}$  — вектор скорости среды в данной точке,  $p$  — давление,  $T$  — температура,  $\rho$  — плотность,  $\eta$  — динамическая вязкость,  $\mathbf{f}$  — вектор объемной плотности внешних сил,  $\kappa$  — теплопроводность,  $q$  — объемная мощность тепловых источников,  $\Delta = \nabla^2$  — оператор Лапласа. В нашем случае можно считать, что  $\mathbf{f} = \mathbf{p}\mathbf{g}$ , где  $\mathbf{g}$  — вектор ускорения свободного падения;  $q = q_{\text{ИН}} + q_{\text{С}}$ , где  $q_{\text{ИН}}$  — мощность тепловых источников, связанная с индукционным нагревом, а  $q_{\text{С}}$  — мощность, поглощаемая охлаждающей жидкостью в трубках катушки индуктора.

Тепловыделение, связанное с индукционным нагревом можно считать обусловленным двумя основными механизмами: выделением джоулева тепла при протекании токов в проводниках и потерями перемагничивания  $q_{\text{ИН}} = q_{\text{Л}} + q_{\text{МР}}$ . В случае гармонически изменяющегося магнитного поля средние за период значения этих величин определяются вы-

ражениями:  $q_{\text{Л}} = \frac{1}{2} \text{Re}(\mathbf{j} \cdot \mathbf{E}^*)$  и  $q_{\text{МР}} = \frac{1}{2} \text{Re}(i\omega \mathbf{B} \cdot \mathbf{H}^*)$ .

Отметим, что в случае использования электропроводных ферромагнитных материалов вклад в их нагрев в переменном магнитном поле обеспечивается обоими составляющими  $q_{\text{Л}}$  и  $q_{\text{МР}}$ , а в случае использования немагнитного металлического сплава его нагрев обеспечивается только теплом  $q_{\text{Л}}$ , выделяющимся при протекании вихревых токов.

Удельная мощность тепла, отводимого охлаждающей жидкостью, моделировалась простым соотношением

$$q_{\text{С}} = \frac{M_t C_w (T_w - T)}{V_c}, \quad \text{где } M_t = \frac{dm_w}{dt} \text{ — массовый}$$

расход охлаждающей жидкости,  $C_w$  — теплоемкость охлаждающей жидкости,  $T_w$  — температура охлаждающей жидкости на входе,  $V_c$  — объем охлаждающей жидкости в трубке индуктора.

Для моделирования нагрева имплантатов использовался метод конечных элементов. С целью упрощения интегрирования системы уравнений (1), (2) была выбрана осесимметричная геометрия интегрируемой области, представленная на рис. 5.

Полная область интегрирования (Environment) представляет собой цилиндр, диаметр и высота которого составляет 1 м. Поверхность этой области имеет постоянную температуру  $T_{\text{env}} = 25^\circ\text{C}$  и не пропускает магнитного поля.

Цилиндрическая область, моделирующая ткани (Phantom), имеет высоту и диаметр 7 см, что совпадает с размерами области, моделирующей ткани в реальном эксперименте. Поверхность исследуемой области имеет постоянную температуру  $T_{\text{therm}} = 37^\circ\text{C}$ , которая в реальной установке обеспечивается термостатом.

Реальная катушка моделируется пятью отдельными витками (С1-С5) диаметром 35 см, изготовленными из медной трубки диаметром 1 см с толщиной стенок 1 мм. Внутри трубок находится охлаждающая жидкость, представляющая

собой тепловой источник с (отрицательной) удельной мощностью  $q_c$ . Температура охлаждающей жидкости  $T_c = 20^\circ\text{C}$ .

В табл. 1 представлены параметры моделирования, использованные для решения системы уравнений (1), (2).

Следует отметить, что для имплантатов на основе самополимеризующейся слепочной массы с добавлением маленьких стальных шариков использовался упрощенный подход. В сферическом имплантате радиусом 1 см при массовой доле 50% содержится более 1000 хаотично расположенных стальных шариков диаметром 1 мм. Очевидно, что решать такую задачу численно, задавая некоторое случайное распределение шариков, а затем усреднять по большому числу случайных распределений — задача достаточно сложная даже для суперкомпьютера. В этом случае на основе определения тепловой мощности, выделяемой одним шариком в переменном магнитном поле оценивалась средняя удельная тепловая мощность, выделяемая в объеме всего имплантата, после чего численно решалась система уравнений (2).

Сначала мы рассчитали тепловую мощность, выделяемую одним шариком, помещая его в виртуальную индукционную катушку. Затем мы оценили среднюю тепловую мощность, выделяемую на единицу объема композитного имплантата, заполненного стальными шариками при массовой доле 50%, как произведение тепла, выделяемого одним шариком, на концентрацию шариков. Для этого расчета мы в качестве первого приближения предполагали независимость магнитного поля вблизи любого стального шарика от его окружения, а затем рассматривали расчетное значение как подгоночный параметр для моделирования.

Фактически, каждая стальная сфера в имплантате находится в магнитном поле, создаваемом как самой индукционной катушкой, так и всеми другими стальными сферами. Этот факт можно учесть с точки зрения «эффективной» магнитной проницаемости, используя, например, модель Максвелла [25], описываемую следующими уравнениями:

$$\mu = \mu_p \frac{1 + 2\varphi_v \beta_\mu}{1 - \varphi_v \beta_\mu}, \quad \beta_\mu = \frac{\mu_s - \mu_p}{\mu_s + 2\mu_p} \quad (3)$$

где  $\varphi_v$  — объемная доля стальных шариков. Используя выражение (3) и данные таблицы 1, можно получить относительную магнитную проницаемость композитных имплантатов с массовой долей 50% равную 1,45.

Аналогичным образом можно оценить эффективную электропроводность имплантатов:

$$\sigma = \sigma_p \frac{1 + 2\varphi_v \beta_\sigma}{1 - \varphi_v \beta_\sigma}, \quad \beta_\sigma = \frac{\sigma_s - \sigma_p}{\sigma_s + 2\sigma_p} \quad (4)$$

Как показывает расчет по формулам (4), для массовой доли стальных шариков 50% электропроводность смеси мало отличается от электропроводности полимерной основы, которая в численных расчетах считается равной нулю (см. таблицу 1) и по нашим оценкам не превышает  $1 \cdot 10^{-10}$  См/м. Используя это значение, а также значение магнитной проницаемости, рассчитанное по формулам (3), можно убедиться, что значение толщины скин-слоя для композитных имплантатов на частоте 90 кГц составляет десятки метров. Таким образом, можно действительно считать все шарики в имплантате находящимися в одинаковом магнитном поле.

Плотность и теплоемкость имплантатов, соответственно, оценивались по формулам  $\rho = \varphi_m \rho_s + (1 - \varphi_m) \rho_p$  и  $C = \varphi_m C_s + (1 - \varphi_m) C_p$ , где  $\varphi_m$  — массовая доля стальных шариков. Для оценки эффективной теплопроводности имплантата также использовалась схема Максвелла:

$$\kappa = \kappa_p \frac{1 + 2\varphi_v \beta_\kappa}{1 - \varphi_v \beta_\kappa}, \quad \beta_\kappa = \frac{\kappa_s - \kappa_p}{\kappa_s + 2\kappa_p} \quad (5)$$

На основе данных из таблицы 1 формулы (5) дают следующие значения для теплофизических параметров композитных имплантатов: плотность  $\rho = 4550$  кг/м<sup>3</sup>; теплоемкость  $C = 1225$  Дж/кг/К; теплопроводность  $\kappa = 0.44$  Вт/м/К.

## Результаты и обсуждение

Измеренная, как описано в предыдущем разделе, величина амплитуды напряженности поля в центре индукционной катушки в режиме номинальной мощности установки составила  $3,4 \pm 0,3$  кА/м. По результатам измерений магнитное поле в области размещения измерительной ячейки можно считать однородным в пределах погрешности метода измерения ( $\pm 10\%$ ).

На рис. 6а представлены результаты моделирования магнитного поля в индукционной катушке.

Как видно из рисунка, магнитное поле в области расположения измерительной ячейки близко к однородному. Результаты моделирования показывают, что в пределах области Phantom значение магнитной индукции меняется от 4,48 мТл до 4,62 мТл, то есть неоднородность поля составляет примерно 3%. Среднее значение индукции поля 4,55 мТл соответствует напряженности 3,62 кА/м. Обе оценки хорошо согласуются с результатами экспериментального измерения.

Для оценки средней тепловой мощности в случае использования композитного имплантата мы провели моделирование нагрева одиночного стального шарика, окруженного слоем полимерной массы в центре индукционной катушки. На внешней границе слоя полимерной массы задана постоянная температура  $37^\circ\text{C}$ . На рис. 7 представлены результаты моделирования.

На основе результатов моделирования было рассчитано количество тепла, выделяющегося в одном стальном шарике при индукционном нагреве и, как описано в предыдущем разделе, оценена средняя тепловая мощность, приходящаяся на единицу объема композитного имплантата. Ее зависимость от напряженности переменного поля показана на рис. 8.

Отметим, что при расчете значений  $q_{ин}$ , показанных на рисунке, полная тепловая мощность оценивалась как сумма тепловых мощностей отдельных шариков, без учета их влияния друг на друга. Вместе с тем понятно, что магнитное поле, в котором находится шарик внутри имплантата, является суммой полей, создаваемых как индукционной катушкой, так и остальными ферромагнитными шариками.

Таблица 1. Набор параметров для численного моделирования

Параметр	Значение	Размерность
Environment (воздух)		
Относительная магнитная проницаемость, $m_p$	1	1
Относительная диэлектрическая проницаемость, $e_p$	1	1
Электрическая проводимость, $s_p$	0	См/м
Плотность, $\rho_p$	1,2	кг/м <sup>3</sup>
Теплоемкость, $C_p$	1000	Дж/кг/К
Теплопроводность, $k_p$	0,01	Вт/м/К
Phantom (гель для УЗИ)		
Относительная магнитная проницаемость, $m_p$	1	1
Относительная диэлектрическая проницаемость, $e_p$	2	1
Электрическая проводимость, $s_p$	0	См/м
Плотность, $\rho_p$	1100	кг/м <sup>3</sup>
Теплоемкость, $C_p$	2000	Дж/кг/К
Теплопроводность, $k_p$	0,55	Вт/м/К
Динамическая вязкость, $h_p$	20	Па·с
Оболочка полого имплантата		
Относительная магнитная проницаемость, $m_l$	1	1
Относительная диэлектрическая проницаемость, $e_l$	2	1
Электрическая проводимость, $s_l$	0	См/м
Плотность, $\rho_l$	1200	кг/м <sup>3</sup>
Теплоемкость, $C_l$	2000	Дж/кг/К
Теплопроводность, $k_l$	0,3	Вт/м/К
Galinstan		
Относительная магнитная проницаемость, $m_g$	1	1
Относительная диэлектрическая проницаемость, $e_g$	1	1
Электрическая проводимость, $s_g$	$1 \cdot 10^6$	См/м
Плотность, $\rho_g$	6500	кг/м <sup>3</sup>
Теплоемкость, $C_g$	300	Дж/кг/К
Теплопроводность, $k_g$	16,5	Вт/м/К
Динамическая вязкость, $h_g$	$2,4 \cdot 10^{-3}$	Па·с
Стальные шарики для композитного имплантата		
Относительная магнитная проницаемость, $m_s$	100	1
Относительная диэлектрическая проницаемость, $e_s$	1	1
Электрическая проводимость, $s_s$	$1 \cdot 10^7$	См/м
Плотность, $\rho_s$	7800	кг/м <sup>3</sup>
Теплоемкость, $C_s$	450	Дж/кг/К
Теплопроводность, $k_s$	50	Вт/м/К
Полимерная масса для композитного имплантата		
Относительная магнитная проницаемость, $m_p$	1	1
Относительная диэлектрическая проницаемость, $e_p$	3	1
Электрическая проводимость, $s_p$	0	См/м
Плотность, $\rho_p$	1300	кг/м <sup>3</sup>
Теплоемкость, $C_p$	2000	Дж/кг/К
Теплопроводность, $k_p$	0,3	Вт/м/К

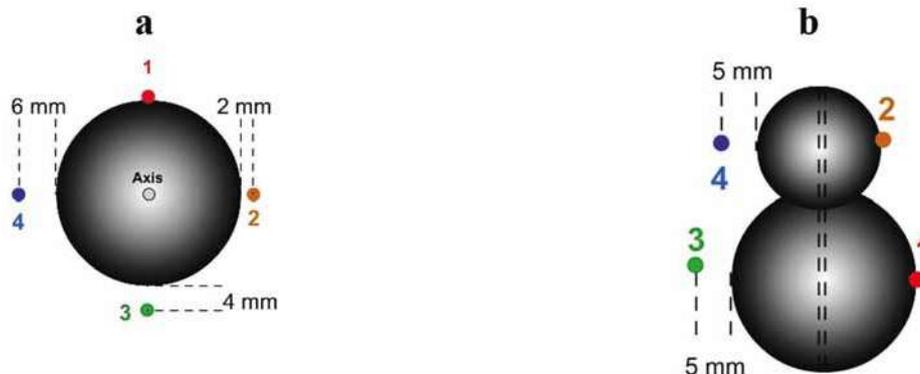


Рис. 1. Расположение оптических датчиков температуры в экваториальной плоскости сферического имплантата (а) и вокруг составного имплантата (б)

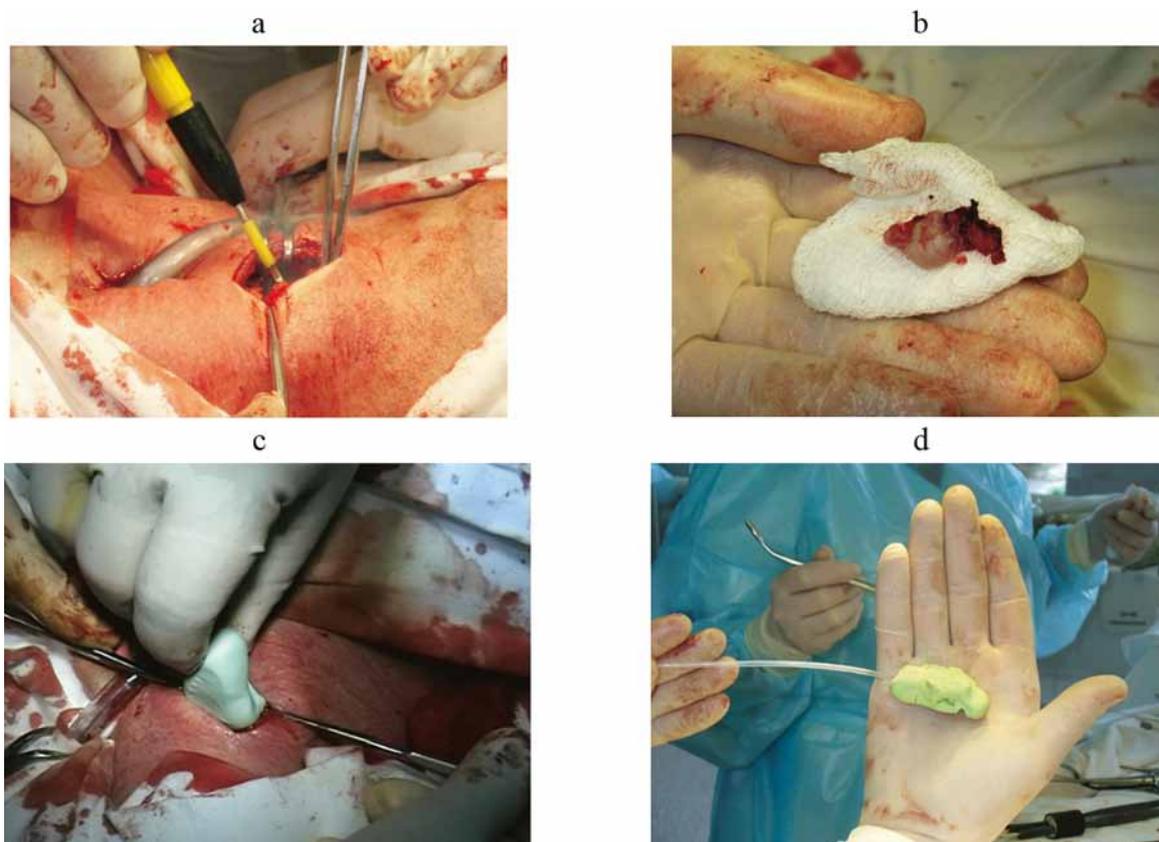


Рис. 2. Изготовление имплантата при лечении рака гортани: удаление опухоли (а); удаленная опухоль (b); заполнение ложа опухоли самополимеризующейся пластиковой массой (с); изготовленный имплантат с установленным катетером для проведения контактной лучевой терапии HDR (d)

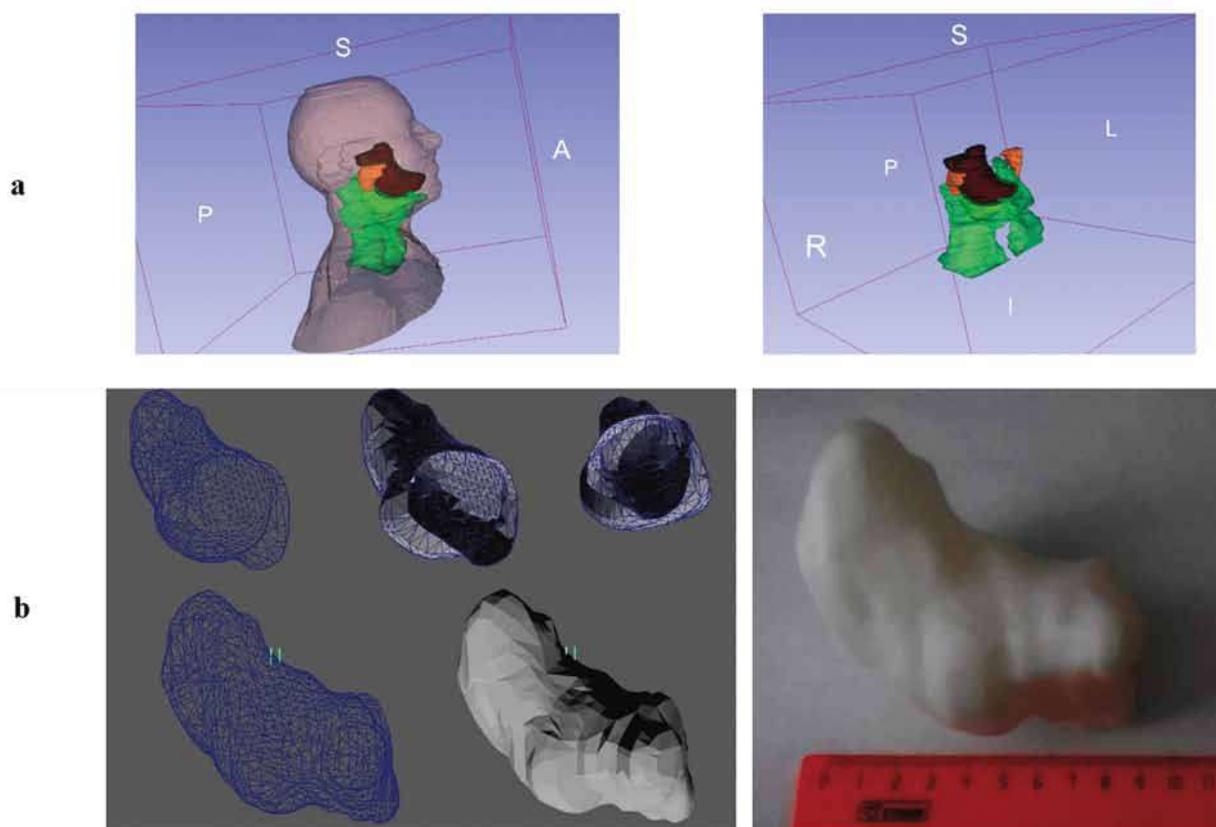


Рис. 3. Изготовление полового имплантата. СТ-моделирование (а); создание 3D-изображения и фотография напечатанного на 3D-принтере имплантата (b)

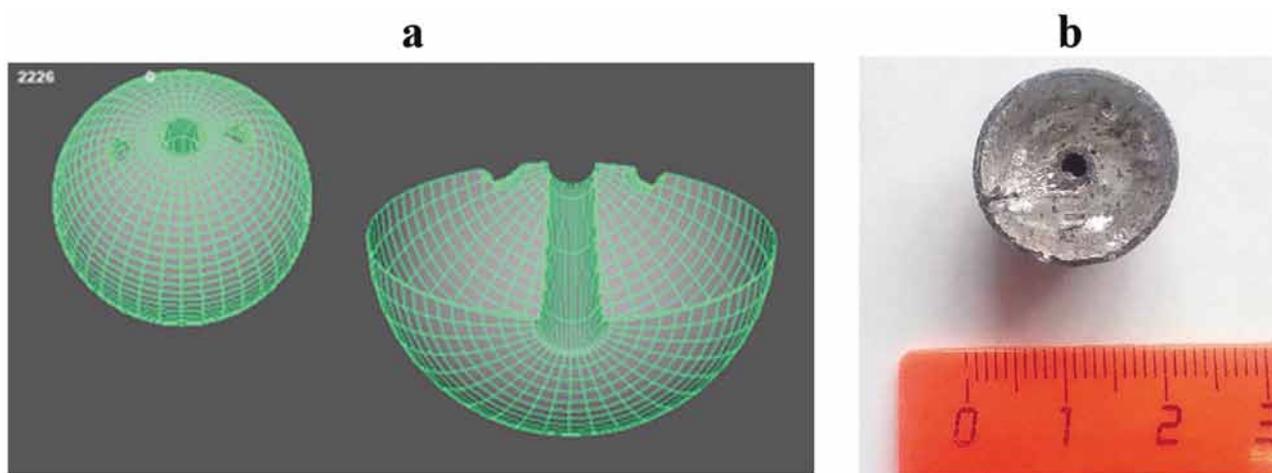


Рис. 4. 3D-модель сферического имплантата (а) и реальный имплантат, разрезанный после использования вдоль экваториальной плоскости (б)

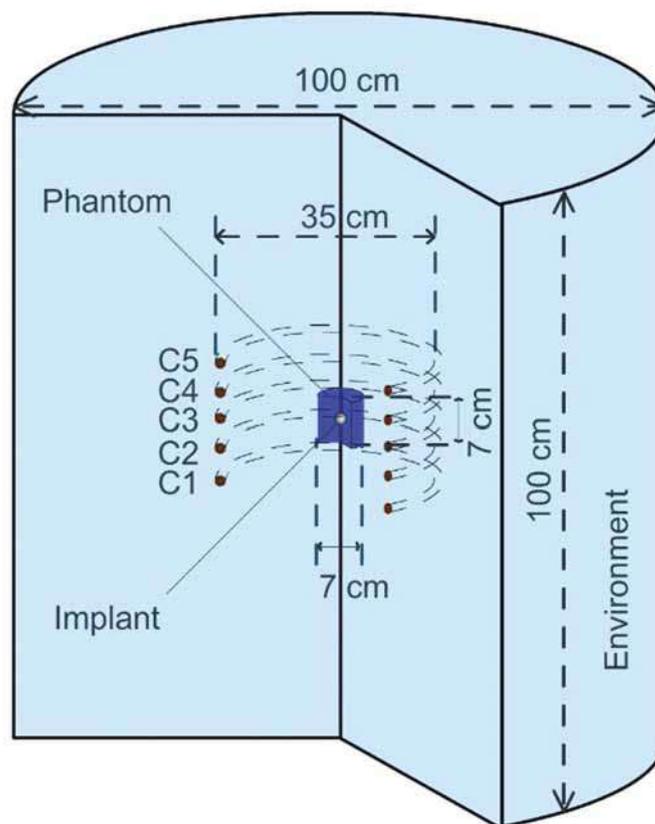


Рис. 5. Геометрия задачи

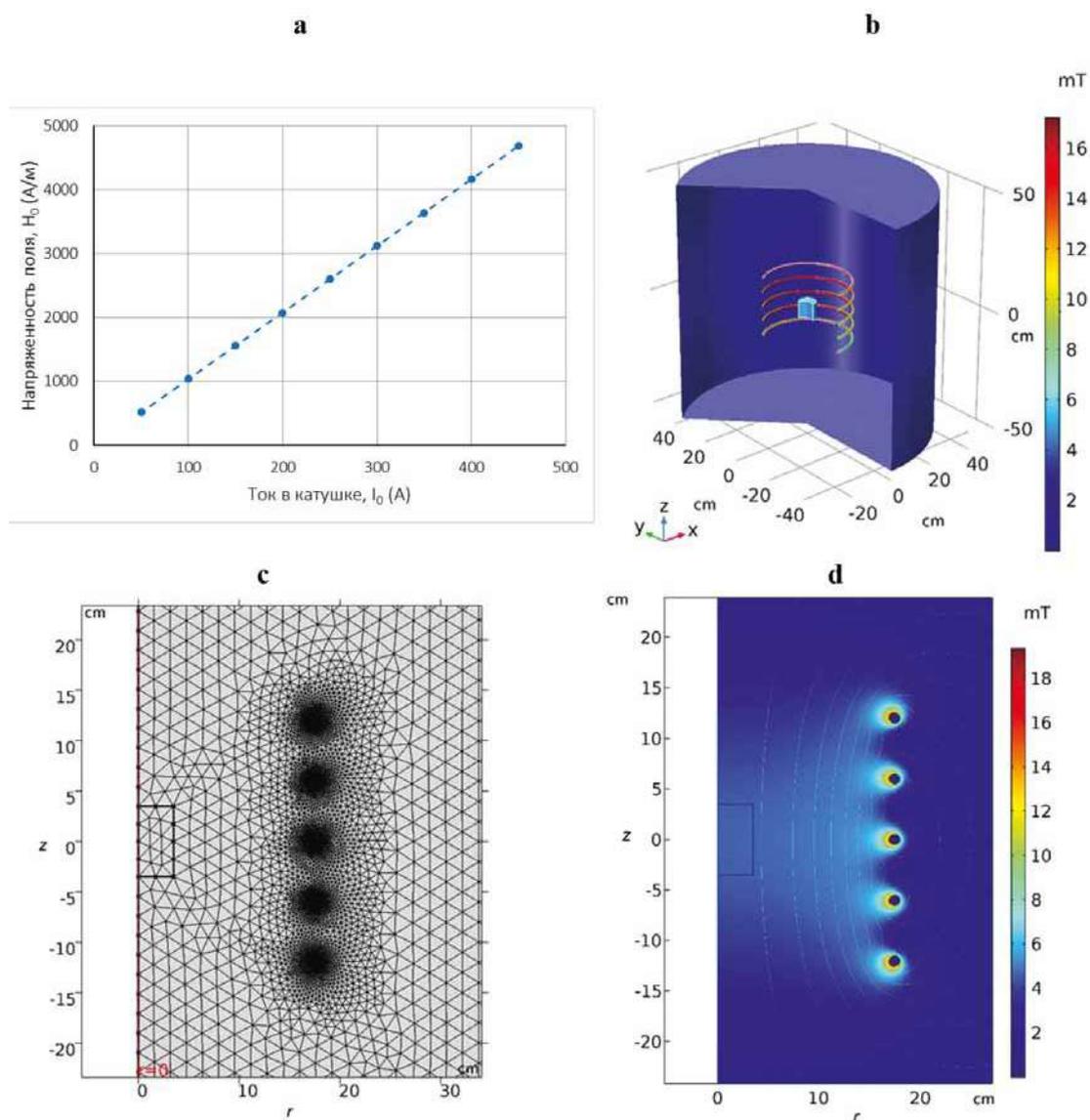


Рис. 6. Моделирование магнитного поля в катушке. Зависимость амплитуды напряженности поля от амплитуды силы тока в центре катушки индуктора (а); распределение магнитной индукции (мТл) в области интегрирования при силе тока  $I_0=350$  А (б); автоматически сгенерированная сетка для численного интегрирования (с); распределение магнитной индукции внутри катушки индуктора (д)

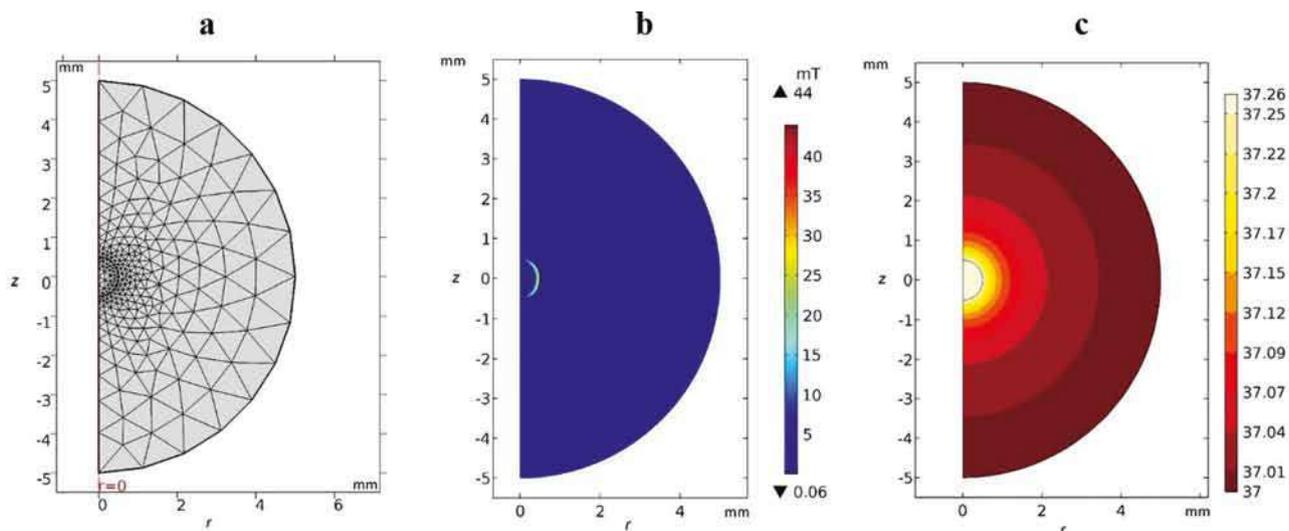


Рис. 7. Моделирование индукционного нагрева одиночного стального шарика диаметром 1 мм, окруженного слоем слепочной массы диаметром 10 мм. Автоматически сгенерированная сетка для численного интегрирования (а); распределение индукции магнитного поля вокруг шарика (б); распределение температуры вокруг шарика (с)

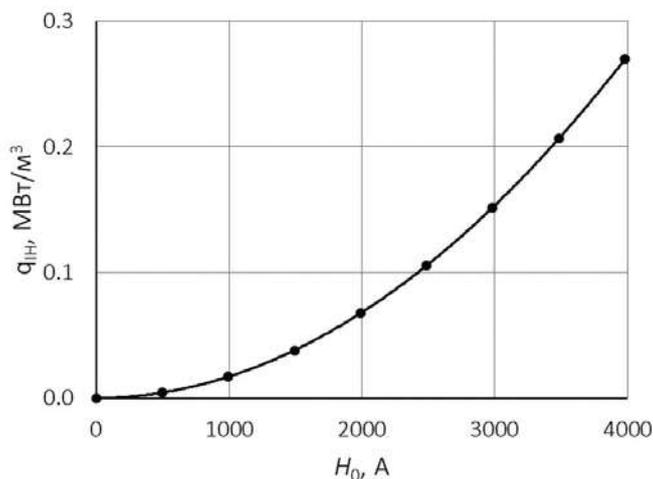


Рис. 8. Средняя мощность тепловых источников в единице объема композитного имплантата

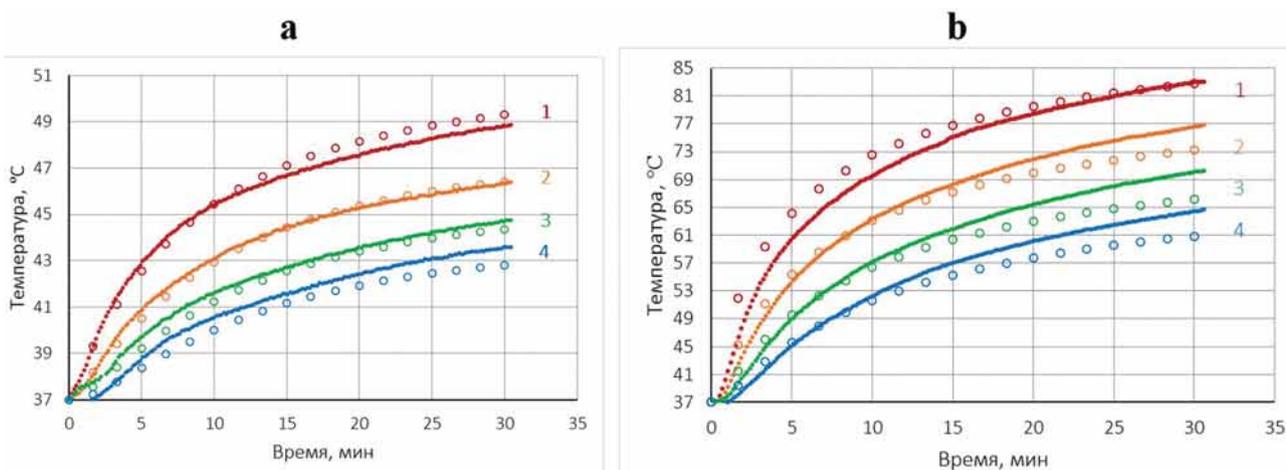


Рис. 9. Распределение температуры вокруг имплантатов диаметром 2 см, помещенных в гель для УЗИ: композитный имплантат (а); имплантат, заполненный жидким немагнитным металлическим сплавом (б). Кривые 1-4 соответствуют положению сенсоров 1-4 на рис. 1(а). Точками показаны экспериментальные данные, окружности того же цвета соответствуют данным, полученным на основе численного моделирования

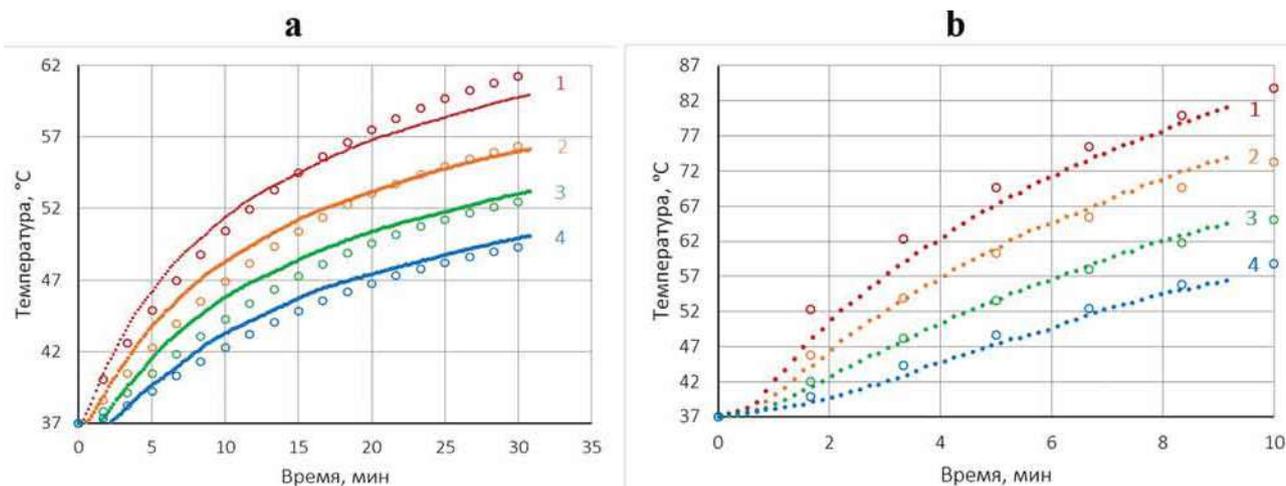


Рис. 10. Распределение температуры вокруг имплантатов диаметром 3 см, помещенных в гель для УЗИ: композитный имплантат (а); имплантат, заполненный жидким немагнитным металлическим сплавом (б). Кривые 1-4 соответствуют положению сенсоров 1-4 на рис. 1(а). Точками показаны экспериментальные данные, окружности того же цвета соответствуют данным, полученным на основе численного моделирования

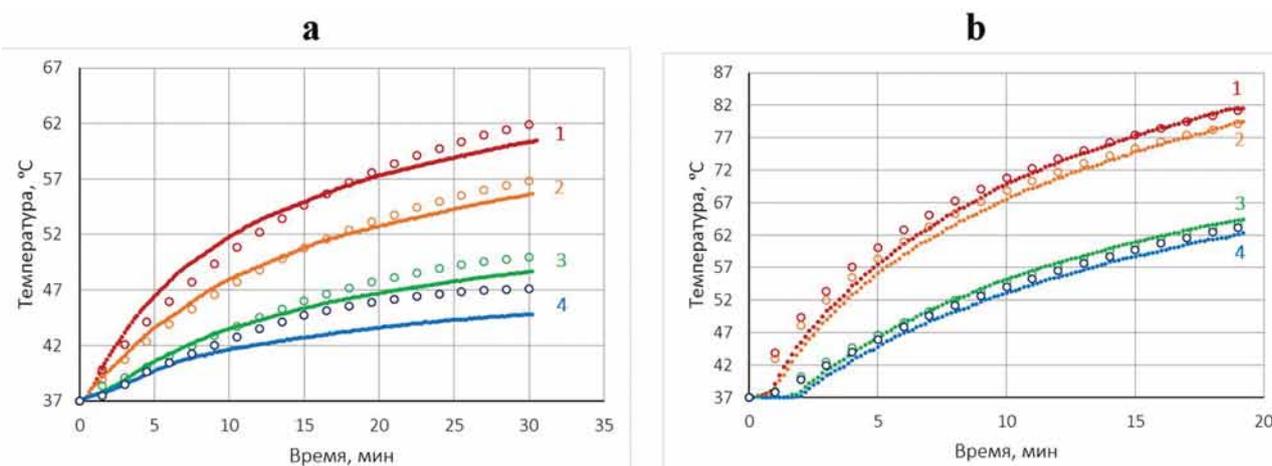


Рис. 11. Распределение температуры вокруг составных имплантатов, помещенных в гель для УЗИ: композитный имплантат (а); имплантат, заполненный жидким немагнитным металлическим сплавом (б). Кривые 1-4 соответствуют положению сенсоров 1-4 на рис. 1(б). Точками показаны экспериментальные данные, окружности того же цвета соответствуют данным, полученным на основе численного моделирования

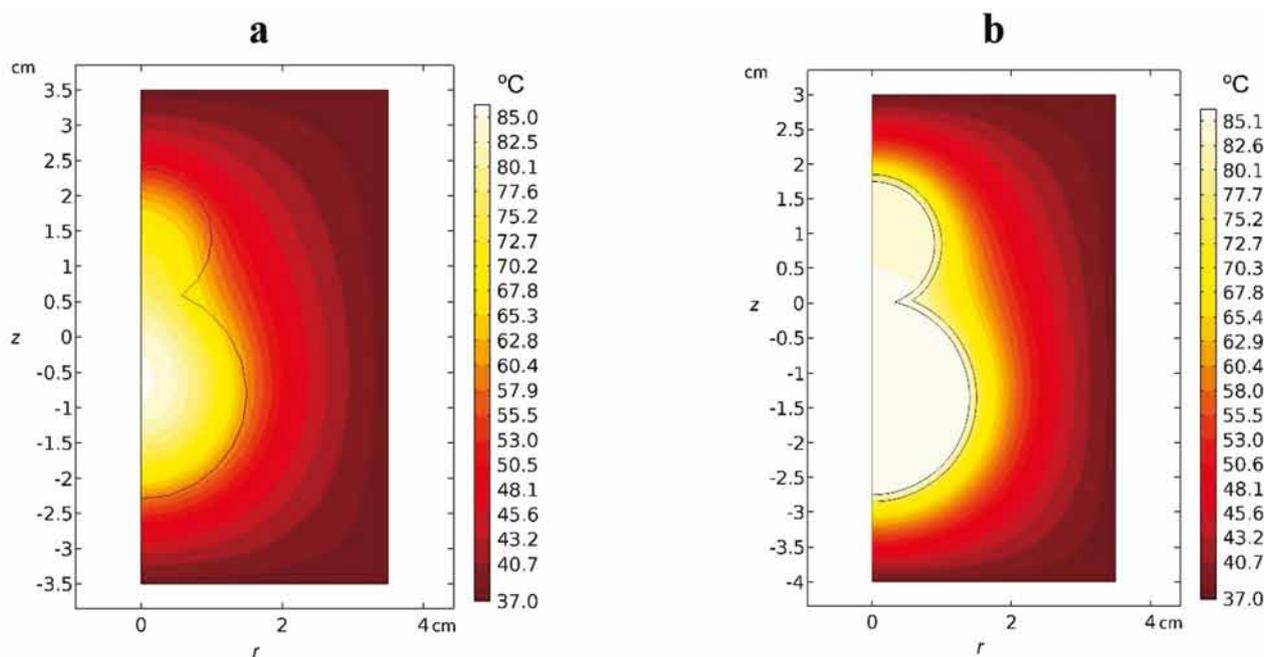


Рис. 12. Результаты численного моделирования распределения температуры вокруг составных имплантатов, помещенных в гель для УЗИ: композитный имплантат (а); имплантат, заполненный жидким немагнитным металлическим сплавом (б)

Влияния окружающих ферромагнитных шариков можно оценить, воспользовавшись формулой (3), согласно которой для массовой доли стальных шариков равной 50% относительная магнитная проницаемость композитного материала становится равной 1,45. Увеличение магнитной индукции в 1,45 раза должно привести к возрастанию тепловой мощности более чем в 2 раза, так как выделяющееся в стальных шариках тепло примерно пропорционально квадрату амплитуды магнитной индукции. Однако такая оценка справедлива лишь для случая однородного композитного материала, заполняющего все пространство. Более-менее адекватной такая оценка может быть для шариков, находящихся вблизи центра имплантата. Шарика, располо-

женные ближе к поверхности, находятся в поле с заметно меньшим значением магнитной индукции. Тем не менее, вполне разумно предполагать, что результаты, представленные на рис. 8, дают несколько заниженное значение тепловой мощности.

На рис. 9 представлены экспериментальные результаты и их модельная аппроксимация для случая нагрева имплантатов диаметром 2 см двух типов: композитного имплантата и полого, заполненного жидким немагнитным металлическим сплавом.

Для моделирования данных на рис. 9(а) использовалась удельная тепловая мощность источников внутри имплантата равная  $2,85 \cdot 10^5$  Вт/м<sup>3</sup>. Как следует из рис. 8, эти значения при-

мерно соответствуют амплитуде напряженности магнитного поля  $H_0=4000$  А/м, что несколько больше оцененного нами значения, но вполне объяснимо в рамках представленных выше рассуждений к рис. 8. Остальные параметры взяты из табл. 1.

Для моделирования данных на рис. 9(b) использовалось значение амплитуды тока в катушке равное 350 А, что соответствует значению амплитуды напряженности поля в индукторе 3620 А/м, хорошо согласующемуся с напряженностью поля в экспериментальной катушке. Остальные параметры взяты из табл. 1.

Следует отметить гораздо более интенсивный нагрев имплантата, заполненного жидким немагнитным металлическим сплавом. Его поверхность за полчаса нагрелась до температуры более 83 °С, в то время как поверхность композитного имплантата за то же время нагрелась лишь до 49 °С. В принципе, интенсивность нагрева композитного имплантата можно повысить, увеличив концентрацию стальных шариков. Например, для композитного имплантата с массовой долей стальных шариков 70% при тех же условиях нагрева температура поверхности через полчаса составила 60°С. Однако увеличение массовой доли стальных шариков до значений, превышающих 50% приводит к увеличению вероятности образования локальных неоднородностей и, как следствие к локальным перегревам и разрушению полимерной основы. При массовых долях шариков более 70% нарушается связность композитного материала, и он теряет свои пластические свойства.

На рис. 10 представлены экспериментальные результаты и их модельная аппроксимация для имплантатов диаметром 3 см.

Как видно из рис. 10(a), за 30 минут на поверхности композитного имплантата диаметром 3 см и вблизи нее легко достигается температура термоабляции.

Для моделирования данных на рис. 10(a) использовалось значение удельной тепловой мощности внутри имплантата, равное  $3,4 \cdot 10^5$  Вт/м<sup>3</sup>. Это значение превышает соответствующее значение для имплантата диаметром 2 см. В принципе, такое отличие ожидаемо. Дело в том, что объем имплантата растет пропорционально кубу его диаметра, тогда как площадь поверхности пропорциональна квадрату диаметра. Поэтому в имплантате диаметром 3 см относительное количество стальных шариков, находящихся в центральной области с более высоким значением магнитной индукции, при одинаковых массовых долях превышает аналогичное количество шариков в имплантате диаметром 2 см.

Рис. 10(b) демонстрирует чрезвычайно высокую эффективность нагрева полого имплантата,

заполненного жидким немагнитным металлическим сплавом. Уже через 5 мин температура на расстоянии 4 мм от поверхности имплантата превышает 50 °С, а на поверхности достигает значения 67 °С. Через 9 минут температура поверхности имплантата превысила 80 °С и эксперимент был остановлен. Как показал опыт, при температуре поверхности более 85 °С возникала деформация оболочки имплантата, а при более высоких температурах иногда происходило ее разрушение.

Различная интенсивность нагрева имплантатов диаметром 2 см и 3 см демонстрирует возможность возникновения проблемы контроля распределения температуры вокруг имплантатов сложной формы, как например на рис. 3(b). Области имплантата с малой кривизной поверхности могут перегреваться, в то время как области с большой кривизной могут не достигать необходимой температуры, особенно при наличии высокой перфузии жидкостей в тканях, окружающих опухоль.

Для анализа распределения температуры вокруг имплантатов сложной формы мы изготовили составные модельные имплантаты обоих типов. Они представляют собой две сопряженные сферы диаметрами 2 см и 3 см. Диаметр области сопряжения составил примерно 1 см. На рис. 11 представлены экспериментальные результаты и их модельная аппроксимация для случая нагрева модельных составных имплантатов.

Для моделирования данных на рис.11(a) использовались три значения удельной тепловой мощности:  $3,4 \cdot 10^5$  Вт/м<sup>3</sup> для области, ограниченной сферой радиусом 3 см;  $2,85 \cdot 10^5$  Вт/м<sup>3</sup> для области, ограниченной сферой радиусом 2 см, и  $3,13 \cdot 10^5$  Вт/м<sup>3</sup> для области сопряжения двух сфер. Как показывает эксперимент, в случае составного имплантата температура поверхности двух сфер в экваториальной области отличается всего на 5 °С, в отличие от случая отдельных имплантатов, когда температуры отличались примерно на 10 °С. Однако распределение температур в этом случае не является сферически симметричным, как показано на рис. 12.

Температура поверхности полого имплантата, заполненного жидким немагнитным металлическим сплавом, как видно на рис.11(b), практически одинакова во всех точках, что объясняется высокой теплопроводностью наполнителя.

Следует отметить, что данные, приведенные на рис. 11(b), получены при уменьшенном значении напряженности переменного магнитного поля. Экспериментально измеренное значение поля в центре катушки в этом случае составляет  $2,9 \pm 0,3$  кА/м. Для численного моделирования использовано значение тока в катушке равное 285 А, что соответствует напряженности в ее центре 2,96 кА/м.

Тот факт, что температура внутри имплантата, заполненного жидкометаллическим сплавом, примерно одинакова, позволяет существенно упростить контроль температуры при проведении интраоперационной гипертермии. В принципе, может быть достаточно контролировать температуру всего в какой-нибудь одной точке внутри имплантата. Численное моделирование, результаты которого, как показывают наши исследования, также может существенно помочь в проведении терапии с использованием индивидуально изготовленных имплантатов.

### Заключение

Использование имплантата, копирующего форму ложа удаленной опухоли, может стать многообещающим методом в комплексной терапии местнораспространенных злокачественных новообразований. Такой имплантат может выполнять сразу несколько важных с точки зрения терапии рака функций. Прежде всего он может служить надежным способом очень точной локализации для доставки к зоне риска осложненный радиоактивных и тепловых источников, а также противоопухолевых препаратов. Кроме того, такой имплантат может выполнять роль обтуратора в случае лечения опухолей в полых отделах тела пациента, таких как гортань, кишечник, влагалище.

В статье рассмотрено два способа создания конформных имплантатов для ложа опухоли, которые могут использоваться в качестве источников нагрева для проведения гипертермии или термической абляции. Имплантаты первого типа создаются путем механического заполнения ложа удаленной опухоли самополимеризующейся пластической массой с добавлением мелких стальных шариков в качестве источников тепла при индукционном нагреве. Такой способ отличается простотой исполнения, но из-за плохой теплопроводности композитной массы распределение температуры вокруг такого имплантата будет заметно зависеть от его формы. В этом случае для контроля температуры желательнее использовать результаты численного моделирования.

Имплантаты второго типа представляют собой полые объекты с тонкими стенками, заполненные жидким эвтектическим сплавом с низкой температурой плавления на основе индия и галлия. В этом случае форма аппликатора может определяться 3D-моделью, полученной на основе СТ или ПЕТ образов опухоли. В случае малоинвазивной хирургии имплантаты второго типа могут представлять собой эластичные баллоны различной формы, вводимые в ложе удаленной опухоли через лапароскопические отверстия и заполняемые на месте жидким металлическим

сплавом. Несмотря на сложность изготовления, имплантаты такого типа могут заметно упростить контроль температуры, так как, благодаря высокой теплопроводности сплава, его температура почти одинакова во всем объеме имплантата.

Оба типа имплантатов легко нагреваются во внешнем переменном магнитном поле частотой около 100 kHz, амплитуда которого не превышает 4 kA/m, до температур, позволяющих проводить как традиционную гипертермию, так и термоабляционную терапию.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Falk M.H., Issels R.D. Hyperthermia in oncology. *Int J Hyperthermia*. 2001;17:1-18. <https://doi.org/10.1080/02656730150201552>.
2. Hurwitz M., Stauffer P. Hyperthermia, radiation and chemotherapy: The role of heat in multidisciplinary cancer care. *Semin Oncol*. 2014; 41: 714-729. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2014.09.014>.
3. Datta N.R. et al. Local hyperthermia combined with radiotherapy and/or chemotherapy: Recent advances and promises for the future. *Cancer Treatment Reviews*. 2015; 41(Issue 9): 742-753. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.05.009>.
4. Frey B., Weiss E.M., Rubner Y. et al. Old and new facts about hyperthermia-induced modulations of the immune system. *Int J Hyperthermia*. 2012;28(6):528-42. <https://doi.org/10.3109/02656736.2012.677933>.
5. Yohsuke Yagawa, Keishi Tanigawa, Yasunobu Kobayashi, Masakazu Yamamoto. Cancer immunity and therapy using hyperthermia with immunotherapy, radiotherapy, chemotherapy, and surgery *J Cancer Metastasis Treat*. 2017;3:218-30. <https://doi.org/10.20517/2394-4722.2017.35>.
6. Gross E.J., Cetas T.C., Stauffer P.R. et al. Experimental assessment of phased-array heating of neck tumours. *Int J Hyperthermia*. 1990;6:453-74. <https://doi.org/10.3109/02656739009141151>.
7. Paulides M.M., Bakker J.F., Linthorst M. et al. The clinical feasibility of deep hyperthermia treatment in the head and neck: New challenges for positioning and temperature measurement. *Phys Med Biol*. 2010;55:2465-80. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/9/003>.
8. Canters R.A., Wust P., Bakker J.F., Van Rhoon G.C. A literature survey on indicators for characterisation and optimisation of SAR distributions in deep hyperthermia, a plea for standardisation. *Int J Hyperthermia*, 2009;25: 593-608. <https://doi.org/10.3109/02656730903110539>.
9. Mack C.F., Stea B., Kittelson J.M. et al. Interstitial thermoradiotherapy with ferromagnetic implants for locally advanced and recurrent neoplasms. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 1993;27:109-115. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(93\)90427-w](https://doi.org/10.1016/0360-3016(93)90427-w).
10. Chin R.B., Stauffer P.R. Treatment planning for ferromagnetic seed heating. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21:431-9. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(91\)90792-3](https://doi.org/10.1016/0360-3016(91)90792-3).
11. Ivkov R. Magnetic nanoparticle hyperthermia: A new frontier in biology and medicine? *International Journal of Hyperthermia*. 2013;29(8):703-705. <http://dx.doi.org/10.3109/02656736.2013.857434>.

12. Sohail A., Ahmad Z., Bég O.A. et al. A review on hyperthermia via nanoparticle-mediated therapy. *Bulletin du Cancer*. 2017 May;104(5):452-461. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.02.003>.
13. Silvio Dutz, Rudolf Hergt. Magnetic nanoparticle heating and heat transfer on a microscale: Basic principles, realities and physical limitations of hyperthermia for tumour therapy. *International Journal of Hyperthermia*. 2013; 29(Issue 8): 790-800 <https://doi.org/10.3109/02656736.2013.822993>.
14. Wei Y., Zhao M. Z., Yang F. et al. Iron overload by superparamagnetic iron oxide nanoparticles is a high risk factor in cirrhosis by a systems toxicology assessment. *Sci. Rep.* 2016; 6: Article number 29110. <https://doi.org/10.1038/srep29110>.
15. Chu K.F., Dupuy D.E. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy *Nature Reviews Cancer*. 2014;14: 199–208. <https://doi.org/10.1038/nrc3672>.
16. Schuster H., Kopf H. Thermoablation: a new treatment option to replace surgical intervention? *MEMO*. 2015;8: 242. <https://doi.org/10.1007/s12254-015-0232-6>.
17. Васильченко И.Л., Виноградов В.М., Пастушенко Д.А. и др. Использование локального индукционного нагрева в лечении злокачественных новообразований. *Вопросы онкологии*. 2013;2:84-89. <https://doi.org/10.20535/s0021347015030024>.
18. Stauffer P.R., Vasilchenko I.L., Osintsev A.M. et al. Tumor bed brachytherapy for locally advanced laryngeal cancer: a feasibility assessment of combination with ferromagnetic hyperthermia. *Biomedical Physics and Engineering Express*. 2016; 2: 5 <https://doi.org/10.1088/2057-1976/2/5/055002>.
19. Васильченко И.Л., Осинцев А.М., Глушков А.Н. и др. Способ персонализированной интраоперационной контактной локальной гипертермии для лечения местнораспространенных злокачественных опухолей. Патент на изобретение RUS № 2565810. Заявка № 2014124417/14 от 16.06.2014. Оpubл. 20.10.2015.
20. Tingyi Liu; Prosenjit Sen; Chang-Jin Kim. Characterization of Nontoxic Liquid-Metal Alloy Galinstan for Applications in Microdevices. *Journal of Microelectromechanical Systems*. 2012;21 (2):443-450. doi: 10.1109/JMEMS.2011.2174421.
21. Guyue Bo, Long Ren, Xun Xu et al. Recent progress on liquid metals and their applications, *Advances in Physics: X*. 2018;3(1). doi: 10.1080/23746149.2018.1446359.
22. Yue L., Hu Q., Lin Y. et al. Transformable liquid-metal nanomedicine. *Nature Communications*. 2015;6:10066. doi: 10.1038/ncomms10066.
23. Yue Yu, Eijiro Miyako. Alternating-Magnetic-Field-Mediated Wireless Manipulations of a Liquid Metal for Therapeutic Bioengineering. 2018;3:134-148. doi: 10.1016/j.isci.2018.04.012.
24. Muhamad F. bin Othman, Nabil R. Mitry, Valerie J. Lewington et al. Re-assessing gallium-67 as a therapeutic radionuclide. *Nuclear Medicine and Biology*. 2017; 46:12-18. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2016.10.008.
25. Kanaun S., Levin V. Effective Field Method in the Theory of Heterogeneous Media. In: *Effective Properties of Heterogeneous Materials*. Editors: M. Kachanov and I. Sevostianov. Springer. 2013: 231-237. doi: 10.1007/978-94-007-5715-8\_3.

*A.D. Kaprin<sup>1</sup>, I.L. Vasilchenko<sup>2,3</sup>, A.M. Osintsev<sup>3</sup>, V.I. Braginsky<sup>3</sup>, V.V. Rynk<sup>3</sup>, E.S. Gromov<sup>3</sup>, A.A. Kostin<sup>1,4</sup>, A.Yu. Prosekov<sup>3</sup>, R.M. Kotov<sup>3</sup>*

### **Study of implants for intraoperative hyperthermia**

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Radiology, Moscow,  
<sup>2</sup>Kuzbass Clinical Oncological Dispensary, Kemerovo,  
<sup>3</sup>Kemerovo State University, Kemerovo,  
<sup>4</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

At the present time hyperthermia is recognized as one of the most promising methods in the combined treatment of malignant tumors. Nevertheless, for the most of existing methods for heating of tumor tissues it is rather difficult to realize the exact localization of heat exposure. The aim of this study is to compare two types of implants for intraoperative local tumor bed hyperthermia carried out using induction heating in an alternating magnetic field of the sub-MHz range. Composite implants of the first type are created on the base of a self-curing plastic mass mixed with electrically conductive ferromagnetic particles. The second type of implant is a hollow object with thin walls that follows the shape of the tumor. Implants of this type are filled with a liquid metal non-magnetic alloy with melting point below room temperature. The model implants were heated in a self-designed inductor with a short cylindrical coil 35 cm in diameter. Biological tissues were modeled using an ultrasound gel. Experimental results show that both types of implants were heated in an external alternating magnetic field with a frequency of 90 kHz and an amplitude not exceeding 4 kA/m up to temperatures that allow both traditional hyperthermia (tissue heating to 41-45 °C) and thermal ablation therapy (tissue heating to temperatures above 50 °C). Good agreement between the experimental data and model numerical calculations was obtained.

Key words: local hyperthermia, tumor bed implant, induction heating, liquid metal alloy

*К.К. Лактионов<sup>1,2</sup>, Д.И. Юдин<sup>1</sup>, Ю.Н. Маевская<sup>3</sup>, Л.Ю. Владимирова<sup>4</sup>, Д.Т. Маринов<sup>1</sup>,  
М.С. Ардзинба<sup>1</sup>, А.Г. Абдуллаев<sup>3</sup>, И.Л. Попова<sup>4</sup>*

## **Эффективность интегрированной химиотерапии с ингибиторами тирозинкиназы рецептора EGFR у пациентов с немелкоклеточным раком легкого и активирующей мутацией гена EGFR**

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва,

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва,

<sup>3</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва,

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону

Мутация гена EGFR встречается у 15% больных НМРЛ. Опухоли с таким молекулярно-генетическим профилем характеризуются высокой чувствительностью к терапии ингибиторами тирозинкиназ EGFR. Однако у большинства EGFRm+ больных через 9–13 мес. развивается резистентность к терапии ИТК 1–2 поколения. В своем исследовании в качестве возможного способа преодоления вторичной резистентности опухоли к ИТК 1–2 поколения мы рассмотрели интегрированный режим совместного применения химиотерапии и таргетной терапии. В исследование включались пациенты с III/IV стадиями НМРЛ и наличием активирующей мутации гена EGFR (n=57). После 2 мес. таргетной терапии гефитинибом 250 мг ежедневно следовал 2-недельный перерыв в лечении с последующим проведением 3-х курсов интегрированной химиотерапии по схеме паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> и карбоплатин AUC5 и с возвращением к таргетной терапии с 135-го дня до прогрессирования. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациентов, завершивших химиотерапевтический этап составила 20,0 мес. (16,0–23,9 мес., ДИ 95%), годовичная ВБП — 79,6%, двухгодичная ВБП — 38,9%. Метастазы в головной мозг среди пациентов с зафиксированным прогрессированием болезни были выявлены у 12 человек (28,6%). Полученные данные подтверждают перспективность использования интегрированной химиотерапии с ИТК в качестве способа преодоления развития резистентности опухоли к ИТК 1–2 поколения.

**Ключевые слова:** НМРЛ, EGFR, интегрированная химиотерапия, ингибиторы тирозинкиназы, резистентность

### **Введение**

Рак легкого занимает лидирующие позиции среди злокачественных новообразований, выявляемых в России, как по распространенности, так и по смертности. В 2018 г. в России зарегистрировано 55 717 новых случаев. С летальностью 49,0% на первом году с момента установления диагноза [1]. В связи с выраженной гетерогенностью опухолей легкого в настоящее время молекулярно-генетическое тестирование опухоли при немелкоклеточном раке легкого является обязательным этапом диагностики. Мутации гена EGFR встречаются у 15% больных с НМРЛ, как правило, среди некурящих людей. Опухоли с такими мутациями характеризуются высокой чувствительностью к терапии ингибиторами тирозинкиназ EGFR [2]. К сожалению, у подавляющего большинства больных, получающих ИТК 1-2 поколения, в сроки от 9 до 13 мес. развивается лекарственная резистентность к терапии, следствием чего является прогрессирование заболевания. Секвенирование резистентной опухоли выявило основные механизмы ее развития. Это активация других сигнальных путей, которые замещают сигнальную функцию EGFR (к ним относится амплификация MET и HER2), фенотипическая трансформация аденокарциномы в мелкоклеточный рак, а также рост клона с наличием мутации T790M в 20 экзоне EGFR, которая нарушает связывание рецептора с ингибиторами 1-2 поколений. Кроме того, у 20-30% пациентов с мутациями в гене EGFR опухоль не отвечает на терапию ИТК в связи с первичной резистентностью [3, 4]. Учитывая большое разнообразие механизмов формирования устойчивости опухоли к ИТК до настоящего времени не выработана оптимальная стратегия, направленная на преодоление этой резистентности.

Опухолевые клетки с приобретенной устойчивостью к ИТК 1-го поколения, обусловленной наличием мутации T790M потенциально чувствительны к ИТК 3-го поколения (осимертиниб). Кроме того, согласно данным исследования FLAURA осимертиниб показал свое преимущество перед ИТК 1-го поколения в первой линии терапии у EGFRm+ пациентов с распространенным НМРЛ (медиана ВВП 18,9 мес против 10,2 мес) [5]. В рутинной практике назначение осимертиниба в качестве первой линии терапии является одним из вариантов лечения. Однако это не исключает необходимость поиска альтернативных подходов к преодолению резистентности к ИТК 1-2 поколения. В основе приобретенной лекарственной устойчивости лежит внутриопухолевая гетерогенность, приводящая к неполному ответу на таргетную терапию, к росту устойчивых к терапии клонов опухолевых клеток и, как следствие, раннему прогрессированию заболевания [6]. В этой связи, представляется интересным комбинированное использование таргетной терапии и химиотерапии в 1 линии лечения НМРЛ у пациентов с EGFRm+.

#### **Комбинированное применение ИТК и химиотерапии: режим имеет значение**

Целый ряд исследований был посвящен комбинированному использованию таргетной и химиотерапии в 1-й линии лечения диссеминированного НМРЛ. Однако остается открытым вопрос способа комбинации ИТК и цитостатиков. Так, комбинация таргетной терапии и химиотерапии при параллельном их применении показала противоречивые результаты по данным литературы как на доклиническом этапе, так и в клинических испытаниях. Мета-анализ, включавший рандомизированные исследования II фазы, показал, что комбинация эрлотиниба плюс карбоплатин/паклитаксел не имела статистически значимого увеличения ОВ и ВВП и показала клинически значимое увеличение токсичности [7]. Однако подобный эффект может быть объяснен тем, что в доклинических исследованиях было обнаружено, что торможение G1 фазы клеточного цикла, обусловленное воздействием ИТК, может препятствовать реализации цикл-зависимой токсичности химиопрепаратов, тем самым снижая цитотоксический эффект химиотерапии при одновременном ее применении [8, 9].

Негативные результаты были получены и в рандомизированных исследованиях III фазы (TRIBUTE, TALENT, INTACT-1, INTACT-2), в которых оценивали режим параллельного применения платинового дуплета и эрлотиниба или гефитиниба по сравнению с химиотерапией. Исследования были проведены на популяции па-

циентов без учета мутационного статуса. Однако, подгрупповой анализ показал улучшение ВВП и/или ОВ у некурящих пациентов или у пациентов с аденокарциномой, что чаще всего ассоциируется с активирующей мутацией в гене EGFR [10-12]. Впоследствии, в рандомизированном исследовании II фазы CALGB 30406 было подтверждено, что пациенты с мутацией в гене EGFR, которые получали эрлотиниб совместно с платиновым дуплетом имели лучшие результаты как в ВВП (медиана 17,2 мес. против 14,1 мес.), так и в ОВ (медиана 38,1 мес. против 31,3 мес.) по сравнению с пациентами, получавшими эрлотиниб в монорежиме. Однако необходимо отметить, что в группе комбинированного параллельного применения ИТК и химиотерапии частота гематологической (49% и 2%) и негематологической (52% и 24%) токсичностей была выше, чем в группе монотерапии эрлотинибом [13].

Полученные данные обуславливают необходимость пересмотра режима совместного применения ИТК и химиотерапии в сторону интегрированного режима, что может позволить улучшить эффективность лечения EGFRm+ пациентов, минимизируя серьезные нежелательные явления.

Интегрированный режим применения ИТК и химиотерапии был изучен в рамках двух рандомизированных исследованиях FASTACT (FASTACT-1 и FASTACT-2). В эти исследования были включены пациенты с диссеминированным НМРЛ, вне зависимости от мутационного статуса. Результаты FASTACT-1 показали, что пациенты в группе интегрированного режима применения эрлотиниба 150 мг с 15 по 28 день и химиотерапии (гемцитабин+диплатин 1 и 8 дни) была достоверно выше ВВП, в то время как различия в ОВ были статистически недостоверны. А подгрупповой анализ FASTACT-2 показал, что ВВП и ОВ достоверно выше в группе пациентов с EGFRm+, получавших лечение в интегрированном режиме, по сравнению с пациентами только на эрлотинибе (медиана ВВП 16,8 vs 6,9 мес.; медиана ОВ 31,4 vs 20,6 мес.) [14].

В 2015 г. появились результаты японского исследования 2 фазы о преодолении гетерогенности и реализации потенциальной резистентности к ингибиторам тирозинкиназы 1-го поколения (гефитиниб, эрлотиниб) с помощью интеграции платиносодержащей химиотерапии в таргетную терапию 1-ой линии. Дизайн исследования предполагал прием 2 курсов гефитиниба (250 мг per os) (1-56 день), 2 недельный перерыв, проведение 3-х курсов химиотерапии по схеме доцетаксел 60 мг/м<sup>2</sup>+диплатин 80 мг/м<sup>2</sup> с интервалом в 21 день (71, 92 и 113 день) и последующее возвращение к гефитинибу через 3 недели (134 день) с продолжением лечения до

прогрессирования болезни. 34 пациента были включены в исследование. Из 33 начавших лечение 12 (36,4%) преодолели 2 летний безрецидивный срок. На 2015 г. авторы сообщили о 1,2,3 и 5-летней безрецидивной выживаемости 67,0%, 40,2%, 36,9% и 22,0% соответственно. Общая 1,2,3 и 5-летняя выживаемость составила 90,6%, 71,9%, 64,8% и 36,5% соответственно. Медиана общей выживаемости — 48 мес. Выживаемость без прогрессирования составила 19,5 мес. Данный режим лечения также продемонстрировал и приемлемый профиль токсичности [15]. Полученные данные послужили основанием для формирования нашего исследования.

### Материалы и методы

В период с мая 2016 г. по май 2018 г. в исследование, проводившееся на базе НМИЦ онкологии Н.Н. Блохина и НМИЦ онкологии Минздрава России г. Ростов-на-Дону были включены 57 пациентов с диссеминированным (IIIВ/IVстадии) НМРЛ, с подтвержденной активирующей мутацией гена EGFR в 19 или 21 экзоне. Всем пациентам предполагалось начать таргетную терапию гефитинибом в дозе 250 мг ежедневно (1-56-й день). Через 2 курса таргетной терапии всем пациентам после 2-недельного перерыва (57-70-й день) планировалось провести 3 курса химиотерапии по схеме паклитаксел 175мг/м<sup>2</sup>+ карбоплатин АUC5 (71-113-й день) с последующим возобновлением таргетной терапии с 135-го дня до прогрессирования заболевания. Дизайн исследования представлен на рис. 1. В качестве первичной конечной точки использована ВБП (время от начала лечения до прогрессирования заболевания). На данный момент зарегистрировано 74,1% событий ВБП, что

позволяет провести его основной анализ. Минимальное время наблюдения — 22,1 мес. Медиана прослеженности составила 36,9 мес.

Из 57 пациентов, включенных в исследование, химиотерапевтический этап завершили 54 человека. У 3 пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне таргетной терапии. Таким образом, первичная резистентность наблюдалась у 5,3 % пациентов. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование представлена в табл. 1.

Среди 57 пациентов женщины составили 71,9% (41 человек), мужчины — 28,1% (16 человек), медиана возраста 61 год, функциональный статус ≤1 по критериям Восточной объединенной онкологической группы США (ECOG) у 56 человек (98,2%). У одного пациента с метастатическим поражением головного мозга статус ECOG на момент включения в исследование был 2. Активирующая мутация в 19 экзоне была выявлена у 66,7% пациентов и у 33,3% — в 21 экзоне.

После двух курсов таргетной терапии при контрольном обследовании у 54,3% (31 человек) пациентов был достигнут объективный ответ, у 5,3% (3 человека) — прогрессирование заболевания, у 40,4% (23 человека) — стабилизация. При оценке эффекта по завершении химиотерапевтического этапа у 2 пациентов из 54 (3,7%) был отмечен рост контрольных очагов, с восстановлением эффекта (частичный ответ) после возобновления таргетной терапии. В дальнейшем при оценке эффекта у этих 2-х пациентов ВБП составила 9,5 мес. и 20,6 мес. У остальных 52 пациентов (96,3%) после завершения химиотерапевтического этапа сохранялся эффект, полученный на таргетной терапии. У 4 пациентов (7,4%) в связи с возникновением НЯ 2-3 степени количество проведенных курсов химиотерапии было сокращено до двух (табл. 2). Таргетная терапия была возобновлена у всех 54 пациентов. В связи с тем, что после окончания химиотерапевтического этапа дальнейшее лечение пациенты получали по месту жительства, у 8 пациентов была произведена смена ИТК (2 человека получали эрлотиниб, 6 — афатиниб).



Рис. 1. Дизайн исследования

Результаты по ВБП и по ОВ на всю группу пациентов, включенных в исследование (группа 1, n=57), представлены на рис. 2 и 3 соответственно. Анализ проведен в июне 2020 г. Медиана ВБП составила 19,0 мес. (14,9 — 23,1 мес., ДИ 95%) Одногодичная ВБП составила 75,4%, двухгодичная ВБП — 36,8% (рис. 2). Медиана общей выживаемости не достигнута. Одногодичная ОВ — 91,2%, двухгодичная ОВ — 80,7% (рис. 3).

При дополнительном анализе группы пациентов, завершивших химиотерапевтический этап лечения (группа 2, n=54), получены следующие данные: медиана ВБП составила 20,0 мес. (16,0 — 23,9 мес., ДИ 95%), одногодичная ВБП — 79,6%, двухгодичная ВБП — 38,9% (рис. 4). Медиана общей выживаемости не достигнута. Одногодичная ОВ — 94,4%, двухгодичная ОВ — 85,2% (рис. 5).

Не было выявлено достоверных различий в показателях ВБП в зависимости от экзона, в котором локализовалась мутация.

Вероятнее всего, это обусловлено малым объемом выборки. Однако медиана ВБП у пациентов 2 группы (завершивших химиотерапевтический этап лечения) с делецией в 19 экзоне — 20,6 мес. (16,8 — 24,4 мес., ДИ 95%), с мутацией в 21 экзоне — 17,9 мес. (11,4 — 24,4 мес., ДИ 95%), что в целом отражает прогностическую тенденцию в отношении этих мутаций.

Из 42 пациентов, прошедших все этапы лечения, у которых было зафиксировано прогрессирование заболевания, у 12 человек были отмечены метастазы в головной мозг (28,6%), у 28 — прогрессирование с внутригрудной локализацией (66,6%), у 1 — метастазы в печень (2,4%), у 1 — метастазы в кости (2,4%).

Молекулярно-генетическое тестирование на мутацию Т790М было проведено у 31 пациента из 42. Мутация выявлена у 16 пациентов из 31 (51,6 %).

**Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование**

Характеристика	Пациенты, включенные в исследование n= 57	Пациенты, завершившие химиотерапевтический этап, n=54
Пол -мужчины -женщины	16 (28,1%) 41 (71,9%)	13 (24,1%) 41 (75,9%)
Возраст, медиана	61 год	61 год
ЕКОГ -0 -1 -2	4 (7,0%) 52 (91,2%) 1 (1,8%)	4 (7,4%) 50 (92,6%)
Гистологический тип Аденокарцинома	57 (100%)	54(100%)
Вид мутации EGFR -делеция в 19 экзоне -мутация в 21 экзоне	38 (66,7%) 19 (33,3%)	36 (66,7%) 18 (33,3%)
Метастазы в головном мозге: -да -нет	5(8,7%) 52(91,3%)	3 (5,6%) 51 (94,4%)

**Таблица 2. Нежелательные явления, потребовавшие уменьшения числа курсов интегрированной химиотерапии**

Нежелательное явление	Степень ≤ 2	Степень 3-4
Гематологическая токсичность	-	1 (1,85%)
Судорожный припадок	1 (1,85%)	-
Суставно-мышечный синдром	1 (1,85%)	-
Периферическая нейротоксичность	1 (1,85%)	-

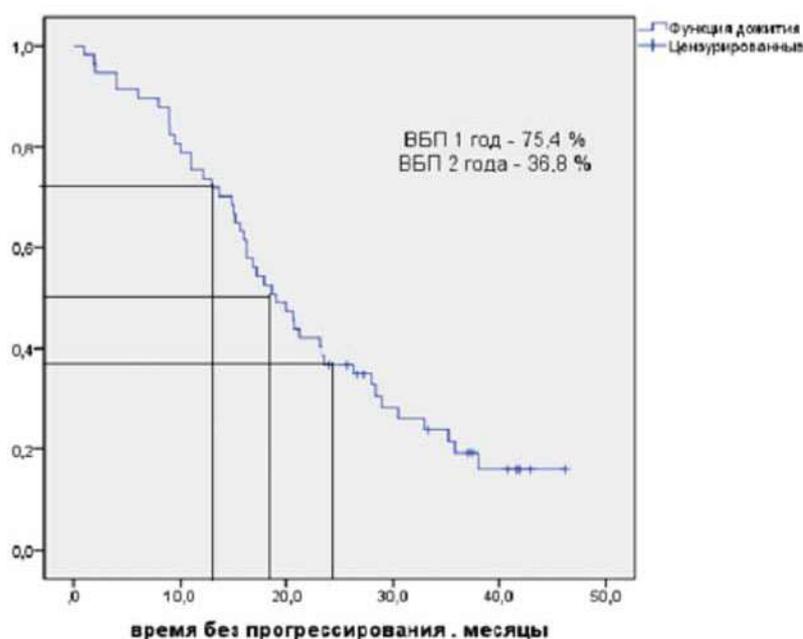


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования пациентов, включенных в исследование (группа 1, n= 57)

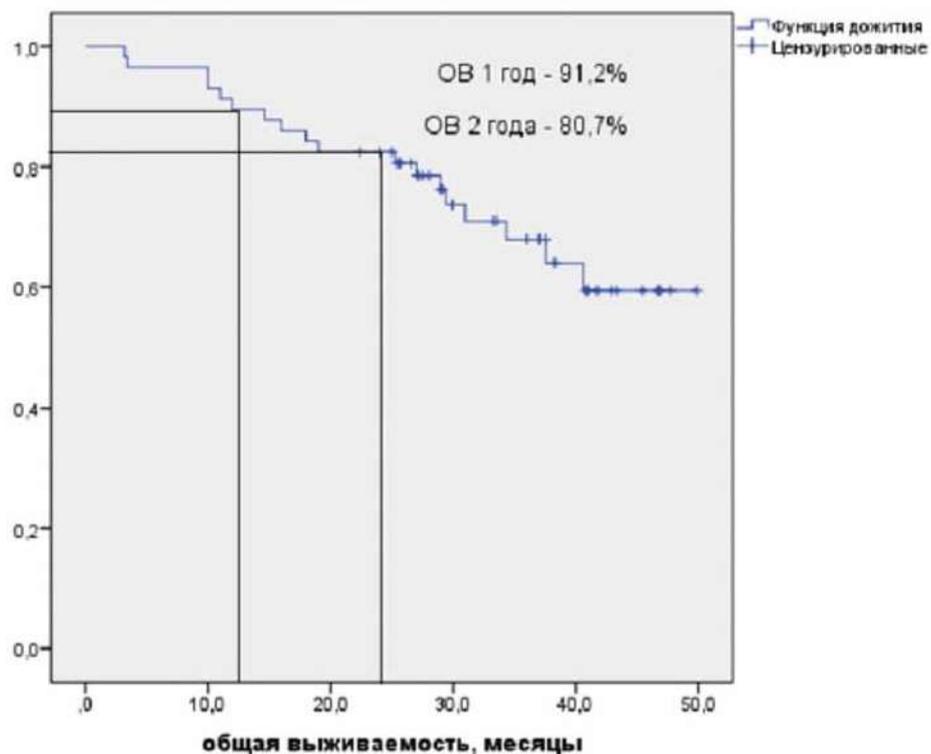


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов, включенных в исследование (группа 1, n= 57)

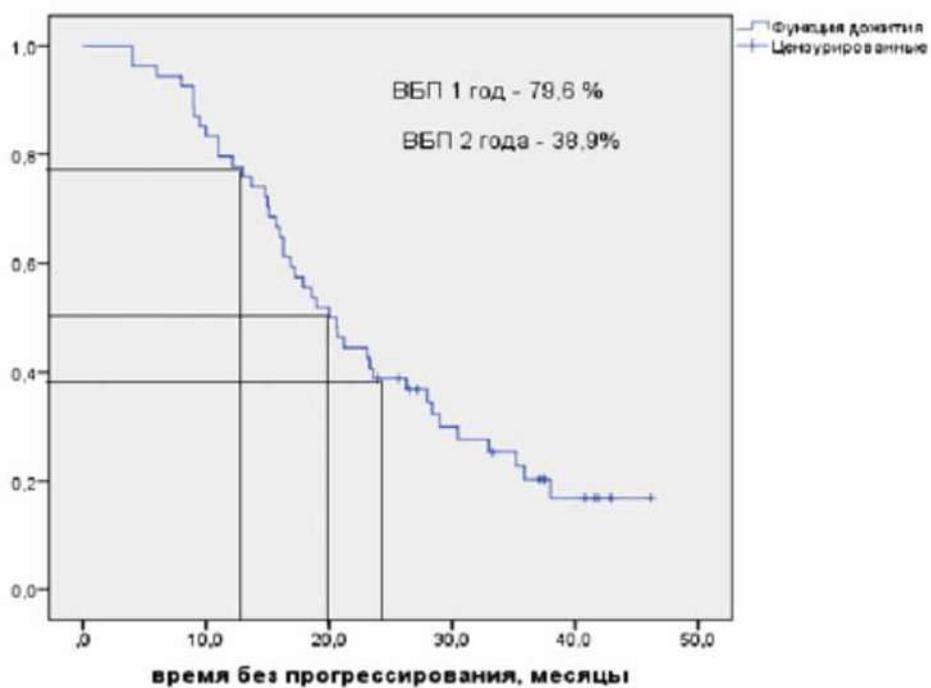


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования пациентов, прошедших все этапы лечения (группа 2, n= 54)

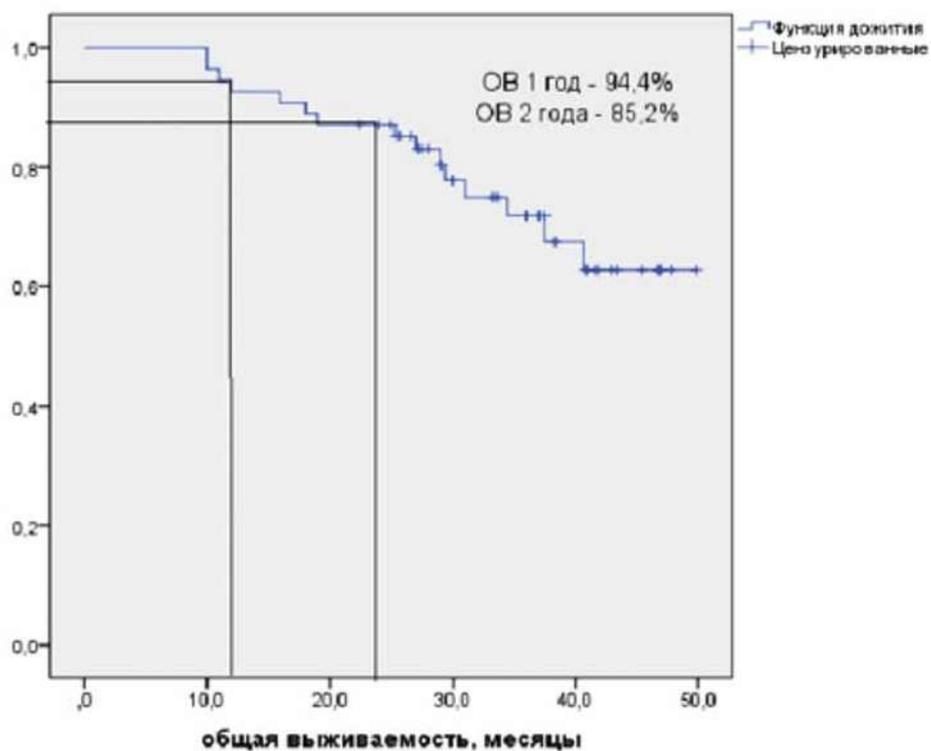


Рис. 5. Общая выживаемость пациентов, прошедших все этапы лечения (группа 2, n= 54)

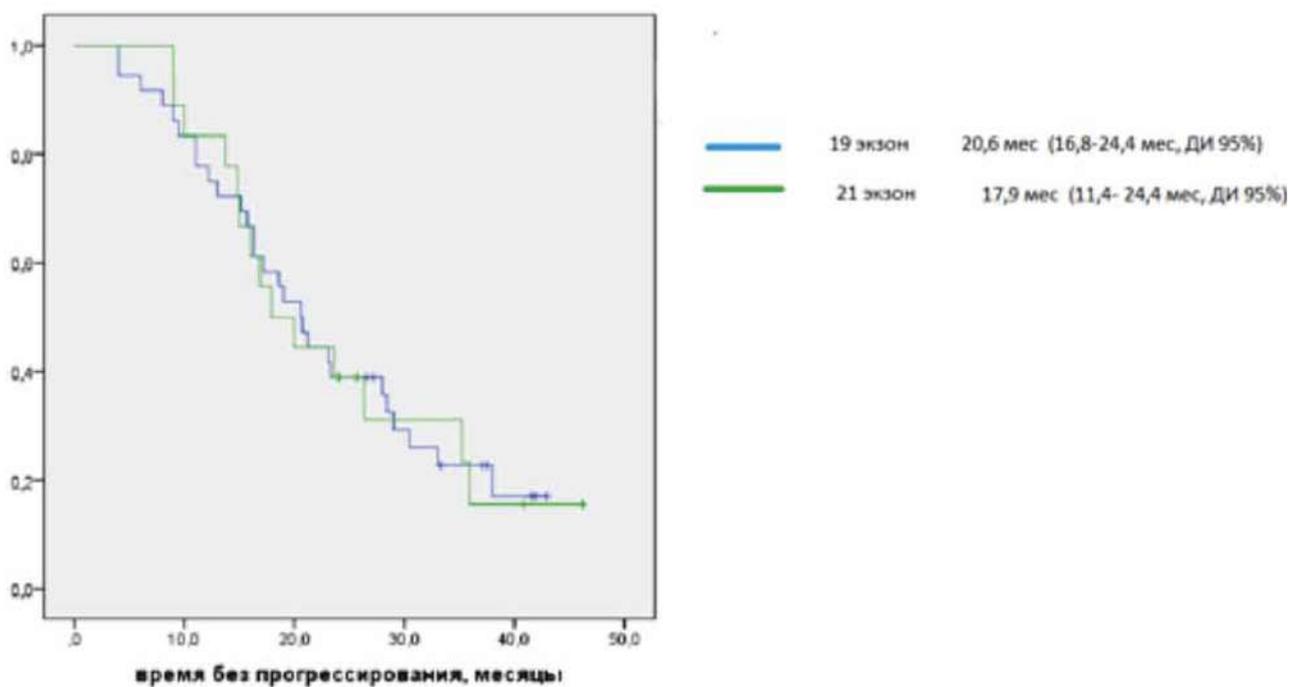


Рис. 6. ВБП в группе 2 в зависимости от вида мутации EGFR

### Обсуждение

Полученные в ходе нашего исследования данные подтверждают эффективность комбинированного применения ИТК 1-2 поколения и химиотерапии в интегрированном режиме, и не противоречат результатам японских авторов, на основании которых было построено наше исследование. Кроме того, преимущество интегрированной химиотерапии по сравнению с монотерапией ИТК 1-2 поколения очевидно при сравнении результатов нашего исследования с данными рандомизированных исследований, посвященных этому вопросу. Так, в исследовании III фазы NEJ009 в группе пациентов, получавших гефитиниб+ карбоплатин/пеметрексед медиана ВВП составила 20,9 мес. по сравнению с 11,2 мес. в группе на монотерапии гефитинибом, медиана ОВ составила 52,2 мес. и 38,8 мес. соответственно [16]. В аналогичном исследовании II фазы Han et al. сообщили о медиане ВВП 17,5 мес. в группе гефитиниб+карбоплатин/пеметрексед и 11,9 мес. в группе гефитиниба, медиана ОВ 32,6 мес. и 25,8 мес. соответственно [17]. В нашем исследовании медиана ВВП у всех включенных в него пациентов (группа 1) составила 19,0 мес., а у пациентов, прошедших все этапы лечения (группа 2) — 20,0 мес. Медиана ВВП у пациентов 2 группы с делецией в 19 экзоне — 20,6 мес., с мутацией в 21 экзоне — 17,9 мес. Различия в ВВП в зависимости от экзона, в котором локализовалась мутация не были достоверными и, вероятно, обусловлены малым числом наблюдений.

Отдельно хотелось бы отметить, что многочисленными исследованиями доказана прямая корреляция между наличием мутации в гене EGFR и частотой метастазирования в головной мозг. До 40% пациентов с мутацией в гене EGFR имеют прогрессирование болезни в виде метастазов в головном мозге, что существенно ухудшает качество жизни и прогноз у этих пациентов [18]. Данная закономерность диктует необходимость совершенствования возможных терапевтических стратегий, которые позволили бы снизить частоту появления интракраниальных метастазов у EGFR-мутированных пациентов. В качестве одного из таких подходов рассматривалось применение ингибиторов тирозинкиназ в сочетании с химиотерапией. Так, согласно данным исследования китайских авторов пациенты, получавшие ИТК в сочетании с химиотерапией, показали не только лучшую выживаемость без прогрессирования по сравнению с монотерапией ИТК, но и меньшую частоту интракраниального прогрессирования в исследуемой группе (30,6% vs 52,9%,  $p=0,002$ ) [19].

В нашем исследовании прогрессирование заболевания за счет метастатического поражения головного мозга наблюдалось у 12 (28,6%) из 42 пациентов, что согласуется с результатами исследования китайских авторов.

Кроме того, частота выявления мутации T790M в нашем исследовании составила 51,6%, что соотносится с данными мировых исследований, согласно которым до 60% случаев приобретенной резистентности к ИТК 1–2 поколения обусловлены данной вторичной мутацией в 20 экзоне гена EGFR [20]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов, получивших интегрированную химиотерапию, остаются перспективы на дальнейшее лечение ИТК 3-го поколения осимертинибом.

Таким образом, несмотря на стремительное развитие и использование достижений молекулярной генетики, химиотерапевтический подход в лечении EGFRm+ пациентов не теряет своей актуальности, а может быть использован в качестве способа преодоления развития резистентности опухоли к ИТК 1-2 поколения и, как следствие, увеличения безрецидивной выживаемости.

#### *Информация о финансировании*

*Данное исследование проведено при поддержке МЗ РФ в рамках протокола КА 2016-30-78.*

#### *Информация о конфликте интересов*

*Авторы заявляют об отсутствии любых конфликтов интересов.*

#### ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИ-ОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019: 236.
- Mok T., Yang J.-J., Lam K.-C. Treating patients with EGFR-sensitizing mutations: first line or second line — is there a difference? J Clin Oncol. 2013; 31: 1081-1088. doi: 10.1200/JCO.2012.43.0652.
- Levy B.P., Rao P., Becker D.J. et al. Attacking a moving target: understanding resistance and managing progression in EGFR-positive lung cancer patients treated with tyrosine kinase inhibitors. Oncology. 2016; 30(7): 601-612.
- Westover D., Zugazagoitia J., Cho B.C. et al. Mechanisms of acquired resistance to first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors. Ann Oncol. 2018. doi: 10.1093/annonc/mdx703.
- Soria J.C., Ohe Y., Vansteenkiste J. et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018; 378: 113-125. doi: 10.1056/NEJMoa1713137.
- Zuan-Fu Lim and Patrick C.Ma. Emerging insights of tumor heterogeneity and drug resistance mechanisms in lung cancer targeted therapy. Journal of Hematology and Oncology. 2019;12:134. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0818-2>.

7. Zheng Yang, Kin Yip Tam. Combination Strategies Using EGFR-TKI in NSCLC Therapy: Learning from the Gap between Pre-Clinical Results and Clinical Outcomes. *Int J Biol Sci.* 2018; 14(2): 204-216. doi: 10.7150/ijbs.22955.
8. Mahaffey C.M., Davies A.M., Lara PN Jr. et al. Scheduledependent apoptosis in K-ras mutant non-small-cell lung cancer cell lines treated with docetaxel and erlotinib: rationale for pharmacodynamic separation. *Clin Lung Cancer.* 2007;8:548-53. doi: 10.3816/clc.2007.n.041.
9. Yamaguchi H., Hsu J.L., Chen C.T. et al. Caspase-independent cell death is involved in the negative effect of EGF receptor inhibitors on Cisplatin in non-small cell lung cancer cells. *Clin Cancer Res.* 2013; 19:845-854. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2621.
10. Giaccone G., Herbst R.A., Manegold C. et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced nonsmall-cell lung cancer: a phase III trial — INTACT 1. *J Clin Oncol.* 2004;22:777-784. doi: 10.1200/JCO.2004.08.001.
11. Herbst R.S., Giaccone G., Schiller J.H. et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer: results from a phase III clinical trial (INTACT 2). *J Clin Oncol.* 2004; 22:785-794. doi: 10.1200/JCO.2004.07.215.
12. Herbst R.S., Prager D., Hermann R. et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:5892-5899. doi: 10.1200/JCO.2005.02.840.
13. Jänne P.A., Wang X., Socinski M.A. et al. Randomized phase II trial of erlotinib alone or with carboplatin and paclitaxel in patients who were never or light former smokers with advanced lung adenocarcinoma: CALGB 30406 trial. *J Clin Oncol.* 2012;30:2063-2069. doi: 10.1200/JCO.2011.40.1315.
14. Wu Y.L., Lee J.S.Thongprasert., S. et al. Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer (FASTACT-2): a randomised, double-blind trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:777-786. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70254-7.
15. Kanda S., Horinouchi H., Fujiwara Y. et al. Cytotoxic chemotherapy may overcome the development of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) therapy. *Lung Cancer.* 2015 Sep;89(3):287-93. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.06.016.
16. Seike M., Inoue A., Sugawara S. et al. Phase III study comparing gefitinib monotherapy (G) to combination therapy with gefitinib, carboplatin, and pemetrexed (GCP) for untreated patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations (NEJ009). *J Clin Oncol.* 2018;36(suppl 1). abstr 9005. doi: 10.1016/j.jtho.2018.08.576.
17. Han B., Jin B., Chu T. et al. Combination of chemotherapy and gefitinib as first-line treatment for patients with advanced lung adenocarcinoma and sensitive EGFR mutations: a randomized controlled trial. *Int J Cancer.* 2017;141:1249-1256. doi: 10.1002/ijc.30806.
18. Lina Li. Correlation between EGFR mutation status and the incidence of brain metastases in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2017 Aug; 9(8): 2510-2520. doi: 10.21037/jtd.2017.07.57.
19. Changhui L. Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)–Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) Combined with Chemotherapy Delay Brain Metastasis in Patients with EGFR-Mutant Lung Adenocarcinoma. *Targeted Oncology.* <https://doi.org/10.1007/s11523-019-00649-1>.
20. Eric Santoni-Rugiu, Linea C. Melchior. Intrinsic Resistance to EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitors in EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: Differences and Similarities with Acquired Resistance. *Cancers.* 2019; 11: 923. doi:10.3390/cancers11070923.

Поступила в редакцию 26.09.2020 г.

*K.K. Laktionov<sup>1,2</sup>, D.I. Yudin<sup>1</sup>, Yu.N. Maevskaya<sup>3</sup>,  
L.Yu. Vladimirova<sup>2</sup>, D.T. Marinov<sup>1</sup>, M.S. Ardzinba<sup>1</sup>,  
A.G. Abdullaev<sup>3</sup>, I.L. Popova<sup>4</sup>*

**Efficiency integrated chemotherapy with EGFR receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with non-small cell lung cancer and an activating EGFR gene mutation**

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, <sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow,

<sup>3</sup>Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow,

<sup>4</sup>National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don

The EGFR gene mutation occurs in 15% of patients with NSCLC. Tumors with such a molecular genetic profile are characterized by high sensitivity to therapy with EGFR tyrosine kinase inhibitors. However, the majority of EGFRm+ patients develop resistance to 1-2 generation TKI therapy after 9-13 months. In our study, we considered an integrated regimen combined use chemotherapy and targeted therapy as a possible way to overcome acquired tumor resistance to TKIs of 1–2 generations. The study included patients with IIIB / IV stages of NSCLC with activating EGFR mutations. Initially there were two months of treatment by gefitinib 250 mg daily. Then, after a 2-week drug-free period, 3 cycles of paclitaxel 175 mg / m2 and carboplatin AUC5 were administrated at days 71-113. Thereafter, gefitinib was re-started on day 135 and continued until disease progression. The median PFS was 20.- months (16.0-23.9 months, CI 95%). One -year progression-free survival (PFS) in patients who completed the chemotherapy stage was 79,6 %, two-year PFS — 38,9%. Brain metastases among patients with a progression of the disease were observed in 12 people (28.6%). The data obtained confirm the promise of using integrated chemotherapy with TKIs as a way to overcome the development of acquired resistance to TKIs of 1–2 generations.

Key words: NSCLC, EGFR, integrated chemotherapy, resistance

*Д.Д. Кудрявцев<sup>1</sup>, В.Ю. Скоропад<sup>1</sup>, С.В. Гамаюнов<sup>1</sup>, И.А. Гулидов<sup>1</sup>,  
С.А. Иванов<sup>1</sup>, А.Д. Каприн<sup>2</sup>*

## **Отдаленные результаты комбинированного лечения больных местно-распространенным раком желудка с неоадьювантной химиолучевой терапией**

<sup>1</sup> Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск,

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации<sup>1</sup>, Москва

**Введение.** Рак желудка остается одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований. В мире и в РФ сохраняются высокие показатели заболеваемости и низкие показатели эффективности отдаленных результатов лечения. Применение неоадьювантной терапии в настоящее время все чаще рассматривается в качестве стандартного подхода терапии для местно-распространенного рака желудка и кардиоэзофагеального перехода.

**Материалы и методы.** В данной работе представлены результаты лечения с применением нового метода – комбинированного лечения местно-распространенного рака желудка (неоадьювантная химиолучевая терапия в режиме ускоренного гиперфракционирования с дневным дроблением дозы до СОД 46 Гр на фоне модифицированной полихимиотерапии по схеме Xelox). Была описана структура развития локорегиональных рецидивов и метастазов, показатели общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от различных клинико-морфологических факторов. В общей сложности результаты были проанализированы у 43 больных с диагнозом рак желудка.

**Результаты и обсуждение.** На момент данного анализа умерло 22 пациента, продолжают наблюдаться либо утрачены из-под наблюдения 21 больной. Продолжительность жизни варьировала от 6,1 до 122 мес. По данным проведенного многофакторного анализа были выявлены два фактора, имеющие статистически значимое независимое влияние на общую выживаемость: макроскопический тип роста по Vogtmanн ( $p \leq 0,009$ ) и степень печеночного патоморфоза ( $p \leq 0,015$ ). В 3 случаях зарегистрирован полный терапевтический патоморфоз опухоли. Больные продолжают наблюдение на сроке до 6 лет. Локальный рецидив не был выявлен ни в одном случае.

Регионарный рецидив был выявлен и морфологически подтвержден у одного больного. Перитонеальные метастазы, развитие которых чаще имело место при низкодифференцированных формах рака желудка, наблюдались в 12 случаях.

**Заключение.** Отдаленные результаты нового метода лечения проанализированы у 43 пациентов, медиана выживаемости составила 35,9 мес. В общем, показатель годовой выживаемости составил  $80,5 \pm 6,2\%$ , трехлетний  $55,5 \pm 7,8\%$ , пятилетний  $45,0 \pm 7,9\%$ . Результаты показывают, что комбинированное лечение местно-распространенного рака желудка, с применением новой методики неоадьювантной химиолучевой терапии, могут способствовать повышению общей и безрецидивной выживаемости. Для конкретизации метода лечения необходимо проведение рандомизированного исследования.

**Ключевые слова:** отдаленные результаты, рак желудка, неоадьювантная химиолучевая терапия, комбинированное лечение, патоморфоз

### **Введение**

По данным GLOBOCAN за 2018 г. среди всех злокачественных опухолей, рак желудка занимает 5-ю строчку в структуре заболеваемости, что составляет 5,7% и 3-ю строчку в структуре смертности, что составляет 8,2%. В РФ данные по структурам заболеваемости и смертности сопоставимы с мировыми [1]. Хирургическое лечение остается базовым методом лечения при местно-распространенном и резектабельном раке желудка, но результаты безрецидивной и общей выживаемости при только хирургическом подходе остаются неудовлетворительными. Прежде всего, это связано с возникновением локо-регионального рецидива и отдаленного метастазирования. В настоящее время стандартным подходом

является радикальное хирургическое лечение с адекватной лимфодиссекцией, до и после операционное применение химиотерапевтического и/или химиолучевого компонента лечения [2, 3]. По данным ряда авторов «применение предоперационной химиолучевой терапии (ХЛТ) позволяет увеличить частоту радикальных (R0) операций, а также приводит к достижению полного или выраженного терапевтического патоморфоза у 30-40% больных, что способствует увеличению общей выживаемости» [4, 5, 6]. В МРНЦ им. А.Ф. Цыба апробирована и внедрена оригинальная новая методика неoadъювантной химиолучевой терапии с гастрэктомией и уровнем лимфодиссекции D2 [7]. Работ в отечественной литературе, посвященных отдаленным результатам комплексного лечения рака желудка, практически не встречается. В зарубежной литературе опубликовано всего около 10 исследований I-II фаз и несколько мета-анализов. Результаты пока единственного исследования фазы III TOPGEAR, по комплексной терапии рака желудка, пока не опубликованы [8].

В данной работе представлен анализ отдаленных результатов (общая и безрецидивная выживаемость, структура развития рецидивов и отдаленных метастазов) при комбинированной терапии местно-распространенного рака желудка.

### Материалы и методы

Работа выполнялась на базе клинического сектора МРНЦ им. А.Ф. Цыба с 2009 по 2014 гг. Было включено 45 больных: 28 мужчин и 17 женщин. Возраст больных варьировал от 40 до 77 лет (медиана 62 года). Основным критерием включения больных в исследование был морфологически подтвержденный местно-распространенный рак желудка без отдаленного метастазирования. У 44 больных, по данным диагностики, наблюдалось прорастание опухоли в субсерозу, поражение лимфоузлов, или совокупность таких факторов (табл. 1).

**Таблица 1. Разделение больных по стадии заболевания**

Стадия	Количество пациентов (%)
2B	6 (13,3)
3	38 (84,5)
4A	1 (2,2)

Как следует из данных в табл. 1, большинство больных имели 3 стадию заболевания (84,5%).

Клинический диагноз был установлен на основании комплексного инструментального и лабораторного обследования, включая компьютерную томографию (СКТ) и лапароскопию с лаважем брюшной полости, мазок с серозной оболочки желудка и биопсию лимфоузлов. Лучевая терапия проводилась до суммарной дозы (СОД) 45Гр с дневным дроблением в режиме ускоренного гиперфракционирования (1Гр + 1,5Гр с интервалом 4-5 часов). Одновременная химиотерапия осуществлялась капецитабином (1850 мг/м<sup>2</sup> перорально утро/вечер в течение всего курса лучевой те-

рапии) и оксалиплатином (85 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1 и 21 дни). Хирургическое лечение и контрольное обследование осуществлялось через интервал 4-6 недель после завершения курса ХЛТ. Исследование одобрено локальным Этическим комитетом и утверждено на Ученом Совете МРНЦ им. А.Ф. Цыба. Поражение регионарных лимфоузлов было выявлено в 38 (84,4%) случаях. Наиболее часто опухоль располагалась в верхней (46%) и средней (38%) трети желудка (табл. 2).

**Таблица 2. Распределение больных в зависимости от локализации опухоли**

Локализация опухоли	Количество больных (%)
Нижняя треть	4 (9%)
Средняя треть	17 (38%)
Верхняя треть	21 (46%)
Распространение на 2 локализации	12 (27%)
Тотальное поражение	3 (7%)
Распространение опухоли на пищевод	11 (24%)

Среди морфологических вариантов преобладали низкодифференцированная опухоль и перстневидно-клеточный рак желудка (65%) (табл. 3).

**Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от морфологического строения опухоли**

Гистологическое строение	Количество пациентов (%)
Высокодифференцированная опухоль	4 (9%)
Умереннодифференцированная опухоль	12 (26%)
Низкодифференцированная опухоль перстневидно-клеточный рак	26 (58%) 5 (11%)
Недифференцированная опухоль	3 (7%)

Прорастание серозной оболочки желудка и вовлечение соседних структур было выявлено у 62,2% больных. В большинстве наблюдений опухоль отличалась инфильтративным типом – 80% случаев. Следует отметить, что по данным как отечественных, так и зарубежных авторов, этот тип опухолей относится к наиболее прогностически неблагоприятным и сопровождается наиболее низкими цифрами выживаемости. У большинства больных была выполнена гастрэктомия/резекция с лимфодиссекцией D2 (43 больных – 96%). Из сопутствующих заболеваний преобладала патология сердечно-сосудистой системы (64%). У большинства пациентов имелось как сочетание различной патологии сердечно-сосудистой системы, так и в совокупности с другими заболеваниями – бронхо-легочной, эндокринной и других органов и систем. При анализе выживаемости были использованы методы Каплан-Мейер и многофакторный анализ с использованием регрессионной модели Кокса.

### Результаты и обсуждение

Отдаленные результаты нового метода лечения проанализированы у 43 пациентов. Из анализа были исключены двое больных, у которых при контрольном обследовании было выявлено прогрессирование рака желудка и хирургическое лечение не отличалось радикальностью (эксплоративная лапаротомия и симптоматическая

гастрэктомия). В общей сложности умерло 22 пациента, продолжает наблюдение 21 больной. Общая выживаемость варьировала от 6,1 до 122 мес., медиана составила 35,9 мес. В целом, показатели 1- и 3-летней общей выживаемости всех радикально оперированных больных составили соответственно  $80,5 \pm 6,2\%$  и  $55,5 \pm 7,8\%$  (рис. 1). В различных исследовательских работах, сопоставление отдаленных результатов сильно затруднено, так как авторы описывают совершенно разнонаправленные данные. Тем не менее, авторы демонстрируют достаточно высокие, для данной когорты пациентов, показатели 1- и 3-летней выживаемости: 72-80% и 58-59% при использовании методов неoadъювантного лечения [9].

Нами был проведен монофакторный анализ, где не было выявлено значимого влияния на показатели общей выживаемости таких клинических факторов как: пол ( $p=0,606$ ); возраст ( $p=0,291$ ); морфологическое строение опухоли ( $p=0,188$ ); локализация опухоли ( $p=0,819$ ); клиническая стадия ( $p=0,535$ ); клиническая категория N ( $p=0,182$ ). Отсутствие прогностического влияния клинической стадии опухоли и категории cN, вероятно, связано с гомогенностью группы по этим показателям, так как, преобладала 3 стадия заболевания (35 больных) и cN1-3 (36 больных). В связи с тем, что малое количество пациентов были без пораженных лимфоузлов, больные были разделены на группы N0 и N+.

Статистически значимая разница показателя выживаемости выявлена с учетом клинических факторов: макроскопический тип рака по Борман ( $p=0,004$ ; рис. 2); микроскопический тип рака по Лаурен (кишечный тип / диффузный и смешанный тип,  $p=0,037$ ; рис. 3); клиническая категория T (cT3 / cT4,  $p=0,04$ ; рис. 4).

Клинический ответ опухоли разделяли на «полный, неполный, стабилизацию и прогрессирование» [10]. По результатам анализа, в случае полной и неполной регрессии опухоли в сравнении со стабилизацией, отдаленные результаты являлись статистически значимо лучше. Так общая и безрецидивная 3-летняя выживаемость соответственно  $70 \pm 10\%$  и  $41,3 \pm 11\%$ ,  $p=0,013$ ; (рис. 5). Клинический ответ опухоли, явился значимым прогностическим фактором общей выживаемости.

При проведении анализа отдаленных результатов с условием патоморфологических характеристик опухолевого процесса представлено наличие непосредственной корреляции между этими параметрами. В случае если основная опухоль морфологически не выявлялась, или находилась в пределах слизистой, либо подслизистой слоев желудка, показатель общей и безрецидивной 3-летней выживаемости являлся

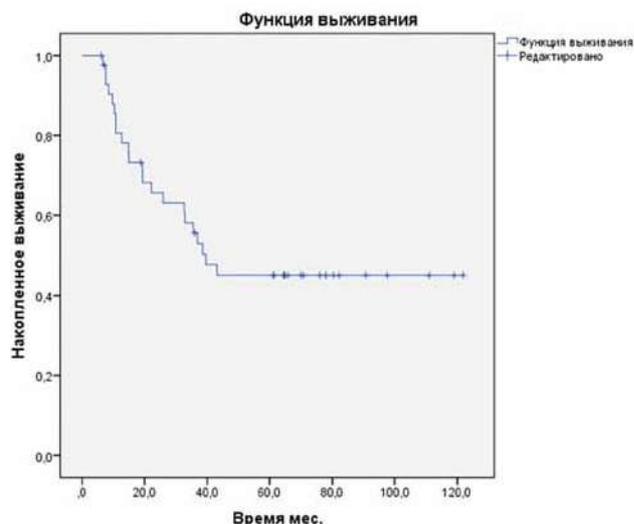


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с раком желудка после комбинированного лечения

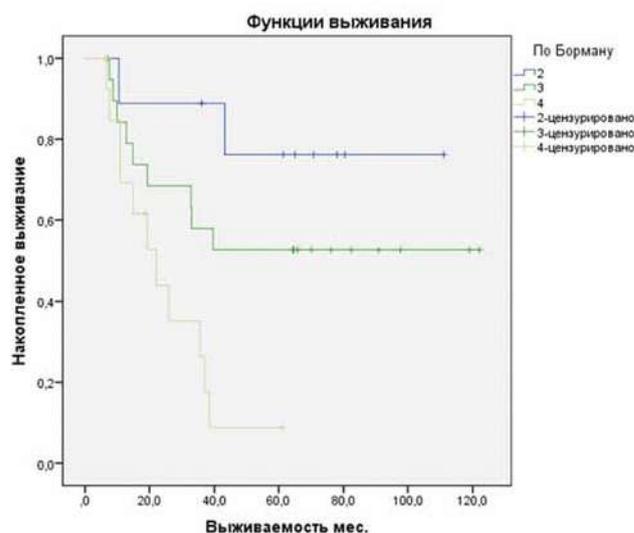


Рис. 2. Общая выживаемость больных раком желудка в зависимости от макроскопического типа роста опухоли по классификации Бормана

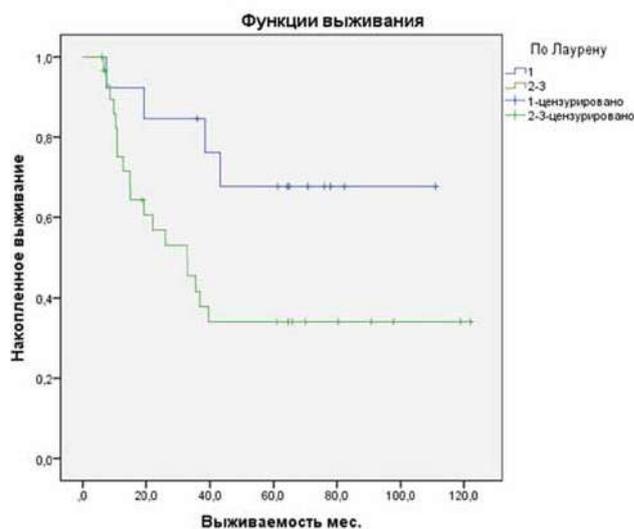


Рис. 3. Общая выживаемость больных раком желудка в зависимости от микроскопического роста опухоли по классификации Лаурена

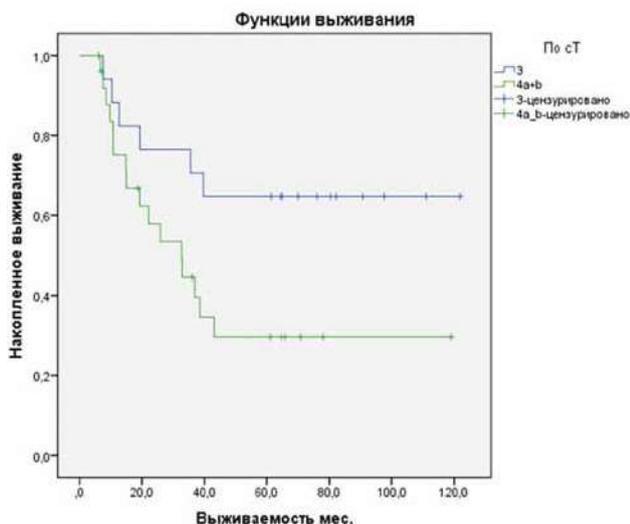


Рис. 4. Общая выживаемость больных раком желудка в зависимости от клинической категории Т

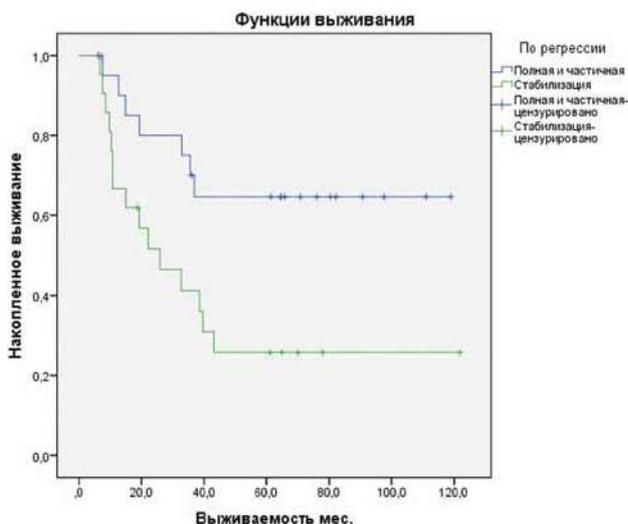


Рис. 5. Общая выживаемость больных раком желудка в зависимости от клинической регрессии опухоли

Таблица 4. Отдаленные результаты терапии с условием степени терапевтического патоморфоза

Параметр	Патоморфоз		p
	1a/1b (n=20)	2/3 (n=23)	
Безрецидивная выживаемость, мес.	7,6-122,0 (Медиана – 64,6)	4,9-78,0 (Медиана – 11,6)	0,0001
Общая выживаемость, мес.	8,6-122,0 (Медиана – 65,3)	6,1-78,0 (Медиана – 19,0)	0,0001

Таблица 5. Данные монофакторного анализа

Параметр	B	SE	P	Exp (B)	ДИ 95% для Exp (B)	
					Нижняя	Верхняя
Макроскопический тип роста Borrmann	0,849	0,326	0,009	2,338	1,235	4,428
Степень лечебного патоморфоза	1,217	0,500	0,015	3,376	1,267	8,996

значимо выше ( $85 \pm 13\%$  и  $41-51 \pm 11\%$ ,  $p=0,049$ ) при сравнении с урТ3-4. Статистически значимые различия в показателях выживаемости были и с условием урN: 3-летняя выживаемость составила  $66 \pm 8\%$  (урN0) и  $31 \pm 13\%$  (урN+) соответственно  $p=0,001$ .

При исследовании воздействия степени терапевтического патоморфоза на отдаленные результаты терапии, как подобает иностранным публикациям, факты лечебного патоморфоза 1a и 1b степени были объединены в единую группу (респонденты), как и варианты терапевтического патоморфоза 2 и 3 степени (не-респонденты). Так, из представленных в табл. 4 данных, показатели общей и безрецидивной выживаемости являлись статистически значимо лучше в группе пациентов, где зарегистрирован выраженный терапевтический патоморфоз (MPR). Общая 3-летняя выживаемость составила  $70 \pm 10\%$  и  $41 \pm 11\%$  соответственно ( $p=0,003$ ). G. Tomasello et al. в рамках выполненного анализа 3145 пациентов, получавшие лечение, из 17 исследований показали, что выраженный морфологический ответ опухолевого процесса на лечение (1a/1b) после неадьювантной терапии при гастро-эзофагеальном раке связан с «достоверным улучшением

показателей общей и безрецидивной выживаемости ( $p < 0,001$ )» [11].

Для определения независимых факторов прогноза выполнен многофакторный анализ с применением регрессии Кокса и прямого пошагового метода (Вальд). В анализ были включены только факторы, статистически значимо влияющие на общую выживаемость при монофакторном анализе. Были выявлены два фактора, оказывающие независимое влияние на общую выживаемость: тип роста по Borrmann и степень терапевтического патоморфоза (табл. 5). Ценность полного и выраженного патоморфоза опухоли была показана в ряде исследований [12, 13, 14].

Следует сказать, что все пациенты, у которых был зафиксирован полный морфологический ответ (7%) после неадьювантной химиолучевой терапии, продолжают мониторинг при отсутствии рецидива на сроке более 72 мес. Локальный рецидив не был зафиксирован ни в одном случае. Регионарный рецидив был выявлен и морфологически подтвержден у одного больного (имел место патоморфоз 3 ст.). Большинство больных имели перитонеальные метастазы, развитие которых чаще имело место в случае низкодифференцированных форм опухоли.

### Заключение

Данное исследование демонстрирует возможность значимого влияния на увеличение общей выживаемости таких клинических факторов как: тип роста опухоли по классификациям Бормана и Лаурена, степени клинической регрессии и клинической категории Т. Влияние патоморфологических характеристик опухоли, включающие в себя: урТ, урN и терапевтический патоморфоз опухоли. При анализе независимых факторов выявлено достоверное влияние на общую выживаемость тип роста по Воггман и степень лечебного патоморфоза опухоли. Поиск лучшего мультидисциплинарного подхода к терапии рака желудка должен составить основу исследований в ближайшее время. Для конкретизации метода лечения необходимо проведение рандомизированного исследования.

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.*

*Финансирование: авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования*

### ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России 2018; 250 [Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality). M: FGBU «MNIОI im. P.A. Gercena» Minzdrava Rossii 2018; 250 (In Russ.)].
- Macdonald J.S., Smalley S.R., Benedetti J. et al: Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001; 345: 725-730. doi: 10.1056/NEJMoa010187.
- Al-Batran S.E., Hofheinz R.D., Pauligk C. et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17:1697-1708. doi: 10.1016/s1470-2045(16)30531-9.
- Shapiro J., van Lanschot J.J., Hulshof M.C. et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16: 1090-1098. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00040-6.
- Ronellenfitsch U., Schwarzbach M., Hofheinz R. et al. Preoperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: systematic review with meta-analysis combining individual patient and aggregate data. *Eur J Cancer.* 2013; 49(15):3149-58. doi: 10.1016/j.ejca.2013.05.029.
- Aoyama T., Yoshikawa T. Adjuvant therapy for locally advanced gastric cancer. *Surg Today.* 2017;47(11):1295-1302. doi: 10.1007/s00595-017-1493-y.
- Бердов Б.А., Скоропад В.Ю., Титова Л.Н., Евдокимов Л.В. Способ комбинированного лечения местно-распространенного рака желудка. Патент на изобретение № 2478407 от 10.04.2013. Бюллетень № 10 от 10.04.2013 (по заявке 2011136818/14 от 05.09.2011.).
- Leong T., Smithers B.M., Haustermans K. et al. TOPGEAR: A Randomized, Phase III Trial of Perioperative ECF Chemotherapy with or Without Preoperative Chemoradiation for Resectable Gastric Cancer: Interim Results from an International, Intergroup Trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(8):2252-2258. doi: 10.1245/s10434-017-5830-6.
- Trip A.K., Poppema B.J., van Berge Henegouwen M.I. et al. Preoperative chemoradiotherapy in locally advanced gastric cancer, a phase I/II feasibility and efficacy study. *Radiother Oncol.* 2014; 112(2): 284-288. doi: 10.1016/j.radonc.2014.05.003.
- Агабабян Т.А., Силантьева Н.К., Скоропад В.Ю. и др. Возможности и ограничения КТ-оценки непосредственного эффекта неoadъювантной химиолучевой терапии рака желудка. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(4): 92-101 [Agababyan T.A., Silanteva N.K., Skoropad V.Yu. et al. Opportunities and limitations of CT assessment in neoadjuvant chemoradiation therapy of gastric cancer. *Research and Practical Medicine Journal (Issled.prakt.med.)*. 2019; 6(4): 92-101. doi: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-9 (In Russ.)].
- Tomasello G., Petrelli F., Ghidini M. et al. Tumor regression grade and survival after neoadjuvant treatment in gastro-esophageal cancer: A meta-analysis of 17 published studies. *Eur J Surg Oncol.* 2017; 43(9): 1607-1616. doi: 10.1016/j.ejso.2017.03.001.
- Cho H., Nakamura J., Asaumi Y. et al. Long-term survival outcomes of advanced gastric cancer patients who achieved a pathological complete response with neoadjuvant chemotherapy: a systematic review of the literature. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22(3): 787-792. doi: 10.1245/s10434-014-4084-9.
- Kumagai K., Rouvelas I., Tsai J.A. et al. Survival benefit and additional value of preoperative chemoradiotherapy in resectable gastric and gastro-oesophageal junction cancer: a direct and adjusted indirect comparison meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2015; 41(3): 282-94. doi: 10.1016/j.ejso.2014.11.039.
- Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П. и др. Синтез фундаментальных и прикладных исследований – основа обеспечения уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику. Радиация и риск. 2017;26(2): 26-40 [Kaprin A.D., Galkin V.N., Zhavoronkov L.P. et al. Synthesis of fundamental and applied research is the basis for ensuring a high level of scientific results and their introduction into medical practice. *Radiation and risk.* 2017; 26(2): 26-40. doi: 10.21870/0131-3878-2017-26-2-26-40 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 06.11.2020 г.

*D.D. Kudryavtsev<sup>1</sup>, V.Yu. Skoropad<sup>1</sup>, S.V. Gamayunov<sup>1</sup>,  
I.A. Gulidov<sup>1</sup>, S.A. Ivanov<sup>1</sup>, A.D. Kaprin<sup>2</sup>*

**Long-term results of combined treatment of patients with locally advanced gastric cancer with the inclusion of neoadjuvant chemoradiotherapy**

<sup>1</sup>A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk,

<sup>2</sup>National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

**Introduction.** Gastric cancer remains one of the most common malignant neoplasms. In the world, including Russia, high incidence rates and low efficacy rates of long-term treatment outcomes remain. The use of neoadjuvant therapy is now increasingly seen as a standard therapy approach for locally advanced gastric cancer and cardioesophageal junction.

**Materials and methods.** This work presents the results of treatment using a new method – combined treatment of locally advanced stomach cancer (neoadjuvant chemoradiotherapy in the regime of accelerated hyperfraction with daily dose splitting up to SOD 46 Gy against the background of modified polychemotherapy according to the Xelox scheme). The structure of the development of locoregional relapses and metastases, the indicators of overall and relapse-free survival, depending on various clinical and morphological factors, were described. In total, the results were analyzed in 43 patients diagnosed with gastric cancer.

**Results and discussion.** At the time of this analysis, 22 patients died, 21 patients continued to be observed or were lost from the observation. Life expectancy ranged from 6.1 to 122 months. According to the multivariate analysis, two factors were identified that have a statistically significant independent effect on overall survival: the macroscopic type of growth according to Borrmann ( $P \leq 0.009$ ) and the degree of therapeutic pathomorphism ( $P \leq 0.015$ ). In 3 cases, a complete therapeutic tumor pathomorphism was registered. Patients continue observation for up to 6 years. Local recurrence was not detected in any case. Regional recurrence was detected and morphologically confirmed in one patient. Peritoneal metastases, the development of which more often occurred in the case of low-grade forms of gastric cancer, were observed in 12 cases.

**Conclusion.** All in all, the annual survival rate was  $80.5 \pm 6.2\%$ , three-year  $55.5 \pm 7.8\%$ , and five-year  $45.0 \pm 7.9\%$ . The results show that combined treatment of locally advanced gastric cancer, using a new technique of neoadjuvant chemoradiotherapy, contributes to an increase in overall and relapse-free survival.

**Key words:** long-term results, gastric cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy, combined treatment, pathomorphosis

*А.Г. Иевлева<sup>1,2</sup>, Т.В. Городнова<sup>1</sup>, С.Н. Алексахина<sup>1</sup>, Е.И. Анисимова<sup>3</sup>,  
Л.П. Гиголаева<sup>1</sup>, А.П. Соколенко<sup>1,2</sup>, К.А. Загороднев<sup>2</sup>, В.Н. Дмитриев<sup>4,5</sup>, И.В. Берлев<sup>1</sup>,  
П.В. Криворотько<sup>1</sup>, Е.Н. Имянитов<sup>1,2,6</sup>*

## Детекция мутаций TP53 в плазме крови больных раком яичника и раком молочной железы

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург,

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург,

<sup>3</sup>СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербург,

<sup>4</sup>Медицинский институт НИУ «БелГУ», г. Белгород,

<sup>5</sup>ОГБУЗ «Белгородский онкологический диспансер», г. Белгород,

<sup>6</sup>ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Актуальность.** Анализ циркулирующей опухолевой ДНК предоставляет широкие возможности для контроля результатов лечения онкологических заболеваний. Соматические мутации в гене TP53 присутствуют практически во всех карциномах молочной железы, развившихся у носительниц наследственных мутаций в гене BRCA1, а также в подавляющем большинстве серозных опухолей яичника высокой степени злокачественности, что позволяет использовать их для мониторинга заболевания у пациенток с перечисленными патологиями.

Целью работы стал анализ содержания опухоль-специфических мутаций TP53 в плазме крови пациенток с серозным низкодифференцированным раком яичника (РЯ) и BRCA1-ассоциированным раком молочной железы (РМЖ).

**Материалы и методы.** Как минимум по одному образцу плазмы было получено от 10 больных РЯ и 7 пациенток с BRCA1-ассоциированным РМЖ. Первичный внутриопухольный статус гена TP53 определялся в архивном опухолевом материале путем таргетного секвенирования нового поколения. Тестирование образцов плазмы на наличие опухоль-специфических мутаций TP53, и в одном случае — мутации BRAF V600E, осуществлялось при помощи цифровой капельной ПЦР.

**Результаты.** При раке яичника во всех 8 образцах циркулирующей ДНК, полученных в момент прогрессирования заболевания, до начала или во время неoadьювантного лечения были обнаружены мутации TP53. Напротив, 8 образцов плазмы, полученных в период ремиссии, после оперативного лечения или после неoadьювантной химиотерапии не содержали опухоль-специфических мутаций.

При раке молочной железы циркулирующая опухолевая ДНК была выявлена в 2 из 4 образцов, полученных перед лечением, и не детектировалась после окончания терапии или в фазу ремиссии.

**Закключение.** При раке яичника наблюдается хорошее соответствие между присутствием опухолевой ДНК в циркуляции и клинической картиной заболевания. Соответственно, тестирование циркулирующей ДНК с мутацией TP53 может использоваться в качестве биомаркера при этом заболевании. При раке молочной железы II-III стадий, в отличие от РЯ, опухолевая ДНК в плазме присутствует в меньших количествах, что затрудняет поиск мутаций TP53 в материале «жидкой биопсии».

**Ключевые слова:** жидкая биопсия; рак молочной железы; рак яичника; мутация

### Введение

Жидкая или жидкостная биопсия в онкологии (liquid biopsy) представляет собой исследование опухоль-ассоциированных фрагментов и молекул в биологических жидкостях организма, чаще всего в плазме крови. Возрастающий интерес к жидкой биопсии связан как с её неинвазивным характером и универсальностью, так и с появлением основанных на цифровой капельной ПЦР и секвенировании нового поколения высокочувствительных методик, позволяющих обнаружить минимальные количества опухоль-специфических нуклеиновых кислот в циркуляции. Предполагается, что жидкая биопсия может стать удобным инструментом для мониторинга злокачественных новообразований, а именно контроля эффективности терапии, раннего выявления резистентности к лечению, оценки риска рецидива и др. [1].

Известно, что частота повреждений гена TP53 составляет более 90% в BRCA1-опосредованных наследственных и в ненаследственных ER/PR/HER2-негативных карциномах молочной железы, а также в серозных карциномах яичника высокой степени злокачественности [2, 3]. Это делает возможным использование мутаций TP53 для мониторинга заболевания у пациенток с перечисленными патологиями. До недавнего времени фактором, затрудняющим применение мутаций TP53 в качестве биомаркера на практике, являлось большое разнообразие вариантов соматических повреждений в гене. В последние годы получил распространение подход, предполагающий разработку индивидуальных тестов для каждого из включённых в исследование пациентов. Чаще всего для этих целей используется цифровая капельная ПЦР, сочетающая высокую чувствительность и специфичность [4]. Корреляции между клиническими параметрами и содержанием мутаций TP53 в плазме крови при раке яичника (РЯ) уже удалось продемонстрировать в некоторых исследованиях [5-9]. Так, было показано, что количество циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) коррелирует с объемом опухолевой массы [6], и что значительное снижение или исчезновение фракции мутаций TP53 после химиотерапии ассоциировано с лучшими показателями безрецидивной выживаемости [5-7].

Возможность использования цоДНК для определения прогноза и мониторинга также активно изучается при раке молочной железы (РМЖ) [10]. Подавляющее число подобных исследований было выполнено с привлечением метастатического РМЖ [11-16], поскольку для ранних стадий карцином молочной железы характерно крайне низкое содержание цоДНК. В этих работах были выявлены определённые закономерности между присутствием/концентрацией в плазме ДНК с мутациями и стадией опухолевого процесса, временем до прогрессирования и выживаемостью.

В задачи нашего исследования вошел анализ содержания опухоль-специфических мутаций TP53 в плазме крови пациенток с серозным низкодифференцированным РЯ и BRCA1-ассоциированным РМЖ.

### Материалы и методы

В исследование были включены 24 пациентки с доступным для анализа опухолевым материалом, от которых был получен хотя бы один образец плазмы крови. В их число вошли 15 случаев серозного низкодифференцированного РЯ (13 от женщин-носительниц наследственных мутаций BRCA1, 1 от пациентки-носительницы наследственной мутации в гене CHEK2 (CHEK2 IVS2+1G>A), 1 случай низкодифференцированной серозной карциномы от пациентки без наследственных мутаций) и 9 BRCA1-опосредованных РМЖ. Первичный внутриопухолевый ста-

тус гена TP53 определялся в архивном операционном или биопсийном материале путем секвенирования нового поколения с применением таргетной панели TruSight® Tumor 15 (Illumina), включающей 15 локусов. Пробоподготовка и секвенирование осуществлялись по протоколам производителя на оборудовании MiSeq, Illumina. Для 16 обнаруженных мутаций TP53 и выявленной мутации BRAF V600E были разработаны основанные на цифровой капельной ПЦР тесты (табл. 1), предназначенные для тестирования образцов плазмы. Процедура отработки тестов включала оценку характерного для каждой реакции уровня ложнопозитивных результатов. Количество ложнопозитивных сигналов оценивалось посредством анализа образцов ДНК из лейкоцитов здоровых доноров, предположительно негативных в отношении мутаций TP53. Образцы ДНК здоровых доноров разводились до концентрации, сопоставимой с концентрацией ДНК из плазмы.

Образцы крови, полученные от пациенток, помещались в пробирки cf-DNA/cf-RNA Preservative Tubes (Norgen). Плазма была отделена путем 2-кратного центрифугирования (10 мин, 400 g при комнатной температуре и 10 мин, 14400 g при 4°C). Внеклеточная ДНК выделялась посредством набора QIAmp Circulating Nucleic Acid Kit (Qiagen). Цифровая капельная ПЦР (digital droplet PCR, ddPCR) осуществлялась на оборудовании QX100 Bio-Rad в соответствии с рекомендациями производителя. Каждая реакция включала 2X ddPCR смесь Supermix for Probes (без UTP, Bio-Rad), 1.0 μM каждого праймера и 0.5 μM каждой метки, и 2 μl ДНК в объеме 22 мкл. Каждый образец ДНК из плазмы амплифицировался в не менее чем 3 повторях, а при обработке результатов данные суммировались. Анализ результатов выполнялся с помощью программы QuantaSoft Software version 1.7.4.

Абсолютное количество мутантных копий ДНК в 1 мл плазмы крови (M) рассчитывалось по формуле:

$$M = \frac{C_{mut} \left( \frac{copies}{\mu l} \right) \times V_{react} (\mu l) \times N_{react} \times V_{plDNA} (\mu l)}{VDNA_{input} (\mu l) \times V_{pl} (ml)},$$

где

$C_{mut}$  — количество мутантных копий ДНК в 1 мкл реакционной смеси

$V_{react}$  — объем реакционной смеси (22 мкл)

$N_{react}$  — количество объединённых ячеек, в которых амплифицировался образец

$V_{plDNA}$  — объем раствора ДНК, выделенной из плазмы

$V_{DNAinput}$  — объем раствора ДНК в реакции

$V_{pl}$  — объем плазмы, из которого была выделена ДНК

Для сравнения количественных показателей использовался непараметрический критерий Манна-Уитни.

### Результаты

Тестирование внутриопухолевого статуса TP53 было выполнено в 24 случаях. Мутации TP53 были обнаружены в 9 из 15 РЯ (60%) и 7 из 9 РМЖ (78%). Получившаяся относительно низкая частота мутаций, вероятнее всего, обусловлена техническими причинами: сложностью секвенирования деградированной архивной ДНК и/или неполным покрытием гена TP53 в используемой панели. В опухоли яичника от пациентки с CHEK2-мутацией нарушений TP53 не было обнаружено, однако была выявлена замена BRAF p.V600E, также потенциально пригодная для мониторинга циркулирующей опухолевой ДНК.

Таблица 1. Последовательности праймеров и зондов, использованные для детекции мутаций в плазме посредством цифровой капельной ПЦР

Мутация	Праймеры/ Зонды	Последовательность	Размер фрагмента, п.о.	Температура отжига, °С
TP53 c.723delC (p.C242Afs*5)	Праймер F	TCTGACTGTACCACCATCC	76	59
	Праймер R	GGATGGGCCTCCGGTTCA		
	Зонд WT	CCGCCCATGCAGGAAGTGT		
	Зонд MUT	CCGCCCATGCAGAACTGTTA		
TP53 c.526_528delTGC (p.C176delC)	Праймер F	TACAAGCAGTCACAGCACAT	75	53
	Праймер R	ACCATCGCTATCTGAGCAG		
	Зонд WT	AGGCGCTGCCCCACCAT		
	Зонд MUT	TGAGGCGCCCCACCATGA		
BRAF c.1799T>A (p.V600E)	Праймер F	GAAGACCTCACAGTAAAAATAG	122	56
	Праймер R	ATAGCCTCAATTCTTACCATCC		
	Зонд WT	TCTAGCTACAGTAAATCTCGATGG		
	Зонд MUT	TCTAGCTACAGAGAAATCTCGATGG		
TP53 c.997delC (p.R333fs)	Праймер F	TCTCCCCCTCCTCTGTTG	94	55
	Праймер R	CCTGGGCATCCTTGAGTT		
	Зонд WT	CGCTCACGCCACGGATCTGC		
	Зонд MUT	CGCTCACGCCACGATCTGC-		
TP53 c.1010G>T (p.R337L)	Праймер F	TCTCCCCCTCCTCTGTTG	94	60
	Праймер R	CCTGGGCATCCTTGAGTT		
	Зонд WT	ATCTCGAAGCGCTCACGCC		
	Зонд MUT	ATCTCGAAGAGCTCACGCC		
TP53 c. 722C>T (p.S241F)	Праймер F	TCTGACTGTACCACCATCC	76	60
	Праймер R	GGATGGGCCTCCGGTTCA		
	Зонд WT	CCGCCCATGCAGGAAGTGT		
	Зонд MUT	CCGCCCATGCAGAAAGTGT		
TP53 c.637C>T (p.R213*)	Праймер F	GGAAATTTGCGTGTGGAGTAT	76	55
	Праймер R	CAGGCGGCTCATAGGGCA		
	Зонд WT	CACTATGTCGAAAAGTGTCTCTG		
	Зонд MUT	CACTATGTCGAAAAGTGTCTCTG		
TP53 c.526T>C (p.C176R)	Праймер F	TACAAGCAGTCACAGCACAT	75	62
	Праймер R	ACCATCGCTATCTGAGCAG		
	Зонд WT	AGGCGCTGCCCCACCAT		
	Зонд MUT	AGGCGCGCCCCACCAT		
TP53 c.97-1G>A	Праймер F	TCCTCTGACTGCTCTTTTC	72	52
	Праймер R	GACAGCATCAAATCATCCAT		
	Зонд WT	ACCCATCTACAGTCCCCCT		
	Зонд MUT	ACCCATCTACAATCCCCCT		
TP53 c.764T>G (p.I255S)	Праймер F	ACATGTGTAACAGTTCCTGTC	92	56
	Праймер R	CAAGTGGCTCCTGACCTG		
	Зонд WT	TCCTCACCATCATCACACTG		
	Зонд MUT	ATCCTCACCATCAGCACACT		
TP53 c.775G>T (p.D259Y)	Праймер F	TGTGTAACAGTTCCTGCATG	91	56
	Праймер R	TGGCAAGTGGCTCCTGAC		
	Зонд WT	TGGAGTCTCCAGTGTGATGAT		
	Зонд MUT	TGGAGTATCCAGTGTGATGAT		

Мутация	Праймеры/ Зонды	Последовательность	Размер фрагмента, п.о.	Температура отжига, °С
TP53 с. 832C>A (p.P278T)	Праймер F	TAATCTACTGGGACGGAACA	72	55
	Праймер R	TCCTCTGTGCGCCGGTCT		
	Зонд WT	CTCCCAGGACAGGCACAAACAC		
	Зонд MUT	CTCCCAGTACAGGCACAAACAC		
TP53 с.724T>C (p.C242R)	Праймер F	CTAGGTTGGCTCTGACTGTA	132	60
	Праймер R	TGGCAAGTGGCTCCTGAC		
	Зонд WT	CGCCCATGCAGGAACTGTTA		
	Зонд MUT	CGCCCATGCGGAACTGTTA		
TP53 с.817C>T (p.R273C)	Праймер F	TAATCTACTGGGACGGAACA	72	53
	Праймер R	TCCTCTGTGCGCCGGTCT		
	Зонд WT	CACAAACACGCACCTCAAAGC		
	Зонд MUT	CACAAACACACACCTCAAAGC		
TP53 с.998_998delG (p.R333Lfs)	Праймер F	TCTCCCCCTCCTCTGTTG	94	59
	Праймер R	CCTGGGCATCCTTGAGTT		
	Зонд WT	CGCTCACGCCACGGATCTGC		
	Зонд MUT	CGCTCACGCCAGGATCTGC		
TP53 с.868delC (p.R290Afs*55)	Праймер F	TGCCTGTCTGGGAGAGA	95	56
	Праймер R	CTCGCTTAGTGCTCCCTG		
	Зонд WT	CCTTTCTTGCAGGATCTCTT		
	Зонд MUT	CCTTTCTTGCAGGATCTCTT		
TP53 с.559+1G>A	Праймер F	CCCCACCATGAGCGCT	70	53
	Праймер R	CAACCAGCCCTGTCGTCT		
	Зонд WT	CTGCTCACCATCGCTATCTG		
	Зонд MUT	CTGCTCATCATCGCTATCTG		

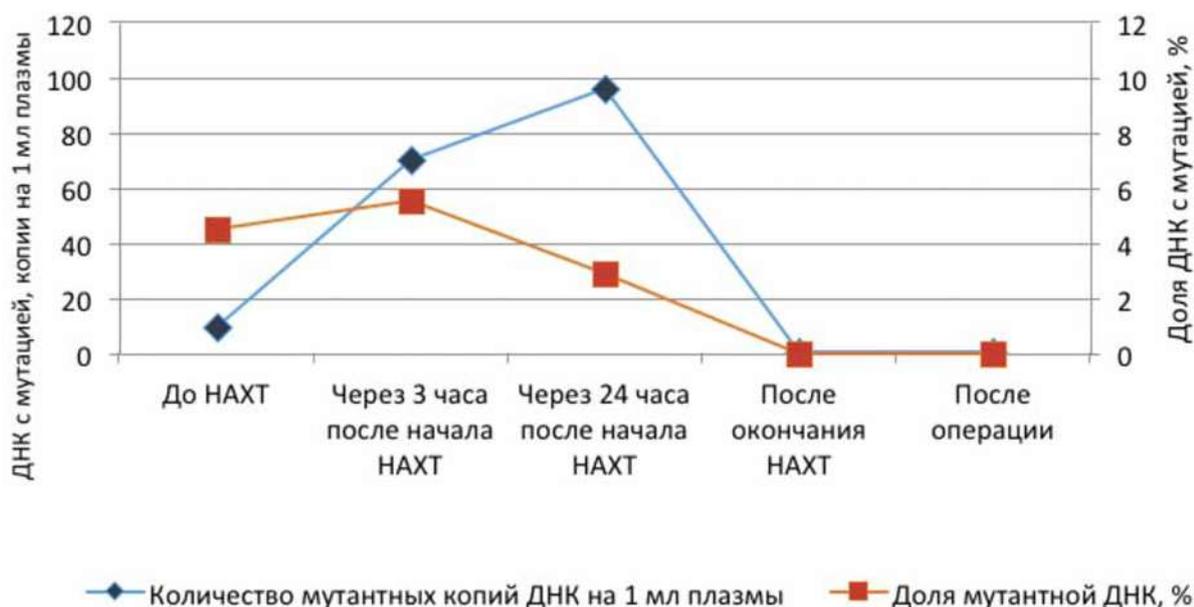


Рис. 1. Динамика содержания мутации TP53 в плазме крови пациентки с раком яичника до начала, в процессе и после окончания неoadьювантной химиотерапии (НАХТ)

Таблица 2. Характеристика включённых в исследование случаев и результаты тестирования образцов плазмы посредством цифровой капельной ПЦР (РЯ - рака яичника, РМЖ - рак молочной железы, НАХТ - неадывантная химиотерапия)

№	Диагноз, стадия	Возраст	Наследственная мутация	Соматическая мутация в опухоли	Плазма	Статус	Мутация в плазме обнаружена	Число капель (wt/mut)	Количество мутантных копий ДНК на 1 мл плазмы	Фракция ДНК с мутацией, %
1	РЯ, IV	51	BRCA1 5382insC	TP53 с.723delC	1	Прогрессирование	да	620/4	12.27	0.64
2	РЯ, IIIC	59	BRCA1 4153delA	TP53 с.526_528delTGC	1	Ремиссия	нет	426/1	6.71	0.23
3	РЯ, IIIC	30	CHEK2 IVS2+1G>A	BRAF с.1799T>A	1	Ремиссия	нет	96/0	0.00	0.00
4	РЯ, IV	42	BRCA1 5382insC	TP53 с.997delC	1	Прогрессирование	да	45/8	116.05	15.10
					2	Прогрессирование (через 5 мес., на фоне терапии)*	да	161/12	67.65	6.93
5	РЯ, IC	56	BRCA1 185delAG	TP53 с.1010G>T	1	Прогрессирование	да	560/6	17.00	1.06
6	РЯ, IIIC	63	BRCA1 5382insC	TP53 с. 722C>T	1	Ремиссия	нет	958/0	0.00	0.00
					2	Ремиссия (через 6 мес.)*	нет	453/0	0.00	0.00
7	РЯ, IV	57	BRCA1 5382insC	TP53 с.637C>T	1	После оптимальной циторедуктивной операции	нет	920/1	2.02	0.10
8	Рак маточной трубы, II	62	нет	TP53 с.526T>C	1	Ремиссия	нет	417/0	0.00	0.00
9	РЯ, IIIC	51	BRCA1 5382insC	TP53 с.97-1G>A	1	до НАХТ	да	68/13	98.45	16.00
10	РЯ, IIIC	46	BRCA1 4153delA	TP53 с.764T>G	1	До НАХТ	да	50/2	9.90	4.52
					2	Во время НАХТ (через 3 часа)	да	370/20	70.40	5.53
					3	Во время НАХТ (через 24 часа)	да	917/26	96.25	2.92
					4	После НАХТ	нет	233/0	0.00	0.00
					5	После операции	нет	143/0	0.00	0.00
11	РМЖ, IIIA	48	BRCA1 5382insC	TP53 с.775G>T	1	Перед операцией	нет	76/2	11.52	1.35
					2	После операции	нет	149/0	0.00	0.00
					3	Ремиссия (через 8 мес.)*	нет	465/1	27.23	0.52
12	РМЖ, IIA	38	BRCA1 5382insC	TP53 с. 832C>A	1	Ремиссия	нет	92/0	0.00	0.00
13	РМЖ	34	BRCA1 5382insC	TP53 с.724T>C	1	После адывантной ХТ	нет	77/1	4.73	1.21
					2	Ремиссия (через 9 мес.)*	нет	112/0	0.00	0.00
					3	Ремиссия (через 7 мес.)*	нет	222/0	0.00	0.00
					4	Ремиссия (через 7 мес.)*	нет	48/0	0.00	0.00
14	РМЖ, IIB	39	BRCA1 4153delA	TP53 с.817C>T	1	Перед лечением	да	162/3	5.80	1.20
15	РМЖ, IIA	44	BRCA1 4153delA	TP53 с.998_998delG	1	Ремиссия	нет	151/0	0.00	0.00
					2	Ремиссия (через 9 мес.)*	нет	9/0	0.00	0.00
16	РМЖ, IIA	57	BRCA1 4153delA	TP53 с.868delC	1	Перед операцией	нет	312/0	0.00	0.00
					2	После операции	нет	194/0	0.00	0.00
17	РМЖ, IIB	38	BRCA1 4153delA	TP53 с.559+1G>A	1	Перед лечением	да	360/2	4.95	0.55
					2	После адывантной терапии	нет	247/0	0.00	0.00

Примечание: \*указан временной интервал после предыдущего забора плазмы

Всего в анализ плазмы крови был включен 31 образец от 17 пациенток: 16 образцов от 10 больных РЯ и 15 образцов от 7 больных РМЖ. В 9 случаях имелось только по одному образцу плазмы от пациентки, в 5 случаях исследовались парные образцы, и в трёх случаях имелись серии из 3, 4 и 5 образцов плазмы соответственно (табл. 2).

Для всех 17 идентифицированных мутаций были разработаны основанные на принципе аллельной дискриминации и технологии цифровой капельной ПЦР индивидуальные тесты. Среднее количество амплифицируемых копий ДНК на образец составило  $332,2 \pm 53,3$ , а среднее содержание внеклеточной ДНК в пересчете на 1 мл плазмы —  $1382,3 \pm 188,3$  копии. С целью определения порогового количества позитивных по мутации капель, для каждого ddPCR-теста был определен показатель предела обнаружения (limit of blank, LOB) [4, 17]. На основе рассчитанных показателей в качестве порогового значения было выбрано 2 или в некоторых случаях 3 «мутантных» капли на реакцию.

При раке яичника во всех образцах циркулирующей ДНК, полученных в момент прогрессирования заболевания, до начала или во время неoadъювантного лечения, были обнаружены мутации TP53 (в 8 образцах от 4 пациенток). Среднее количество копий ДНК с мутацией на 1 мл плазмы в этих случаях составило  $61,0 \pm 15,1$  (диапазон: 9,9-116,1), а среднее содержание мутантного аллеля —  $6,6 \pm 2,1\%$  (диапазон: 0,64-16,0%). Напротив, образцы плазмы, полученные в период ремиссии (1-2 года после завершения лечения, 5 образцов от 4 пациенток), после оперативного лечения (2 образца от 2 пациенток) или после неoadъювантной химиотерапии ( $n = 1$ ), не содержали опухоль-специфических мутаций.

Коллекция плазмы от больных раком молочной железы II-III стадий была представлена образцами до начала лечения ( $n = 4$ ), после операции ( $n = 2$ ), после адъювантной химиотерапии ( $n = 2$ ) и в период клинической ремиссии ( $n = 7$ ). Мутации TP53 были обнаружены только в 2 образцах, полученных перед лечением (содержание мутантной ДНК составило 4,95 и 5,8 копий на мл плазмы, или 1,2% и 0,55% от всей внеклеточной ДНК) (табл. 2).

Общая концентрация присутствующей в плазме крови свободной ДНК не отличалась между образцами содержащими ( $n = 10$ ) и не содержащими опухоль-специфические мутации ( $n = 21$ ) ( $p = 0.542$ ).

В одном из анализируемых случаев РЯ была получена серия из 5 образцов плазмы крови: до начала лечения, через 3 и 24 часа после пер-

вого введения химиопрепаратов в ходе НАХТ, после завершения НАХТ и после операции по удалению опухоли. На рис. 1 продемонстрировано, что в первые сутки терапии происходит значительное нарастание абсолютного количества циркулирующей ДНК, при этом доля мутантной ДНК оказывается максимальной в первые часы терапии, а затем снижается. После химиотерапии и операции мутация TP53 не обнаруживается.

## Обсуждение

В работе было осуществлено тестирование цоДНК у пациенток с наследственным раком молочной железы и раком яичника на разных этапах терапии. Результаты продемонстрировали принципиальную возможность детекции индивидуальных мутаций TP53 при помощи цифровой капельной ПЦР в плазме, и хорошее соответствие между присутствием опухолевой ДНК в циркуляции и клинической картиной заболевания у больных РЯ. Во всех 8 образцах, полученных до или в течение первых суток с момента начала неoadъювантной химиотерапии, а также в фазу прогрессирования, была детектирована цоДНК. В исследованной коллекции плазмы от пациенток с РМЖ опухоль-специфические мутации были обнаружены в половине (2/4) образцов до лечения, и не выявлялись после окончания терапии или в период ремиссии. Известно, что при локализованных формах опухолей молочной железы наблюдается крайне низкое содержание свободной циркулирующей ДНК (в среднем около 5 нг в 1 мл плазмы, что соответствует примерно 1500 копиям гаплоидного генома), а на фракцию опухолевой ДНК при этом приходится менее 1% от общего количества этой молекулы (0.1-0.7%) [18-22]. В нашей работе наблюдалась тенденция к более низкому общему содержанию свободной ДНК на 1 мл плазмы при РМЖ в сравнении с РЯ (медиана этого показателя составила 888 и 1531 копий/мл соответственно,  $p=0.085$ ). К ограничениям настоящего исследования можно отнести невысокую фактическую чувствительность тестирования мутаций в плазме, обусловленную как низкой концентрацией циркулирующей ДНК, так и небольшим количеством проанализированных в каждом случае молекул ДНК (эквивалентным  $\approx 0.5$  мл плазмы). Исходя из количества амплифицированных копий ДНК, средняя чувствительность для 31 реакции составила 0,9% (диапазон: 0,09-10%). Можно предположить, что исследование больших объемов плазмы (4-8 мл, что соответствует 10-20 мл крови) позволит обеспечить более эффективное выявление опухоль-специфических мутаций.

Необходимо отметить, что если пригодность оценки цоДНК для мониторинга заболевания у пациентов с метастатическими формами опухолей уже была неоднократно показана [11, 16, 23, 24], то ценность «жидкой биопсии» при локализованных формах рака менее очевидна. Например, в нескольких недавних исследованиях частота выявления цоДНК при раннем РМЖ до начала терапии варьировала в пределах 40-100%, и оказалась выше при индивидуализированном анализе опухоль-специфических панелей мутаций с использованием NGS [18-22].

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что при РЯ до начала лечения и в момент прогрессирования циркулирующая опухолевая ДНК присутствует в значительных количествах (в среднем, около 60 копий на 1 мл плазмы; более 0,5% от всей свободной ДНК), и может быть обнаружена при анализе всего 0,5-1 мл плазмы крови. При РМЖ наблюдается более низкое содержание опухоль-специфических мутаций в плазме, и аналогичные параметры тестирования позволяют выявить цоДНК лишь в половине случаев перед лечением.

### Заключение

Полученные результаты позволяют заключить, что тестирование циркулирующей ДНК с мутацией TP53 может использоваться в качестве биомаркера при раке яичника. При раке молочной железы II-III стадий, в отличие от РЯ, опухолевая ДНК в плазме присутствует в меньших количествах, что затрудняет поиск мутаций TP53 в материале «жидкой биопсии».

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*Финансирование. Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект RFMEFI60419X0216, соглашение № 075-15-2019-1721 от 25.11.2019).*

### ЛИТЕРАТУРА

- Barbosa A., Peixoto A., Pinto P. et al. Potential clinical applications of circulating cell-free DNA in ovarian cancer patients. *Expert Rev. Mol. Med.* 2018; 20:e6. doi: 10.1017/erm.2018.5.
- Manié E., Vincent-Salomon A., Lehmann-Che J. et al. High frequency of TP53 mutation in BRCA1 and sporadic basal-like carcinomas but not in BRCA1 luminal breast tumors. *Cancer Res.* 2009;69(2): 663-671. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1560.
- Ahmed A.A., Etemadmoghadam D., Temple J. et al. Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high

- grade serous carcinoma of the ovary. *J. Pathol.* 2010;221(1):49-56.
- Rowlands V., Rutkowski A.J., Meuser E. et al. Optimisation of robust singleplex and multiplex droplet digital PCR assays for high confidence mutation detection in circulating tumour DNA. *Sci. Rep.* 2019;9(1):12620. doi: 10.1038/s41598-019-49043-x.
- Pereira E., Camacho-Vanegas O., Anand S. et al. Personalized Circulating Tumor DNA Biomarkers Dynamically Predict Treatment Response and Survival In Gynecologic Cancers. *PLoS One.* 2015;10(12):e0145754. doi: 10.1371/journal.pone.0145754.
- Parkinson C.A., Gale D., Piskorz A.M. et al. Exploratory Analysis of TP53 Mutations in Circulating Tumour DNA as Biomarkers of Treatment Response for Patients with Relapsed High-Grade Serous Ovarian Carcinoma: A Retrospective Study. *PLoS Med.* 2016;13(12):e1002198. doi: 10.1371/journal.pmed.1002198.
- Kim Y.M., Lee S.W., Lee Y.J. et al. Prospective study of the efficacy and utility of TP53 mutations in circulating tumor DNA as a non-invasive biomarker of treatment response monitoring in patients with high-grade serous ovarian carcinoma. *J. Gynecol. Oncol.* 2019;30(3):e32. doi: 10.3802/jgo.2019.30.e32.
- Vitale S.R., Groenendijk F.H., van Marion R. et al. TP53 Mutations in Serum Circulating Cell-Free Tumor DNA As Longitudinal Biomarker for High-Grade Serous Ovarian Cancer. *Biomolecules.* 2020;10(3):415. doi: 10.3390/biom10030415.
- Noguchi T., Sakai K., Iwahashi N. et al. Changes in the gene mutation profiles of circulating tumor DNA detected using CAPP-Seq in neoadjuvant chemotherapy-treated advanced ovarian cancer. *Oncol. Lett.* 2020;19(4):2713-2720. doi: 10.3892/ol.2020.11356.
- Alimirzaie S., Bagherzadeh M., Akbari M.R. Liquid biopsy in breast cancer: A comprehensive review. *Clin. Genet.* 2019;95(6): 643-660. doi: 10.1111/cge.13514.
- Dawson S.J., Tsui D.W., Murtaza M. et al. Analysis of circulating tumor DNA to monitor metastatic breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2013;368(13):1199-1209. doi: 10.1056/NEJMoa1213261.
- Madic J., Kiialainen A., Bidard F.C. et al. Circulating tumor DNA and circulating tumor cells in metastatic triple negative breast cancer patients. *Int. J. Cancer.* 2015;136(9):2158-2165. doi: 10.1002/ijc.29265.
- Liang D.H., Ensor J.E., Liu Z.B. et al. Cell-free DNA as a molecular tool for monitoring disease progression and response to therapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat.* 2016;155(1): 139-149. doi: 10.1007/s10549-015-3635-5.
- Nakauchi C., Kagara N., Shimazu K. et al. Detection of TP53/PIK3CA Mutations in Cell-Free Plasma DNA From Metastatic Breast Cancer Patients Using Next Generation Sequencing. *Clin. Breast Cancer.* 2016;16(5):418-423. doi: 10.1016/j.clbc.2016.05.004.
- Rossi G., Mu Z., Rademaker A.W. et al. Cell-Free DNA and Circulating Tumor Cells: Comprehensive Liquid Biopsy Analysis in Advanced Breast Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2018;24(3): 560-568. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2092.
- O'Leary B., Hrebien S., Morden J.P. et al. Early circulating tumor DNA dynamics and clonal selection with palbociclib and fulvestrant for breast cancer. *Nat. Commun.* 2018;9(1):896. doi: 10.1038/s41467-018-03215-x.

17. Armbruster D.A., Pry T. Limit of blank, limit of detection and limit of quantitation. *Clin. Biochem. Rev.* 2008;29 Suppl 1(Suppl 1): S49-52.
18. Riva F., Bidard F.C., Houy A. et al. Patient-Specific Circulating Tumor DNA Detection during Neoadjuvant Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer. *Clin. Chem.* 2017;63(3): 691-699. doi: 10.1373/clinchem.2016.262337.
19. McDonald B.R., Contente-Cuomo T., Sammut S.J. et al. Personalized circulating tumor DNA analysis to detect residual disease after neoadjuvant therapy in breast cancer. *Sci. Transl. Med.* 2019;11(504): pii: eaax7392. doi: 10.1126/scitranslmed.aax7392.
20. Butler T.M., Boniface C.T., Johnson-Camacho K. et al. Circulating tumor DNA dynamics using patient-customized assays are associated with outcome in neoadjuvantly treated breast cancer. *Cold Spring Harb. Mol. Case Stud.* 2019;5(2):pii: a003772. doi: 10.1101/mcs.a003772.
21. Rothé F., Silva M.J., Venet D. et al. Circulating Tumor DNA in HER2-Amplified Breast Cancer: A Translational Research Substudy of the NeoALTTO Phase III Trial. *Clin. Cancer Res.* 2019;25(12): 3581-3588. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2521.
22. Garcia-Murillas I., Chopra N., Comino-Méndez I. et al. Assessment of Molecular Relapse Detection in Early-Stage Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2019. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1838.
23. Stover D.G., Parsons H.A., Ha G. et al. Association of Cell-Free DNA Tumor Fraction and Somatic Copy Number Alterations With Survival in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2018;36(6): 543-553. doi: 10.1200/JCO.2017.76.0033.
24. Beddowes E., Sammut S.J., Gao M., Caldas C. Predicting treatment resistance and relapse through circulating DNA. *Breast.* 2017;34 Suppl 1:S31-S35. doi: 10.1016/j.breast.2017.06.024.

Поступила в редакцию 22.10.2020 г.

*A.G. Iyevleva<sup>1,2</sup>, T.V. Gorodnova<sup>1</sup>, S.N. Aleksakhina<sup>1</sup>, E.I. Anisimova<sup>3</sup>, L.P. Gigolaeva<sup>1</sup>, A.P. Sokolenko<sup>1,2</sup>, K.A. Zagorodnev<sup>2</sup>, V.N. Dmitriev<sup>4,5</sup>, I.V. Berlev<sup>1</sup>, P.V. Krivorotko<sup>1</sup>, E.N. Imyanitor<sup>1,2,6</sup>*

### **Detection of TP53 mutations in plasma of ovarian cancer and breast cancer patients**

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St.-Petersburg,  
<sup>2</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St.-Petersburg,  
<sup>3</sup>Mariinskaya City Hospital, St.-Petersburg,  
<sup>4</sup>Medical Institute of Belgorod University, Belgorod,  
<sup>5</sup>Belgorod Oncological Dispensary, Belgorod,  
<sup>6</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St.-Petersburg

**Background.** The analysis of circulating tumor DNA provides wide opportunities for monitoring the results of cancer treatment. Somatic mutations in TP53 gene are present in almost all breast carcinomas developing in hereditary BRCA1 mutation carriers, as well as in the majority of high-grade serous ovarian tumors, which makes it possible to use them for effective monitoring of these diseases.

The aim of the study was to analyze the content of tumor-specific TP53 mutations in plasma of patients with high-grade serous ovarian cancer (OC) and BRCA1-associated breast cancer (BC).

**Materials and methods.** At least one plasma sample was obtained from 10 patients with OC and 7 patients with BRCA1-associated BC. The primary intratumoral status of TP53 gene was determined in the archival tumor material by targeted next generation sequencing. Digital droplet PCR was applied for testing of plasma samples for the presence of tumor-specific TP53 mutations, and in one case, BRAF V600E mutation.

**Results.** All 8 plasma samples obtained from OC patients at the time of disease progression, before or during neoadjuvant chemotherapy, were positive for TP53 mutations. In contrast, 8 OC plasma samples obtained during remission, after surgery, or after neoadjuvant chemotherapy did not contain tumor-specific mutations. In breast cancer, circulating tumor DNA was detected in 2 of 4 samples obtained before treatment, and was not detected after the end of therapy or in remission.

**Conclusion.** There is a good correlation between the presence of tumor-specific TP53 mutations in circulating DNA and the disease status in OC patients, therefore TP53 is a promising marker for clinical monitoring of ovarian cancer. In breast cancer, circulating tumor DNA is less abundant, therefore TP53 mutations cannot be reliably detected by digital droplet PCR in the plasma of patients with moderate disease burden.

**Key words:** liquid biopsy; breast cancer; ovarian cancer; mutation

*Д.А. Пташников, Ш.Ш. Магомедов, А.П. Татаринцев, С.П. Роминский*

## **Роль пункционной биопсии в лечении патологических переломов шейных позвонков**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

**Цель исследования** — анализ данных, полученных при проведении биопсии первичных и вторичных поражений и патологических переломов шейных позвонков, и их влияние на тактику лечения пациентов; оценка эффективности биопсии патологических процессов в шейных позвонках.

**Материалы.** Проведен анализ результатов биопсий 20-ти пациентов с поражениями шейных позвонков неясной этиологии или с наличием патологических переломов с компрессией спинного мозга и корешков позвонком или мягкотканым компонентом.

Установлены следующие поражения шейных позвонков у 14 больных: метастатической природы — 10, первичными опухолями — 1, лимфопролиферативными опухолями — 3, не выявлено опухолевого поражения — 3, не достаточно материала для проведения исследования — 3.

**Заключение.** Полученные результаты говорят о высокой эффективности и достаточной безопасности пункционной биопсии в диагностике поражений шейных позвонков, даже при сложных локализациях (C2). Выявление природы поражения позвонка при отсутствии абсолютных показаний для декомпрессивно стабилизирующих вмешательств в значительной степени влияет на тактику и очерёдность лечения больного.

**Ключевые слова:** биопсия, шейные позвонки, патологический перелом, метастазы, вторичное поражение, первичные опухоли, лимфопролиферативные заболевания

### **Введение**

Анатомические и биомеханические особенности шейного отдела позвоночника, наличие жизненно важных органов, сосудов, невралных структур затрудняют проведение чрезкожной биопсии при поражении шейных позвонков. Патологический процесс в шейных позвонках в связи с деструкцией и распространением в паравертебральные области часто меняет и без того непростые анатомические соотношения, в опре-

делённых случаях вызывает аррозию сосудов, что может осложнить проведение процедуры и требует тщательного планирования. Опухолевые ткани первичной и метастатической природы патологически кровоточивы по своей природе, что увеличивает риск образования паравертебральных и эпидуральных гематом, грозящих трудно купируемыми кровотечениями, инфекционными и неврологическими осложнениями.

Наиболее часто первичные опухоли, метастазы и лимфопролиферативные процессы локализируются в телах позвонков. В грудном и поясничном отделах позвоночника в связи с анатомическими аспектами проведение биопсии как самостоятельной процедуры из передних и передне-боковых доступов невозможно. Самым безопасным и малотравматичным является перкутанная чрезкожная заднебоковая пункционная методика. Поясничные позвонки также можно пунктировать из задне-бокового доступа, грудные через интеркостовертебральный доступ.

В шейном отделе позвоночника пункционное проведение трепанационной иглы в тело позвонка сзади и сбоку невозможно по понятным причинам. Забор гистологического материала из остистых отростков возможен как пункционно, так и открыто. Учитывая наиболее частую локализацию в теле позвонка, пункция проводится из передне-бокового доступа.

Проведение открытой, эксцизионной биопсии также не исключает осложнений, но при этом требует проведения общего наркоза, в отличие от местной анестезии и/или седации при пункционной биопсии. При этом травма нанесённая больному во время взятия гистологического материала в ряде случаев сопоставима с проведением операции на позвоночнике, что делает применение данной методики в шейном отделе позвоночника ограниченной.

Залогом оптимального и успешного лечения пациента является установление природы патологического процесса в позвонке с целью прогнозирования развития заболевания, выявления возможности для эффективной противоопухолевой и лучевой терапии этапа подготовки пациента, или самодостаточного вида терапии, который

приведёт к регрессу изменений и даже исключит необходимость хирургического лечения на данном этапе.

### Материал и методы

Дизайн: одноцентровое ретроспективное не рандомизированное когортное исследование. Все пациенты оперированы в 2010-2019 гг. Исследование выполнено в Российском научно-исследовательском институте травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена (Санкт-Петербург). Объектом исследования стали 20 пациентов (7 мужчин и 13 женщин) с патологией шейного отдела позвоночника, обязательным этапом диагностики и лечения которых являлась биопсия. Средний возраст пациентов 53,7 (18–79) лет, (у женщин — 52,8, у мужчин — 54,9).

	женщины	мужчины
количество больных	13	7
средний возраст пациентов	52,8	54,9

Критерием включения в исследование явилось наличие у больных поражения позвонка неизвестной этиологии с неврологическими осложнениями, которым проведена биопсия, влияющая на выбор тактики дальнейшего лечения при выявлении природы процесса. Критерием исключения являлось стандартное гистологическое исследование удалённого материала во время проведения операции без предварительной биопсии (выполнялось всем пациентам, оперированным в шейном отделе позвоночника с удалением тканей).

Предоперационное обследование пациентов включало рентгенографию шейного отдела позвоночника в прямой и боковой проекциях, КТ, МРТ шейного отдела. В ряде случаев, при необходимости оценки расположения позвоночных артерий и особенностей кровотока выполняли УЗДГ брахиоцефальных сосудов, КТ-ангиографию сосудов шеи. Проводился анализ клинических данных. Оценивалась динамика болевого синдрома, динамика нестабильности в шейном отделе позвоночника, изменения неврологического статуса. Для оценки изменений использовались шкалы: визуально — аналоговая шкала боли, шкала нестабильности SINS, Frankel.

Сравнительные результаты лечения при различной патологии, выявленной в результате биопсии шейных позвонков в рамках работы не анализировались. Акцент сделан на оценке эффективности проведенной манипуляции по полученному заключению гистологического исследования

и влиянии полученных данных на тактику хирургического лечения.

Пациентам, имеющим абсолютные показания для декомпрессии спинного мозга в условиях прогрессирующих неврологических расстройств, исключая длительно существующий дефицит, биопсия не проводилась. Она выполнялась сохранным больным без прогрессирующей неврологической симптоматики с невыявленным на прежних этапах дообследования первичным очагом. Все биопсии производились в подготовленной операционной, оборудованной электронно-оптическим преобразователем под местной анестезией, седацией или эндотрахеальным наркозом. В случае возникновения осложнений во время проведения манипуляции операционная бригада, анестезиологическая служба были готовы к переходу на хирургическое вмешательство в необходимом объёме. Взятие материала бластического типа предполагало формирование и извлечение «костного столбика», при образованиях смешанного и литического характера дополнительно производилось создание разряжения присоединённым шприцем для повышения вероятности забора мягкой ткани. Положение пациентов при заборе материала из тел позвонков — на операционном столе в положении на спине с фиксацией головы в мягком головодержателе и с силиконовыми валиками под плечевым поясом и тазом. После обработки кожного покрова и ограничения области вмешательства, после предварительной разметки выполнялось выделение места вкола трепана путём разведения щитовидной железы с хрящами и трахеи, пищевода медиально, кивательной мышцы, сонной артерии и яремной вены латерально. Прижатие пальцев к передней поверхности позвоночника и ограничение зоны вмешательства страховало от смещения органов и сосудистых структур от их возможной травматизации. Вкол и дальнейшее проведение биопсийной иглы контролировалось электронно-оптическим преобразователем, наличие материала в трепане — шупом. Не допускалась трепанация задней стенки позвонка для профилактики образования гематомы в эпидуральном пространстве при кровотечении из трепанируемого образования. После удаления трепанационной иглы, кровотечение из места забора материала, или его профилактика осуществлялась временным прижатием места вкола. Забор материала из С2 позвонка осуществлялся аналогичным образом, со следующими особенностями — введение трепанационной иглы начиналось с С3 через край диска (рис. 2) по аналогии с проведением канюлированного винта для остеосинтеза зубовидного отростка С2 после позиционирования спицы (рис. 1). После входа в поражённый С2 позвонок мандрен извлекался и осуществлялся забор материала (рис. 3).



Рис. 1.

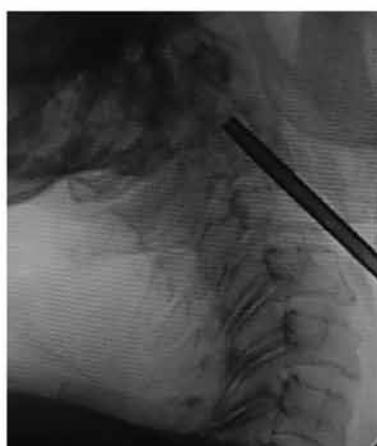


Рис. 2.



Рис. 3.

Трепан-биопсия из остистых отростков осуществлялась в положении больного на животе под контролем электронно-оптического преобразователя для предотвращения провала в позвоночный канал и травматизации невралных структур. В одном случае трепан биопсия С2 позвонка проводилась транспедикулярно во время декомпрессивно стабилизирующего оперативного вмешательства. На основании полученного гистологического материала проводилась экспресс диагностика для коррекции объёма операции.

Изменения интенсивности болевого синдрома у пациентов, подвергшихся проведению биопсии не выявлено. Увеличение нестабильности шейных сегментов от исходных данных не отмечено. Усугубления неврологического дефицита или его появления при отсутствии его до проведения манипуляции не отмечено. Учитывая отсутствие изменений в неврологическом и ортопедическом статусе от исходного, активность пациентов после манипуляции не изменилась. Пациенты без ограничения режима могли сразу после операции самостоятельно передвигаться. Оценка точности взятия материала, проводилась по данным ЭОП во время процедуры в соотношении с данными МРТ и КТ. Мальпозиции трепанационной иглы не отмечалось. Повреждений спинного мозга, нервов, каротидных и позвоночных артерий, яремной вены, лимфатического протока, полых органов, гнойно-септических осложнений не выявлено. Перехода диагностической процедуры в открытое вмешательство не было (за исключением 2-х случаев проведения биопсии во время операции).

### Результаты

Патологические процессы выявленные в результате биопсии позвонков: вторичные поражения шейного отдела позвоночника — 10 случаев, первичные опухоли — 1, лимфопролиферативные поражения — 3, не выявлено онкологического поражения — 3, недостаточно материала — 3. Результаты биопсии оказали прямое влияние на выбор тактики дальнейшего лечения пациентов. В случае отсутствия выраженной нестабильности, неврологического дефицита при прогнозировании перспективности химио-, лучевой-, гормонотерапии пациенты получали терапию и наблюдались у онкологов. При исключении онкопатологии и наличии показаний для операции её планирование исходило из других критериев, исключая онкологические. При выявлении данных за первичный или вторичный характер поражения применяется дифференцированный подход к хирургическому лечению. Первичные опухоли требуют радикального хирургического лечения — спондилэктомии. Подход к хирургии вторичных поражений шейных позвонков требует осмысления множества факторов и их сочетания. Информация о гистологической принадлежности первичного очага для оценки перспектив противоопухолевой терапии и исхода заболевания, учёт наличия метастазов в висцеральных органах, других отделах позвоночника, соматический статус позволяют выбрать оптимальный объём необходимого вмешательства. Операции, выполненные на основании данных гистологического заключения:

удаление опухоли с телом позвонка из переднего доступа — 7, декомпрессивно-стабилизирующие операции из заднего доступа (окципитоспондилодезы) — 2, спондилэктомия из двух доступов — 1, радиочастотная термоабляция — 2, вертебропластика — 1. Расхождений гистологического заключения после трепанбиопсии и операционного материала не отмечалось, что подтвердило эффективность проводимого на дооперационном этапе исследования. После произведенных оперативных вмешательств пациенты получали адьювантную терапию, гормонотерапию, химиотерапию или лучевую терапию в онкологических стационарах. Остальные пациенты получили противоопухолевую терапию, основанную на данных трепанбиопсии. Гистологические результаты напрямую влияли на этапность и радикальность хирургических вмешательств, подключение адьювантной терапии и послеоперационный контроль.

### Заключение

Пункционная биопсия является безопасным и эффективным способом получения гистологического материала для установления природы поражения шейных позвонков. Проведение биопсии шейных позвонков целесообразно при первично выявленном поражении позвонков, отсутствии информации о первичном очаге после проведения онкопоиска или невозможности его полноценного проведения. При правильном планировании, базирующемся на комплексном обследовании, процедура может иметь широкое применение в профильных клиниках.

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Д., Проценко А.И., Каранадзе А.Н. и др. Хирургическое лечение больных с первичными и метастатическими опухолями тел позвонков, осложнёнными компрессией спинного мозга. Медицинская помощь. 2006;4:22-24.
2. Бабкин А.В. Биопсия при опухолях позвоночника. Онкологический журнал. 2007; 2(2):61-73.
3. Abdu W.A., Provencer M. Primary bone metastatic tumors of the cervical spine. Spine. 1998;23(24):2767-2777.
4. Cox M., Pukenas B., Poplawski M. et al. CT-guided cervical bone biopsy in 43 patients: diagnostic yield and safety at two large tertiary care hospitals. Academic Radiology. 2016; 23(Issue 11):1372-1375.
5. Constans J.P., Diviths E., Donzelli R. et al. Spinal metastases with neurological manifestations. J Neurosurg. 1983;59.
6. Heyer C.M., Al-Hadari A., Mueller K.M. et al. Effectiveness of CT-guided percutaneous biopsies of the spine:

- an analysis of 202 examinations. *Acad Radiol.* 2008 Jul;15(7):901-11. doi: 10.1016/j.acra.2008.01.020.
7. Huang A.J., Halpern E.F., Rosenthal D.I. Incidence of delayed complications following percutaneous CT-guided biopsy of bone and soft tissue lesions of the spine and extremities: a 2-year prospective study and analysis of risk factors. *Skeletal Radiol.* 2013 Jan;42(1):61-8. doi: 10.1007/s00256-012-1433-2.
  8. Kattapuram S.V., Rosenthal D.I. Percutaneous biopsy of the cervical spine using CT guidance. *AJR Am J Roentgenol.* 1987 Sep;149(3):539-41.
  9. Shinohara S., Takebayashi S., Kikuchi M. et al. Prognostic impact of incisional or excisional biopsy of cervical lymph node metastases of solid tumors. *Jpn J Clin Oncol.* 2018 Jun 1;48(6):529-534. doi: 10.1093/jco/hyy056.
  10. Tehranzadeh J., Tao C., Browning C.A. Percutaneous needle biopsy of the spine. *Acta Radiol.* 2007 Oct;48(8):860-8.
  11. Diagnostic accuracy and scope of intraoperative transoral ultrasound and transoral ultrasound-guided fine-needle aspiration of retropharyngeal masses. *American Journal of Neuroradiology.* 2019. doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6236>.
  12. Wiesner E.L., Hillen T.J., Long J., Jennings J.W. Percutaneous CT-guided biopsies of the cervical spine: technique, histopathologic and microbiologic yield, and safety at a single academic institution. *American Journal of Neuroradiology.* 2018;39(5):981-985. doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5603>.
  13. Zhong N., Yang X., Yang J. et al. Surgical consideration for adolescents and young adults with cervical chordoma. *Spine (Phila Pa 1976).* 2017;42(10):E609-E616. doi: 10.1097/BRS.0000000000001911.

Поступила в редакцию 14.10.2020 г.

*D.A. Ptashnikov, Sh.Sh. Magomedov,  
A.P. Tatarintsev, S.P. Rominskiy*

### **The role of puncture biopsy in the treatment of pathological fractures of the cervical vertebrae**

The aim is to analyze the data obtained during biopsy of primary and secondary lesions and pathological fractures of the cervical vertebrae and their influence on the tactics of treatment of patients. Evaluation of the effectiveness of biopsy of pathological processes in the cervical vertebrae.

**Materials.** The results of biopsies of 20 patients with lesions of the cervical vertebrae of unknown etiology or with the presence of pathological fractures with compression of the spinal cord and roots by a vertebra or a soft tissue component were analyzed.

The following results were obtained: the presence of a secondary lesion of the cervical vertebrae was revealed: metastatic nature — 10, primary tumors — 1, lymphoproliferative tumors — 3, no tumor lesion was detected — 3, not enough material for the study — 3.

**Conclusion.** The results obtained indicate the high efficiency and sufficient safety of puncture biopsy in diagnosing lesions of the cervical vertebrae, even in complex localizations (C2). Revealing the nature of vertebral lesions in the absence of absolute indications for decompression and stabilization interventions significantly affects the tactics and order of treatment of the patient.

**Key words:** biopsy, cervical vertebrae, pathological fracture, metastases, secondary lesion, primary tumors, lymphoproliferative diseases

*В.А. Солодкий, Г.А. Паньшин, Т.А. Шевченко, Т.Р. Измайлов*

## **Первый опыт применения дистанционной радиотерапии в сочетании с гипертермической электротерапией (онкотермией) при лечении пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности**

ФБГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ, Москва

Высококвалифицированные глиомы головного мозга характеризуются быстрым клиническим течением и 2-летней выживаемостью на уровне 8-12%. Несмотря на совершенствование методов хирургии, радиотерапии (РТ), системной лекарственной терапии (ХТ) до настоящего времени не удаётся значительно повысить общую и безрецидивную выживаемость у пациентов с данной нейроонкологической патологией, а сочетание РТ и ХТ с гипертермической электротерапией (онкотермией) (ОТ) выглядит многообещающим методом, способствующим повысить эффективность специального лечения. При этом онкотермия не вызывает отек головного мозга и не ухудшает качество жизни нейроонкологических пациентов. Возможной альтернативой дальнейшего прогресса в виде улучшения результатов лечения первичных глиом головного мозга (WHO Grade III-IV) является не только оптимизация программы радиотерапии, а также сочетание стандартных методик радикального лечения с гипертермической электротерапией. В данной статье представлены предварительные непосредственные результаты лечения 20 пациентов, которым в РНЦР проводилось специальное лечение с оценкой токсичности и безопасности его реализации и с оценкой вероятного возобновления продолженного роста опухоли через 1,5 и 3 мес. после окончания лечения. В целом, полученные данные свидетельствуют о безопасности разработанной методики специального лечения данной категории нейроонкологических больных, подтверждающий полученный 28.06.2019 патент на изобретение № 2692985 [1]. Однако для окончательных выводов требуется проведение дальнейших клинических исследований на большей группе пациентов с более длительным сроком наблюдения с последующим тщательным анализом полученных результатов.

**Ключевые слова:** радиотерапия, глиобластома, онкотермия, высококвалифицированные глиомы, гипертермическая электротерапия

### **Введение**

Получившие широкий общественный резонанс истории болезни и смерть Дмитрия Хворостовского, Жанны Фриске и сенатора Джона Маккейна наглядно показали, что проблема эффективного лечения глиом высокой степени злокачественности является глобальной и весьма далека от решения. В России число больных с впервые установленным диагнозом злокачественная опухоль головного мозга и других отделов нервной системы в 2008 г. составило 3 342, а в 2018 г. — 4 613, а общий прирост заболеваемости за 10 лет (2008-2018 гг.) увеличился до 32,89% [2, 3, 4].

Злокачественная глиома остается практически неизбежно фатальным заболеванием, характеризующимся быстрым клиническим течением и 2-летней выживаемостью на уровне 8-12%. Несмотря на совершенствование методов хирургии, радиотерапии (РТ), системной лекарственной терапии, до настоящего времени не удаётся значительно повысить общую и безрецидивную выживаемость у пациентов с этой патологией [5, 6]. В связи с этим актуальным вопросом является поиск новых методик повышения чувствительности опухоли к радиотерапевтическому и химиорадиотерапевтическому лечению. При этом сочетание РТ и химиотерапии (ХТ) с гипертермией (ГТ) выглядит многообещающим методом для лечения злокачественных новообразований. Большое количество исследований показывает, что ГТ подавляет ангиогенез, повышает химио- и радиочувствительность, индуцирует повышение концентрации препаратов в опухоли [8, 14, 15]. Однако ГТ имеет ряд ограничений в применении, в частности, может способствовать увеличению отека и внутричерепного давления, оказывать негативное воздействие на здоровые ткани в зоне нагрева, а также требует инва-

живных методик контроля температуры [9, 10]. При этом усовершенствованный, в определенной мере, метод ГТ, называемый онкотермией (ОТ) обладает вполне приемлемым профилем токсичности. На основании проведенных многочисленных исследований было установлено, что онкотермия не вызывает отека головного мозга и, в целом, не ухудшает качество жизни онкологических пациентов [11, 12, 13]. Следует подчеркнуть, что основным действующим фактором гипертермической электротерапии является модулированное электрическое поле, а собственно гипертермическая составляющая отвечает лишь за 25-30% общей эффективности [15].

Необходимо отметить, что уменьшение объема ткани головного мозга, получающего высокие дозы ионизирующего излучения, потенциально может снизить острую и позднюю нейротоксичность проведенного лечения, но вместе с тем, может способствовать развитию более высокого уровня краевых и/или отдаленных рецидивов опухоли. Но даже при облучении стандартных объемов у большинства пациентов с высококачественными глиомами локальные рецидивы и прогрессирование опухоли развивается менее чем за 1 год после окончания специального лечения. При этом в большинстве случаев ведется речь о повторном курсе радиотерапевтического лечения, при котором приходится особенно тщательно и скрупулезно изучать, и взвешенно выбирать оптимальный объем повторного облучения с учетом проведения первого курса радиотерапии [16]. Несомненно, что выбор объема облучаемых тканей является одним из наиболее важных и сложных этапов предлучевой подготовки онкологических больных. Для снижения нейрокогнитивных и других постлучевых реакций и осложнений ряд авторов предлагает проводить РТ с применением boost-технологии, уменьшая объем облучения после подведения суммарной очаговой дозы (СОД) 46 Гр [17, 18].

Важным обстоятельством является тот факт, что возможной альтернативой дальнейшего прогресса в сторону улучшения результатов лечения первичных глиом головного мозга (WHO Grade III-IV) является оптимизация программы радиотерапии, а также сочетание стандартных методик радикального лечения с гипертермической электротерапией.

Целью работы является оценка эффективности лечения пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности (Grade III-IV) за счет применения адьювантной конформной дистанционной радиотерапии с последовательным «бустом» на фоне химиорадиомодификации темозоломидом в сочетании с модулированной гипертермической электротерапией (МГЭ).

## Материалы и методы

Наше исследование основано на изучении предварительных результатов лечения 20 первичных пациентов с высококачественными глиомами головного мозга, получавшими адьювантное радиотерапевтическое лечение в Российском научном центре рентгенодиагностики МЗ РФ с 2019 по 2020 гг. При этом всем больным на 1 этапе выполнялось хирургическое лечение, причем у некоторых из них (7 пациентов) имелась остаточная опухолевая ткань. Критериями включения в исследование являлись: первичная верифицированная глиома головного мозга Grade III-IV, хирургическое удаление опухоли, отсутствие распространения опухоли на центральные структуры головного мозга, отсутствие дистантных очагов отсева опухоли, Индекс Карновского >50.

Согласно классификации ВОЗ, анапластическая астроцитоза (Grade III) наблюдалась у 8 пациентов (40%), а глиобластома (Grade IV) — у 12 больных (60%). Средний возраст пациентов составил 44 года при медиане возраста, равной 44,2 года.

После хирургического этапа специального лечения в адьювантном режиме было проведено химиолучевое лечение (курс дистанционной радиотерапии на фоне химиорадиомодификации темозоломидом (МНН — Temozolomidum) 75 мг/м<sup>2</sup> в дни проведения лучевого лечения, показания к которому определялись согласно клиническим рекомендациям RUSSCO и алгоритмам NCCN Central nervous system cancers версий от 2015 до 2020 годов. Всем пациентам лечение проводилось на линейных ускорителях фирмы Varian: «TrueBeam», «Unique» или «Clinac». В связи с характером роста первичных высококачественных глиом головного мозга зона субклинического распространения опухоли представляется довольно обширной. В связи с этим, для снижения нейрокогнитивных и других возможных постлучевых реакций и осложнений было принято решение проводить РТ с применением boost-технологии, уменьшая объем облучаемых тканей после подведения СОД 46 Гр.

При этом следует подчеркнуть, что на этапе предлучевой подготовки все пациенты были иммобилизованы в положении лежа на спине с использованием специальных термопластичных масок. Симуляционная компьютерная томография выполнялась с толщиной среза 0,1-0,3 см. Послеоперационные МРТ-изображения были совмещены с симуляционной КТ с использованием автоматической жесткой регистрации. Согласно предлагаемой нами методике, радиотерапия проводилась с использованием последовательного буста, сокращая объем облучения после подведения СОД 46 Гр. При этом общая суммарная очаговая доза составила 60 Гр (СТV 46 и СТV 60). Для оконтуривания использовались режимы МРТ T2/FLAIR и T1 с контрастом. Зона измененного сигнала на режимах T2/FLAIR определялась как начальный общий объем опухоли (GTV46). Программные инструменты автоматического расширения применяли изотропный край, чаще всего 0,5 см, к начальному GTV, чтобы создать начальный клинический целевой объем (СТV46), который затем вручную редактировался, чтобы он соответствовал анатомическим барьерам для распространения опухоли. В соответствии с утвержденными в центре клиническими рекомендациями по планированию лечения данной категории нейроонкологических больных, СТV46 не распространялся на кости или желудочки мозга, за пределы ткани мозга, на ствол мозга или контралатеральное полушарие, за исключением мозолистого тела или ножки головного мозга, где существуют пути к контралатеральному распространению. Геометрический запас 0,3 см был применен для создания целевого объема планирования (PTV46).

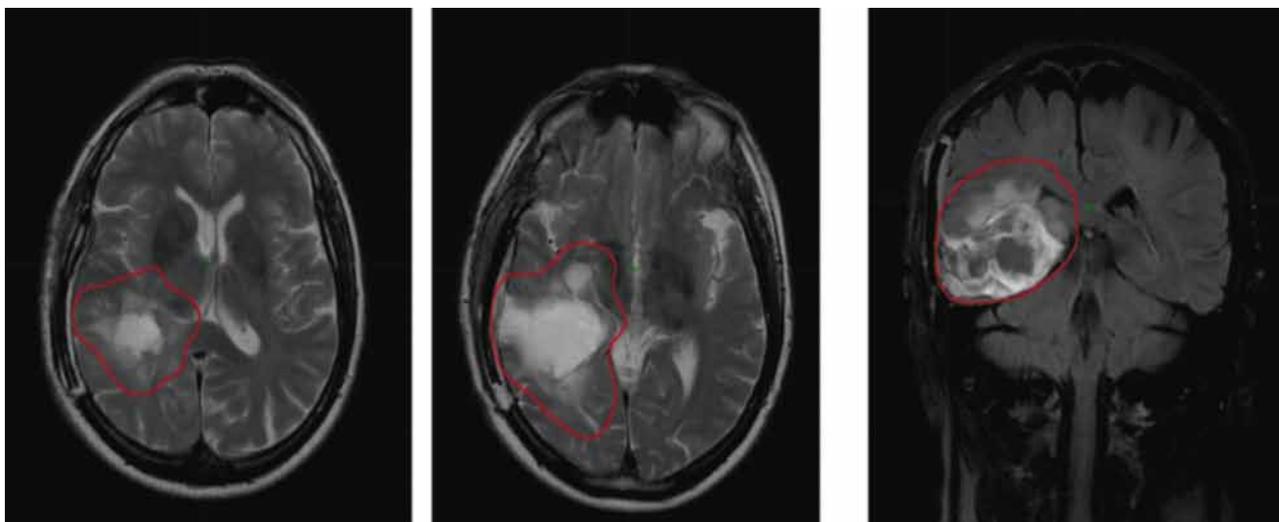


Рис. 1. Красным цветом обозначен GTV1 = изменения в T2/FLAIR + послеоперационная полость, CTV1 = GTV1 +0.5 см, не пересекая естественные барьеры для роста опухоли СОД 46Гр

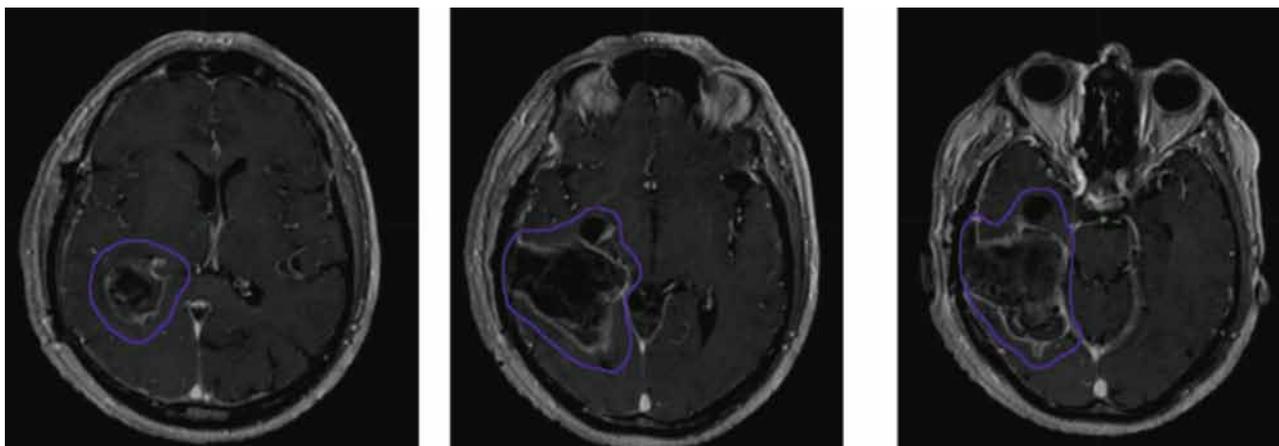


Рис. 2. Фиолетовым цветом обозначен GTV2 = зона контрастирования в T1 + послеоперационная полость, CTV2 = GTV2 + 0.5 см, не пересекая естественные барьеры для роста опухоли, СОД — 14 Гр



Рис. 3. Процедура онкотермии у пациентки с опухолью лобно-височной области головного мозга

Изменения на МРТ в режиме T1 до и после контрастирования использовали для определения полости резекции опухоли и любой остаточной опухоли и обозначались как “бустерная” GTV60. Затем создавался клинический целевой объем, применяя изотропный отступ (чаще всего 0,5 см) к “бусту” GTV60 и, анатомически ограничив его таким же образом, как и CTV46, получали CTV60.

Дистанционная радиотерапия проводилась в режиме стандартного фракционирования с РОД 2 Гр, первоначально до СОД 46 Гр (на объем CTV 46), далее использовался последовательный буст на объем CTV60 (7 фракций). Все больные получали лучевое лечение на ускорителях фирмы Varian, обладающих идентичными терапевтическими характеристиками. Дистанционное облучение проводилось с использованием трёх современных технологий конформной радиотерапии (3D CRT, IMRT, VMAT). Кроме того, на фоне лучевого лечения проводилась гипертермическая электро-терапия (онкотермия), воздействующая модулированным высокочастотным, 13,56 МГц, электрическим полем низкой мощности с использованием малого электрода (система OncoTherm EHY 2000, SE0123), 2 раза в неделю до сеанса радиотерапии. При этом первый сеанс ОТ продолжался 10 минут при минимальной мощности 30 Вт, а с каждым последующим сеансом мощность постепенно повышалась на 10 Вт и время лечения на 10 минут, достигая рекомендуемых общих значений мощности 80 Вт и времени — 60 минут. Сеанс радиотерапии проводился через 30 минут после окончания сеанса ОТ и на целевую область воздействовали авто-селективно хорошо позиционированной электродной системой, исключая из поля воздействия глаза и другие критические структуры. В целом, среднее количество сеансов онкотермии на пациента составило 10 (8-12).

Сопроводительная лекарственная терапия назначалась в 85% случаев (17 пациентов) в виде приема дексаметазона (4-8 мг в сутки в/м) и омепразола (20 мг 1 раз в сутки per os). Следует подчеркнуть, что в процессе лечения ежедневно фиксировались малейшие изменения состояния пациента согласно шкале ECOG, а также по индексу Карновского. После окончания лечения всем больным через 1,5 и 3 мес. выполнялась контрольная МРТ головного мозга с контрастированием для оценки непосредственно эффекта лечения и возможного выявления признаков продолженного роста опухоли.

### Результаты

Необходимо отметить, что ни у одного пациента не наблюдалось серьезных побочных эффектов. Больные, в целом, хорошо переносили лечение. Лишь у 4 человек (20%) наблюдалось локальное покраснение кожи и у 1 (5%) возникла незначительная эритема кожных покровов 1 степени. Головная боль и тошнота возникала у 3 (15%) пациентов, что, скорее всего, было связано с проявлением основного заболевания.

Также в процессе лечения ни у одного пациента не отмечалось появление и/или усиление отека головного мозга. Не было зарегистрировано ни одного случая повреждения глаз и/или нарушений зрения, что, безусловно беспокоило пациентов перед началом проведения ОТ. Также ни у кого не ухудшилось качество жизни, даже касаясь субъективных ощущений больных. Касаясь проведения контрольных МРТ головного



Рис. 4. Локальное покраснение кожи у пациентки в зоне приложения датчика при проведении онкотермии

мозга, через 1,5 и 3 месяца после окончания лечения следует отметить, что данных за развитие продолженного роста опухоли и постлучевых осложнений получено не было.

### Обсуждение

Проведение дистанционной радиотерапии при первичных глиомах головного Grade III-IV с последовательным сокращением объема облучаемых тканей с целью уменьшения постлучевых реакций и возможных осложнений и, как следствие, снижения риска развития нейрокогнитивных проблем у пациентов всегда вызывает опасения относительно возникновения краевых рецидивов опухоли, однако ряд авторов из других развитых стран (США) в своих исследованиях также высказывают мнение об эффективности методики последовательного «буста» [17, 18]. Представленные нами результаты согласуются с результатами других исследований по онкотермии, опубликованными ранее другими группами исследователей [19, 20, 21, 22, 23].

### Выводы

Полученные нами первые предварительные результаты клинического применения позволяют констатировать безопасность онкотермического лечения, в частности пациентов с первичными высокозлокачественными глиомами головного мозга (не было зарегистрировано ни одного

случая ухудшения состояния больных на фоне проводимого лечения, повреждения глаз, нарастания отека головного мозга). Кроме того, необходимо подчеркнуть, что данный метод довольно удобен и прост в общемедицинском специализированном применении. Таким образом, проведение адьювантной химиолучевой терапии с применением последовательного буста в сочетании с онкотермией может способствовать, в какой-то мере, повышению эффективности специального лечения данной категории нейроонкологических больных.

*Конфликт интересов*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Гипертермическая электротерапия (онкотермия) при комбинированном и комплексном лечении глиом высокой степени злокачественности. Солодкий В.А., Паньшин Г.А., Измайлов Т.Р. Патент на изобретение RU 2692985 C2, 28.06.2019. Заявка № 2017133769 от 28.09.2017.
2. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (Заболеваемость и смертность). Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва, 2019: 14.
3. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Статистика рака, 2014. CA Cancer J Clin. 2014; 64 (1): 9-29.
4. Солодкий В.А., Паньшин Г.А., Харченко Н.В., Цаллагова З.С., Милюков С.М., Измайлов Т.Р. Оценка влияния различных параметров радиотерапии на результаты лечения инфильтративных глиом головного мозга низкой степени злокачественности WHO Grade II. Сибирский онкологический журнал. 2017;16(4):11-18.
5. Medical Research Council Brain Tumor Working Party: Randomized Trial of Procarbazine, Lomustine, and Vincristine in the Adjuvant treatment of High-grade Astrocytoma: A Medical Research Council Trial. J. Clin. Oncol. 2001;19:509-518.
6. Brandes A.A., Bartolotti M., Franceschi E. Second surgery for recurrent glioblastoma: advantages and pitfalls., Expert Rev Anticancer Ther. 2013 May; 13(5):583-7.
7. Солодкий В.А., Паньшин Г.А., Измайлов Т.Р. Радиотерапевтическое лечение первичных злокачественных опухолей головного мозга. LAMBERT Academic Publishing. 2018: 21.
8. Kurzen H., Schmitt S., Naher H. et al. Inhibition of angiogenesis by non-toxic doses of temozolomide. Anticancer Drugs. 2003;14(7):515-22.
9. Siminia P., van der Zee J., Wondergem J., Haveman J. Effect of hyperthermia on the central nervous system: review. Int. J. Hyperthermia. 1994;10:1-30.
10. Haveman J., Siminia P., Wondergem J. et al. Effects of hyperthermia on the central nervous system: what was learnt from animal studies? Int. J. Hyperthermia. 2005;21:473-487.
11. Sahimbas H., Groenemeyer D.H.W., Boecher E. et al. Hyperthermia treatment of advanced relapsed glioma and astrocytoma [abstract] 9th. ICHO. 2004:85.
12. Yeo S-G. Definitive radiotherapy with concurrent oncothermia for stage IIIB nonsmallcell lung cancer: A case report. Exp Ther Med. 2015; 10: 769-772. doi:10.3892/etm.2015.2567.
13. Dani A., Varkonyi A., Magyar T., Szasz A. Clinical study for advanced pancreas cancer treated by oncothermia. Forum Hyperthermie. 2008; 1:13-19.
14. Dani A., Varkonyi A., Magyar T., Szasz A. A retrospective study of 1180 cancer patients treated by oncothermia.
15. Szasz Andras, Szasz Nora, Szasz Oliver. Oncothermia: Principles and Practices, 2011.
16. Bette S., Barz M., Huber T. et al. Retrospective Analysis of Radiological Recurrence Patterns in Glioblastoma, Their Prognostic Value And Association to Postoperative Infarct Volume. Sci Rep. 2018; 8:4561.
17. Mark W McDonald, Hui-Kuo G Shu, Walter J Curran Jr et al. Pattern of failure after limited margin radiotherapy and temozolomide for glioblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Jan 1;79(1):130-6.
18. Minniti L.G., Amalio D., Amichetti M. Patterns of failure and comparison of different target volume delineations in patients with glioblastoma treated with conformal radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide. Radiother Oncol. 2010 Dec; 97(3):377-81.
19. Sahinbas H., Baier J., Gronemeyer D.W.H. et al. Retrospective clinical study of adjuvant electro-hyperthermia treatment of advanced brain-gliomas. Deutsche Zeitschrift für Onkologie. 2007; 39; 154-160.
20. Szasz A. Brain glioma results by oncothermia, a review Expanding the Frontiers of Thermal Biology, Medicine and Physics Annual Meeting of Society of Thermal Medicine, Tucson, USA. 2009.
21. Szasz A., Sahinbas H., Dani A. Electro- hyperthermia for anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme. ICACT, Paris. 2004.
22. I Российская научно-практическая конференция с международным участием «Онкотермия как универсальный модификатор в онкологии». Москва, 2012.
23. Sh You, Kim S. Feasibility of modulated electro-hyperthermia in preoperative treatment for locally advanced rectal cancer: early phase 2 clinical results.

Поступила в редакцию 12.10.2020 г.

*V.A. Solodkiy, G.A. Panshin, T.R. Izmailov,  
T.A. Shevchenko*

**The first experience of application  
of remote radiotherapy in combination with  
hyperthermia and electrotherapy (oncothermia)  
in the treatment of patients with primary  
gliomas of the brain of a high degree  
of malignancy**

Russian Scientific Center of Roengenoradiology of Russia,  
Moscow

High-grade brain gliomas are characterized by a rapid clinical course and a 2-year survival rate of 8-12%. Despite the improvement of methods of surgery, radiotherapy (RT), and systemic drug therapy, it is still not possible to significantly increase the overall and relapse-free survival in patients with this neuro-oncological pathology, and the combination of RT and CT with hyperthermic electrotherapy (oncothermy) (OT) looks like a promising method that helps to increase the effectiveness of special treatment.

At the same time, oncothermia does not cause brain edema and does not worsen the quality of life of neuro-oncological patients. At the same time, a possible alternative to further progress in improving the results of treatment of primary brain gliomas (WHO Grade III-IV) is not only to optimize the radiotherapy program, but also to combine standard methods of radical treatment with hyperthermic electrotherapy.

This article presents preliminary immediate results of treatment of 20 patients who received special treatment in the RSCRR with an assessment of the toxicity and safety of its implementation and with an assessment of the likely resumption of continued tumor growth 1.5 and 3 months after the end of treatment. In General, the data obtained indicate the safety of the developed method of special treatment of this category of neuro-oncological patients, which confirms the results obtained in 28.09.2019 patent for an invention. However, for final conclusions, further clinical studies are required on a larger group of patients with longer follow-up periods, followed by a thorough analysis of the results.

**Key words:** radiotherapy, glioblastoma, oncothermia, high grade gliomas, electro-hyperthermia

*Е.В. Левченко<sup>1,3</sup>, Е.Н. Слугин<sup>1</sup>, О.О. Лопушанская<sup>1</sup>, Н.Е. Левченко<sup>1</sup>,  
Ф.В. Моисеенко<sup>2,3</sup>, Е.Н. Имянитов<sup>1,3</sup>, Н.В. Хандогин<sup>1</sup>*

## **Клинический случай использования хирургического подхода с сосудистой реконструкцией после объективного ответа на неоадьювантную терапию ингибитором тирозинкиназы EGFR**

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

<sup>2</sup>ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург,

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

**Применение ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) в неоадьювантном режиме и использование реконструктивных методов в хирургической практике может расширить показания для использования хирургических методик в лечении пациентов с местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), содержащим мутации EGFR.**

**Ключевые слова:** рак легкого, ИТК EGFR, EGFR мутация, хирургическое лечение, таргетная терапия

ты не способны уничтожить микрометастазы даже при выраженном клиническом ответе [1]. Также известно, что применение локальных методов лечения после назначения ИТК улучшает клинический ответ [2, 5] и показатели безрецидивной выживаемости [3]. Кроме того, частичный регресс, который может развиваться при приеме EGFR-ингибиторов, позволяет рассчитывать на выполнение щадящего по объему оперативного вмешательства за счет применения реконструктивных методик [4].

### **Введение**

Рак легкого остается одним из самых распространенных злокачественных заболеваний в мире. Быстрый локальный рост, склонность к раннему метастазированию, расположение рядом с крупными сосудами — факторы, не позволяющие широко применять хирургический метод в лечении данного заболевания. Активное внедрение в клиническую практику молекулярно-генетического тестирования пациентов, позволяет на ранних этапах лечения выявлять активирующие мутации, которые открывают возможность применения более целенаправленного и точного вида лечения. Одной из наиболее изученных подобных мутаций является мутация рецептора эпидермального фактора роста EGFR. Назначение ИТК пациентам с мутациями EGFR, которым не показано использование хирургического метода из-за местного распространения опухолевого процесса и/или наличия отдаленного метастазирования в настоящее время является стандартным подходом. Исследование Hishida et al., опубликованное в 2010 г., выявило, что применение только ИТК EGFR не обеспечивает полного излечения, поскольку воздействие EGFR-ингибиторов является не цитотоксическим, а цитостатическим, и данные препара-

### **Клиническое наблюдение**

Пациент К., 42 лет, европеец, без наследственного онкологического анамнеза. Курение — 20 пачко/лет, в течение 4,5 лет уже не курит. Считает себя больным с 2017 г., когда обнаружил увеличенный левый надключичный лимфатический узел. При компьютерной томографии органов грудной полости в феврале 2017 г. выявлено незначительное увеличение медиастинальных лимфатических узлов. После динамического наблюдения при контрольном исследовании в марте 2018 г. отмечена отрицательная динамика в виде увеличения размеров всех групп лимфатических узлов средостения. 03.04.2018 — выполнена VATS слева, биопсия лимфатических узлов средостения, при патогистологическом исследовании которых обнаружена низкодифференцированная аденокарцинома легкого. В НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова обратился в апреле 2018 г.

По данным КТ органов грудной и брюшной полостей с внутривенным контрастированием от 05.2018 определялся опухолевый конгломерат, состоящий из первичной опухоли в S3 левого лёгкого и измененных лимфоузлов средостения (парааортальной, аортопульмонального окна, левой трахеобронхиальной групп), размером 82x48 мм (рис. 1).



Рис. 1. КТ органов грудной полости, аксиальный срез, артериальная фаза, 05.2018 г.

Образование широко прилежало к дуге аорты на протяжении 57 мм, левая лёгочная артерия определялась в толще образования с ее инвазией на протяжении 22 мм. Также были отмечены измененные лимфатические узлы: левые бронхоплевральные — 24x23 мм и паравазальные — 22x20 мм. Установлен диагноз — центральный рак верхней доли левого легкого, сT4N3Mx. Выявлена мутация EGFR (ex19del). На момент исследования пациент представлялся как неопе-

рабельный и, учитывая наличие «драйверной» мутации EGFR в 19 экзоне, пациенту рекомендован прием ИТК EGFR (Гефитиниб). При МРТ головного мозга от 06.2018 — данных за метастазирование не выявлено. При контрольной КТ органов грудной полости от 08.18 отмечен частичный регресс с уменьшением первичной опухоли и всех групп лимфатических узлов. По данным повторного КТ контроля от 11.18 года выявлена стабилизация опухолевого процесса (рис. 2).



Рис. 2. КТ органов грудной полости от 11.2018 г., аксиальный срез, артериальная фаза. Отмечается частичный регресс первичной опухоли и лимфатических узлов средостения в сравнении с данными КТ органов грудной полости от 05.2018 г. и стабилизация в сравнении с данными КТ органов грудной полости от 06.2018 г.

На фоне приема ИТК EGFR по данным лабораторных исследований от 12/2018 у пациента развилась токсическая гипертрансаминаземия СТСАЕ 2 и кожная токсичность 2 степени. Прием Гефитиниба временно прекращен и назначен прием гепатопротекторов (Гептрал 400 мг 2 раза в сутки). Токсическая гипертрансаминаземия потребовала длительного приема гепатопротекторов, наблюдения врача-инфекциониста.

Для оценки опухолевого процесса 02/19 выполнена ПЭТ КТ в режиме «все тело» с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой, по данным которой очагов гиперфиксации радиофармпрепарата не выявлено. С учетом гепато- и выраженной кожной и гепатотоксичности таргетной терапии, локального контроля и отсутствия отдаленного метастазирования принято решение о выполнении оперативного вмешательства. После госпитализации в хирургическое торакальное отделение НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова 25.03.19 пациенту выполнена ангиопластическая верхняя лобэктомия слева с системной билатеральной лимфодиссекцией. Произведена боковая торакотомия через 4 межреберье, пересечена лёгочная связка, удалены лимфатические узлы №9, №8 и №11 нижней доли. Выделение корня легкого выполнено со значительными техническими трудностями, обусловленными выраженным рубцовым процессом. После резекции перикарда и пересечения артериального протока, визуализации и сохранения левого возвратного нерва лимфатические узлы №10L, №4L, №5, №6 выделены в моноблоке с препаратом. Верхняя лёгочная вена обработана аппаратнолигатурным способом. На резиновую держалку взята левая легочная артерия. В междолевой борозде визуализированы сегментарные артерии А5, А4, А2. После аппаратного пересечения легочной паренхимы между SII и SIV, обработки верхнедолевого бронха при помощи аппарат УО-40 установлено, что резидуальные массы и рубцовый процесс вовлекают устья А1 и А3 с переходом на ствол легочной артерии (ЛЛА). С учетом распространения инфильтрата на левую легочную артерию после системного введения 2000 Ед гепарина выполнена циркулярная резекция последней на протяжении 1,5 см. Сосудистый артериальный анастомоз сформирован непрерывным обвивным швом Prolene 6/0. Удалены лимфатические узлы №7 и частично №10R. Выделенный во время торакотомии межреберный мышечный лоскут фиксирован к культе левого верхнедолевого бронха непрерывным швом Vicryl 3/0.

В хирургическое отделение из ОРИТ пациент переведен на 1 сутки после операции. Дренаж удален на 3 сутки. Выписан на амбулаторное лечение на 5 сутки послеоперационного пери-

ода. По данным гистологического исследования послеоперационного материала — в тотально исследованном препарате опухолевые клетки не обнаружены.

Сразу после выписки пациент возобновил прием Гефитиниба. По данным контрольного обследования от 12/2019 и 05/2020 в объеме КТ органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием — данных за прогрессирование опухолевого процесса не выявлено. С 05/2020, учитывая сохраняющуюся кожную токсичность 2 степени, пациент прекратил прием ИТК EGFR. С учетом контрольных обследований от 07/2020 и от 10/2020 данных за прогрессирование не получено. Продолжается динамическое наблюдение пациента.

### Обсуждение

Таргетная терапия ИТК EGFR в настоящее время является неотъемлемой частью самостоятельного и комплексного лечения НМРЛ с наличием мутации EGFR, которая эффективна более чем в 70% случаев [6]. В течение последних 8 лет опубликовано достаточное число клинических наблюдений успешного использования схемы «таргетная терапия плюс операция» у пациентов с III-IV стадией мутированного НМРЛ [2, 4, 8-13].

Ряд исследований, оценивающих применение ИТК EGFR в качестве предоперационного лечения, указывают на хорошие отдаленные результаты при низких показателях токсичности [12, 13]. Несмотря на отсутствие убедительных систематизированных данных об эффективности и целесообразности неоадьювантной таргетной терапии, публикации отдельных клинических случаев с хорошими результатами данного подхода у пациентов с поздними стадиями EGFR-мутированного НМРЛ свидетельствуют о том, что вопрос о показаниях к хирургическому лечению данной категории больных находится в процессе уточнения.

Особенностью данной публикации является влияние на формирование показаний к оперативному вмешательству выраженной гипертрансаминаземии и необходимость в длительной приостановке терапии ИТК EGFR. Другим аспектом, отличающим данное наблюдение, является использование сосудистой реконструкции для выполнения органосохранной операции.

### Заключение

У пациентов с местнораспространенным НМРЛ, получающих ИТ EGFR, вопрос показаний к оперативному вмешательству следует считать открытым к обсуждению и уточнению.

*Конфликт интересов*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*Финансирование*

*Данная работа поддержана Российским научным фондом (грант 17-75-30027).*

*E.V. Levchenko<sup>1,3</sup>, E.N. Slugin<sup>1</sup>, O.O. Lopushanskaya<sup>1</sup>,  
N.E. Levchenko<sup>1</sup>, F.V. Moiseenko<sup>2,3</sup>, E.N. Imyanitov<sup>1,3</sup>,  
N.V. Khandogin<sup>1</sup>*

**Surgical approach with vascular reconstruction after an objective response to neoadjuvant therapy with an EGFR tyrosine kinase inhibitor: clinical case**

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology,

<sup>2</sup>Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Special Types of Medical Care (oncology-oriented),

<sup>3</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg

Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in the neoadjuvant mode and reconstructive techniques in surgical practice may expand the indications for the surgery in the treatment of patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) containing EGFR mutations.

Key words: lung cancer, EGFR TKI, EGFR mutation, surgical treatment, targeted therapy

ЛИТЕРАТУРА

- Hishida T., Yoshida J., Aokage K. et al. Long-term outcome of surgical resection for residual or regrown advanced non-small cell lung carcinomas following EGFR-TKI treatment: report of four cases. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;7:429–33.
- Levchenko E. et al. Down-Staging of EGFR Mutation-Positive Advanced Lung Carcinoma with Gefitinib Followed by Surgical Intervention: Follow-Up of Two Cases. *Onkologie* 2009;32:674–677.
- Gomez D.R., Blumenschein G.R. Jr, Lee J.J. et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung. *J Clin Oncol.* 2018;36:2572–80.
- Sakanoue I. et al. Sleeve lobectomy for lung adenocarcinoma treated with neoadjuvant afatinib. *J Thorac Dis.* 2018 Mar;10(3):E170-E174.
- Kappers I., Klomp H.M., Burgers J.A. et al. Neoadjuvant (induction) erlotinib response in stageIIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:4205–7.
- Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S. et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009; 361:947-957.
- Hishida T., Nagai K., Mitsudomi T. et al. Japan clinical oncology group. Salvage surgery for advanced non-small cell lung cancer after response to gefitinib. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140:e69–71.
- Takamochi K., Suzuki K., Sugimura H. et al. Surgical resection after gefitinib treatment in patients with lung adenocarcinoma harboring epidermal growth factor receptor gene mutation. *Lung Cancer.* 2007;58:149–55.
- Shen H., Zhong X., Ge X.Q. et al. Surgical resection of lung adenocarcinoma without EGFR mutation after neoadjuvant gefitinib treatment. *Clin Respir J.* 2010;4:192–3.
- Hashimoto K., Horinouchi H., Ohtsuka T. et al. Salvage surgery for a super-responder by gefitinib therapy for advanced lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;60:851–4.
- Marech I., Vacca A., Gnoni A. et al. Surgical resection of locally advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutated lung adenocarcinoma after gefitinib and review of the literature. *Tumori.* 2013;99:e241–4.
- Lara-Guerra et al. Phase II study of preoperative gefitinib in clinical stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 20;27(36):6229-36.
- Schaake et al. Tumor response and toxicity of neoadjuvant erlotinib in patients with early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2012 Aug 1;30(22):2731-8.

Поступила в редакцию 10.02.2021 г.

*В.П. Молодцова, А.А. Ильин, Н.В. Казаков, А.П. Литвинов, А.Л. Акопов*

## **Рецидивирующий респираторный папилломатоз с трансформацией в рак легкого и трахеи**

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург

**Рецидивирующий респираторный папилломатоз (РРП) дыхательных путей — редкое заболевание с непредсказуемым течением. Этиология процесса связана с инфицированием вирусом папилломы человека (ВПЧ). Случаи злокачественной трансформации папиллом крайне редки.**

Представлены два клинических наблюдения трансформации папиллом в рак. В первом наблюдении у пациента 22 лет с длительным анамнезом РРП, поражением нижних дыхательных путей и легких, развился плоскоклеточный рак легкого. Во втором наблюдении имело место развитие плоскоклеточного рака из папилломы трахеи у больного 35 лет. Проводимое агрессивное локальное эндобронхиальное лечение носило симптоматический характер, прогноз заболевания остается пессимистичным в связи с отсутствием этиопатогенетической терапии РРП. Тщательное наблюдение за больными, включая ВПЧ-типирование, является обязательным, так как инфицирование агрессивными штаммами ВПЧ приводит к быстрой пролиферации папиллом и злокачественной трансформации.

**Ключевые слова:** рецидивирующий респираторный папилломатоз; вирус папилломы человека; малигнизация; эндобронхиальное лечение

### **Введение**

Рецидивирующий респираторный папилломатоз (РРП) дыхательных путей — редкое заболевание с непредсказуемым течением. Этиология процесса связана с инфицированием вирусом папилломы человека (ВПЧ) [1], в подавляющем большинстве клинических наблюдений поражается гортань; распространение процесса на трахею и главные бронхи наблюдаются в 2-29% наблюдений, а поражение паренхимы легкого — в 1-7% случаев [2]. Чаще всего при данной патологии выявляются ВПЧ 6 и 11 типов [3], реже обнаруживаются 16 и 18 типы ВПЧ, которые определяют риск злокачественной трансфор-

мации папиллом [4, 5, 6]. Ювенильные формы РРП в высокой степени склонны к рецидивированию и агрессивному течению [7], а РРП взрослых реже распространяется на нижние отделы респираторной системы и реже рецидивируют [8]. Крайне редки случаи злокачественной трансформации папиллом, поражающих нижние дыхательные пути.

*Клиническое наблюдение №1. Пациентка Ш., 1996 года рождения; диагноз: ювенильный (с 2-х летнего возраста) рецидивирующий папилломатоз гортани, трахеи. Трахеоканюляр. Перенесла более 100 внутрисветовых операций на гортани. В 4 года установлена трахеостома, в 17 лет — Т-образный стент трахеи. С 17 лет при КТ органов грудной полости в легких выявляются множественные очаги, сухие и жидкостные полости размером до 0,5 см. Через год при трахеобронхоскопии — дистальный и проксимальный концы Т-образной трубки прикрыты на 1/2-2/3 диаметра папилломатозными разрастаниями, исходящими из передней и боковых стенок трахеи. Выполнена эндоскопическая аргоноплазменная коагуляция (АПК) папиллом трахеи, фотодинамическая терапия. Произведена браш-биопсия из субсубсегментарных бронхов, ведущих к одной из полостей в легком. Методом ПЦР установлено наличие ВПЧ типов 6,11,18,39,45,59. В последующем, регулярно проводилось эндоскопическое удаление папиллом, консервативное лечение (глюкокортикоиды).*

В сентябре 2018 г. появились жалобы на общую слабость, онемение правой верхней конечности, боль в правой половине грудной клетки, кашель с выделением слизисто-гноющей мокроты, одышку. Состояние средней тяжести, астенизирована, увеличены надключичные лимфоузлы слева. КТ органов грудной полости — двухсторонние нодулярно-полостные изменения (проявления легочного папилломатоза), новообразование верхней доли правого легкого с инвазией в средостение (рис. 1). При бронхоскопии — на стенках трахеи стелющиеся папилломы, обтурация устья В1 правого легкого папилломатозными разрастаниями (рис. 2), в которых при

гистологическом исследовании выявлен высококодифференцированный плоскоклеточный рак, развившийся в плоскоклеточной папилломе стенки бронха (рис. 3).

Несмотря на проведение противоопухолевой химиотерапии, пациентка скончалась через 11 мес.

*Клиническое наблюдение №2. Пациент З., 35 лет, экстренно госпитализирован в сентябре 2019 г. с жалобами на стридорозное дыхание, кровохаркание. Со слов больного в 1,5 летнем возрасте лечился по поводу папилломатоза трахеи. Далее жалоб не предъявлял, к врачам не обращался.*

При гибкой бронхоскопии: гортань без патологических изменений, дистальнее 2,5 см от

голосовых складок несколько плотных мелкобугристых легко кровоточащих образований на широком основании, протяженностью 5–6 см (рис. 4 а). Просвет трахеи на этом уровне имеет щелевидную форму. На уровне бифуркации трахеи два дополнительных образования, перекрывающих просвет трахеи на 2/3 диаметра (рис. 4 б). Заключение: множественные папилломы трахеи, декомпенсированный стеноз верхней трети трахеи, стеноз нижней трети.

Биопсия из новообразования верхней трети трахеи, гистологическое заключение: умеренно дифференцированный плоскоклеточный рак, развившийся на фоне папилломатоза слизистой трахеи. В ткани опухоли слабо выраженная экспрессия антигенов HVP 6,11,16,18 типов.

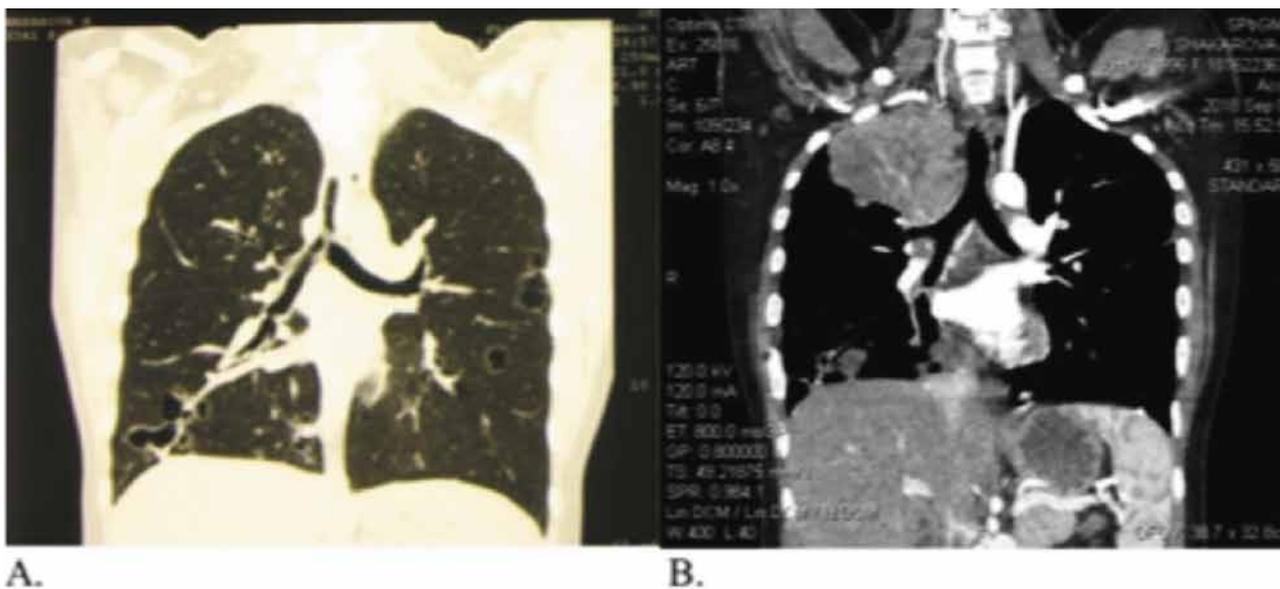


Рис. 1. КТ картина двусторонних нодулярно-полостных изменений в легких (проявления легочного папилломатоза), новообразования верхней доли правого легкого с инвазией в средостение



Рис. 2. Обтурация устья V1 правого легкого папилломатозными разрастаниями

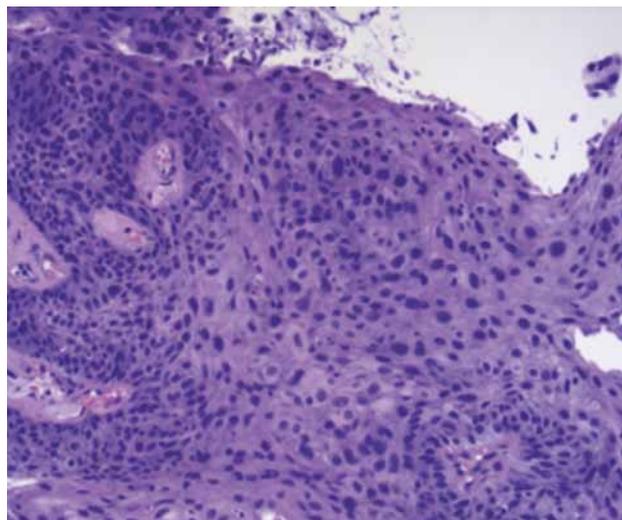


Рис. 3. Высокодифференцированный ороговевающий плоскоклеточный рак, развившийся в плоскоклеточной папилломе стенки бронха (гематоксилин-эозин, x 200)

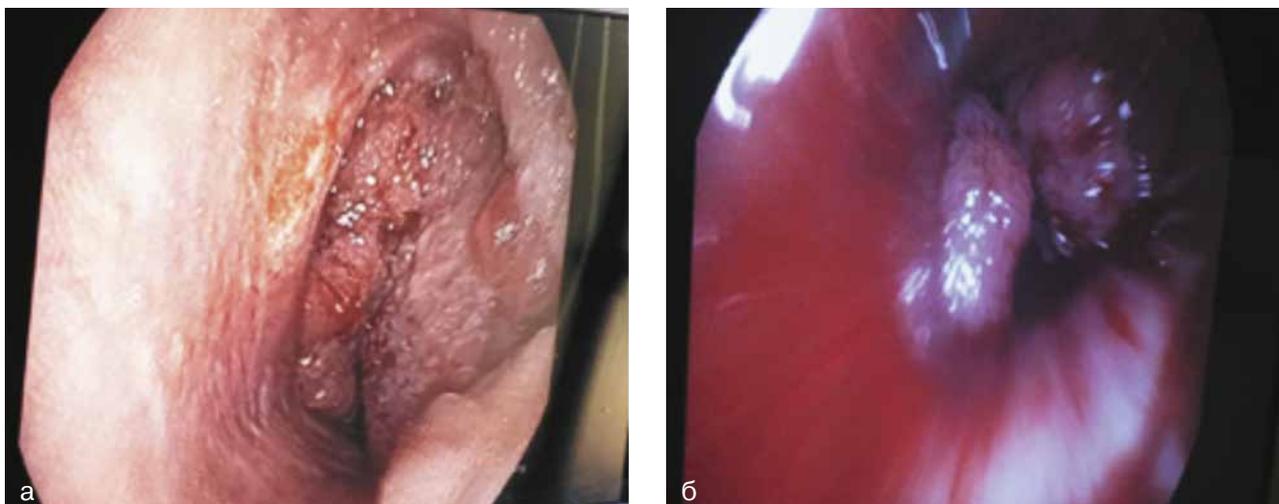


Рис. 4. Эндоскопическая картина верхней (а) и нижней (б) трети трахеи



Рис. 5. Новообразования верхней и нижней трети трахеи

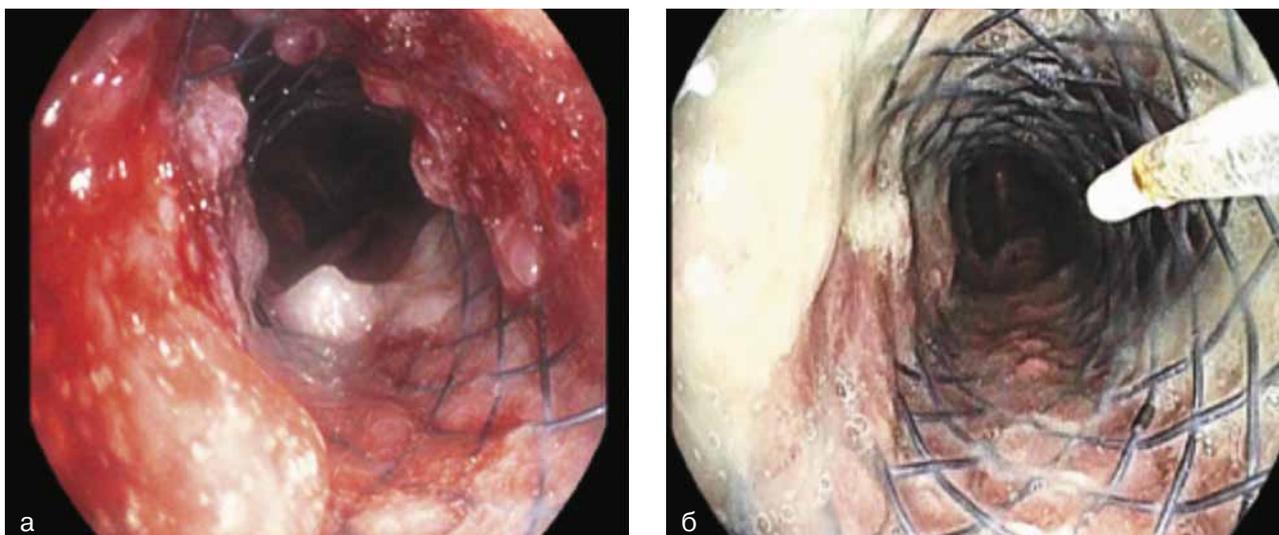


Рис. 6. Эндоскопическая картина до (а) и после (б) лучевой терапии

При КТ на всем протяжении шейного и грудного отделов трахеи, крупных бронхов отмечается неравномерное утолщение стенок трахеобронхиального дерева; на 3,5 см ниже голосовых складок внутрипросветное новообразование протяженностью 5 см с распространением патологических масс за пределы стенки трахеи и инфильтрацией окружающей жировой клетчатки. Аналогичное по своим характеристикам, но меньших размеров, новообразование выявляется над кариной (рис. 5). В легких — единичные двусторонние кисты как проявление папилломатозного поражения.

Произведена эндоскопическая АПК и электрохирургическое удаление новообразований трахеи, эндотрахеальная фотодинамическая терапия, после чего просвет нижней трети трахеи свободен, обозрима устья обоих главных бронхов. Состояние больного значительно улучшилось, кровохарканье прекратилось.

К сожалению, вследствие быстрого роста новообразований через 2 мес. потребовалось стентирование зоны стеноза трахеи линейным металлокаркасным стентом (ES-BR-0-12-40 “Endo-Stars”). Начато проведение противоопухолевой химиотерапии (эндоксан), без эффекта. Еще через 2 мес. проксимальный конец стента практически полностью obturирован «подрастающими» малигнизированными папилломными разрастаниями. Выполнена АПК новообразований трахеи. Больной направлен на дистанционную лучевую терапию, облучение на ЛУЭ Varian Unique в два этапа. 1 этап: ДЛТ на опухоль (пораженного органа) и регионарные коллекторы шеи с двух сторон, РОД=2,0 Гр, СОД=46,0 Гр. 2 этап: ДЛТ локально на опухоль, РОД=2,0 Гр, СОД=20,0 Гр, всего за курс СОД=54,0 Гр.

После лучевой терапии при бронхоскопии отмечается освобождение стента от патологических опухолевых разрастаний (рис. 6). При КТ — существенное уменьшение паратрахеальных патологических масс на уровне трахеи, единичные двусторонние кисты легких (в рамках легочных проявлений папилломатоза). Через 6 мес. после завершения лучевой терапии состояние больного стабильное, продолжается эндоскопическое и КТ наблюдение.

### Обсуждение

Распространение РРП в нижние дыхательные пути может быть связано с несколькими факторами: 1. высокая пролиферативная активность вирусной инфекции; 2. частые хирургические вмешательства, в том числе трахеостомия; 3. длительность и агрессивность заболевания. Злокачественная трансформация РРП, при этом описывается крайне редко [2, 6, 9], а средний

интервал между первичной диагностикой РРП и развитием рака составляет от 4 до 45 лет [2].

У обоих пациентов выявлены типы ВПЧ высокого онкогенного риска [8, 9]. В первом случае злокачественная трансформация в легком диагностирована у пациентки в 22 года с длительностью РРП около 20 лет и через 5 лет после вовлечения легочной паренхимы. Во втором случае, у мужчины 35 лет с отсутствием отчетливого анамнеза и лечения, вероятно, наблюдалась длительная спонтанная ремиссия РРП с последующим агрессивным проявлением вирусной инфекции и малигнизацией папиллом в трахее при отсутствии патологических изменений в гортани.

КТ и виртуальная бронхоскопия используются при тяжелых формах РРП для оценки скорости распространения процесса, что может уменьшить риск распространения вируса в нижние дыхательные пути по сравнению с традиционной бронхоскопией. Однако только инвазивные методы дают возможность получить материал для гистологического исследования и типирования ВПЧ и проводить лечебные вмешательства [10, 11, 12]. К сожалению, ни один из лечебных подходов не обеспечивает этиопатогенетического лечения заболевания [13]. В последние годы разрабатываются и исследуются новые противовирусные, иммунологические агенты, а также вакцины HVP, но существенного улучшения результатов пока не достигнуто [14]. При малигнизации папиллом химио- и лучевая терапия могут применяться с целью замедления прогрессирования заболевания, прогноз при этом остается пессимистичным [15, 16].

Таким образом, РРП является относительно редким заболеванием, которое может угрожать жизни из-за нарушения проходимости дыхательных путей. Вовлечение в процесс нижних дыхательных путей свидетельствует о плохом прогнозе. Клиницисты должны предполагать вероятность малигнизации у больных РРП. Тщательное наблюдение за больными, включая ВПЧ-типирование, является обязательным, так как инфицирование агрессивными штаммами ВПЧ приводит к быстрой пролиферации папиллом и злокачественной трансформации.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Reeves W.C., Ruparel S.S., Swanson K.I. et al. National registry for juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2003;129(9):976-982.

2. Gelinas J.F., Manoukian J., Cote A. Lung involvement in juvenile onset recurrent respiratory papulomatosis: a systematic review of the literature. *Jnt J Pediatr Otorinolaringol.* 2008;72(4):433-452.
3. Lee D.W., Anderson M.E., Wu S., Lee J.H. Development of an adenoviral vaccine against E6 and E7 oncoproteins to prevent growth of human papillomavirus — positive cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;134(12):1316-1323.
4. Lee J.H., Smith R.J. Recurrent respiratory papulomatosis. Pathogenesis to treatment. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;13:354-359.
5. Shibuya H., Kutomi T., Kujime K. et al. An adult case of multiple squamous papillomas of the trachea associated with human papilloma virus type 6. *Inter. Med.* 2008;47:1535-1538.
6. Katsenos S., Beeker H.D. Recurrent respiratory papillomatosis: A rare chronic disease, difficult to treat, with potential to lung cancer transformation: Apropos of two cases and a brief literature review. *Case Rep Oncol.* 2011;4:162-171.
7. Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Стрыгина Ю.В. и др. Рецидивирующий респираторный папилломатоз: современное состояние проблемы. *Вестник оториноларингологии.* 2009;4:66-71 [Soldatskiy Yu., Onufrieva E., Strigina E. et al. Recurrent respiratory papillomatosis: current state. *Vestnik otorinolaringologii.* 2009;4:66-71 (In Russ.)].
8. Molodtsova V., Ryabova M., Dvorakovskaya I. et al. Recurrent respiratory papillomatosis with lung involvement. *Respir Med Case Rep.* 2018;25:323-326.
9. Shiau E.L., Li M.F. Hsu J.H., Wu M.T. Recurrent respiratory papillomatosis with lung involvement and malignant transformation. *Thorax.* 2014;69 (3):302-303.
10. Молодцова В.П., Акопов А.Л., Двораковская И.В. и др. Современные бронхологические методы диагностики и лечения рецидивирующего папилломатоза трахеи, бронхов и легких взрослых. *Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae.* 2018;24(3):42-57 [Molodtsova V.P., Akopov A.L., Dvorakovskaya I.V. et al. Modern bronchological methods for the diagnosis and treatment of recurrent papillomatosis of the trachea, bronchi and lungs of adults. *Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae.* 2018;24(3):42-57 (In Russ.)].
11. Dutau H., Duman J-Fr. Airway stenting revisited: 30 Years, the age of reason? *J Bronchol Interv Pulm.* 2017;24:257-259.
12. Glisinski K., Kurman J. S., Spandoffer A. et al. Photodynamic therapy for the treatment of tracheobronchial papillomatosis: a multicenter experience. *Photodiagnosis and Photodynamic therapy.* 2020:101711.
13. Goon P., Sonnex C., Jani P et al. Recurrent respiratory papillomatosis: an overview of current thinking and treatment. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2008;265(2):147-151.
14. Carifi M., Napolitano D., Morandi M., Dall'Olio D. Recurrent respiratory papillomatosis: current and future perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:731-738.
15. Harris K., Chalhoub M. Tracheal papillomatosis: what do we know so far? *Chronic Resp Dis.* 2011;8(4):233-235.
16. Onyirioha K.M., Segnaias A. A 16-years-old a rare respiratory papillomatosis complication. *Pediatric Annuals.* 2016;43/3:e78-e80.

*V.P. Molodtsova, A.A. Ilyin, N.V. Kazakov,  
A.P. Litvinov, A.L. Akopov*

### **Recurrent respiratory papillomatosis with malignant transformation**

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,  
St. Petersburg

Recurrent respiratory papillomatosis (RRP) is a rare disease with an unpredictable course. The etiology is associated with the human papillomavirus (HPV). Malignant transformation of papillomas is extremely rare.

Two clinical cases of RRP malignization are presented. In the first case, 22-year-old woman with a long history of RRP and the lower respiratory tract lesions, squamous cell lung cancer developed. Second case — development of squamous cell carcinoma from the tracheal papilloma in a 35-year-old patient. Aggressive local endobronchial treatment was carried out; however, the prognosis remains pessimistic due to the absence of etiopathogenetic therapy for RRP. Careful monitoring including HPV typing is mandatory, since infection with aggressive HPV strains leads to rapid proliferation of papillomas and malignant transformation.

**Key words:** recurrent respiratory papillomatosis; human papillomavirus; malignancy; endobronchial treatment

*А.К. Голубцов, А.С. Аладин*

## **Хирургическое лечение пациента с папиллярным раком, аденомой щитовидной железы и гигантской дермоидной кистой шеи**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский Областной Онкологический Диспансер», Московская область, г.о. Балашиха

В мировой статистике злокачественных новообразований опухоли головы и шеи занимают 6 место. Каждый год диагностируется более 500 тысяч новых случаев и более 300 тысяч пациентов умирает от опухолей головы и шеи [1, 2]. В России опухоли головы и шеи, не превалируя в структуре общей заболеваемости злокачественными новообразованиями, доминируют в структуре смертности. Последние два десятилетия отмечается рост пациентов с опухолями головы и шеи [3].

Опухоли головы и шеи биологически гетерогенная группа злокачественных новообразований. Большая часть опухолей формируется из слизистой оболочки, поэтому плоскоклеточный рак встречается в 90% случаев [2, 4]. Из-за этого создается впечатление, что опухоли головы и шеи не отличаются большим клиническим и морфологическим разнообразием. Формирование тканей и органов головы и шеи из разных зародышевых листков, их расположение в единой анатомической зоне создают условия для возможно синхронного развития новообразований с различными морфологическими характеристиками. Такие ситуации не часты и поэтому интересны.

В статье мы представляем клинический случай лечения пациента, у которого одновременно диагностировали папиллярную карциному, аденому щитовидной железы и гигантскую дермоидную кисту шеи.

**Ключевые слова:** новообразования головы и шеи; папиллярный рак щитовидной железы; фолликулярная аденома щитовидной железы; дермоидная киста шеи

### **Введение**

Рак щитовидной железы (РЩЖ) составляет 3% от злокачественных новообразований (ЗНО) всех локализаций. Рост заболеваемости РЩЖ отмечается повсеместно, особенно в странах с развитой экономикой [5-7]. За последние 20 лет, по данным Всемирной организации здраво-

охранения, заболеваемость РЩЖ удвоилась [1]. В России за 10 лет рост «грубого» показателя заболеваемости составил 101%, «стандартизованного» — 77 6% [8].

Несмотря на многочисленные исследования еще нет полного представления о всех звеньях канцерогенеза РЩЖ. Много вопросов остается без ответа, как и те которые связаны с причинами прогрессирования РЩЖ [9-15]. Иногда карциномы щитовидной железы развиваются из эктопированной тиреоидной ткани. Еще более редкие ситуации связаны с развитием РЩЖ из эктопированной тиреоидной ткани в стенке кисты шеи (эпидермоидной или дермоидной) [16-19]. В литературе приводятся наблюдения как первичного РЩЖ в кисте шеи, так и метастазирование РЩЖ в эпидермоидные и дермоидные кисты области головы и шеи [18, 20].

Эпидермоидные кисты — это врожденные медленно растущие образования, имеющие внутреннюю тканевую выстилку. Если выстилка кисты состоит из простого сквамозного эпителия это эпидермоидная киста, если из придатков кожи — «истинная» дермоидная киста. Если стенка кисты состоит из трех зародышевых ростков имея в своем составе фрагменты мышечной, костной ткани, зубы, хрящи и т.д., то это тератоидная киста. В литературе авторы часто не учитывают такие различия и объединяют все кисты одним термином — дермоидная киста [21-27].

Эпидермоидные и дермоидные кисты могут сформироваться в любой части тела [23, 28]. Чаще в области слияния эмбриональных ростков: крестцовая область, яичники, голова и шея. Чаще такие кисты проявляются в детском и подростковом возрасте [25, 29-31].

В области головы и шеи эпидермоидные и дермоидные кисты встречаются редко, в 1,6%-7% случаев. Развиваются они в месте соединения первой и второй жаберных дуг [23, 28, 29, 32-36]. Локализуются в средней и нижней части шеи, вдоль ключично-сосцевидной мышцы, в области бифуркации сонных артерий, в области заднелатеральной части глотки ниже небных миндалин [37].



Рис. 1. Компьютерная томография пациента Б  
 А — кистозно-солидная опухоль на уровне правого грудино-ключичного сочленения;  
 В — кистозно-солидная опухоль на уровне перстневидного хряща, интимно прилежащая к правой доле щитовидной железы с ареолом из кальцитов

С индолетным и экспансивным характером роста кист связано длительное отсутствие клиники и формирование большого образования. Из-за особенностей роста кист могут формироваться синехии с оболочкой сонных артерий, внутренней яремной веной, подчелюстной слюнной железой, черепно-мозговыми нервами (подъязычный, добавочный), что сопровождается болевым синдромом, нарушением фонации, жевания, глотания [35-38]. Кисты шеи встречаются не только в педиатрической практике, но и на третьем и четвертом десятилетиях жизни, реже в более старшем и пожилом возрасте [27, 39, 40].

Злокачественная трансформация кист редкое событие, не более 5% случаев, чаще это случается в области головы и шеи, яичниках и поясничной области [28, 29, 36, 41].

Появление объемного образования в области головы и шеи у пациентов в педиатрической практике может быть связано с дебютом кисты, воспалительными или неопластическими изменениями в лимфатических узлах шеи. Если объемное образование появляется у пациента старше 40 лет, то первоочередной задачей становится исключение злокачественной опухоли (первичная опухоль или метастатическое поражение лимфатических узлов шеи) [23, 42].

В статье приводится клинический случай хирургического лечения пациента, у которого диагностирован папиллярный рак щитовидной железы, аденома щитовидной железы и гигантская дермоидная киста шеи.

### Клиническое наблюдение

Пациент Б., 69 лет, обратился в ГБУЗ МО МООД в феврале 2020 г. с жалобами на наличие объемного образования правой половины шеи. При осмотре опухолевое образование правой половины шеи начинается от основания черепа, располагаясь в области правой подчелюстной области, правой передней-боковой поверхности шеи, опускается ниже правой ключицы на переднюю грудную стенку.

Анамнез заболевания более 6 лет, когда появилась опухоль в правой подчелюстной области, не сопровождающаяся клиническими проявлениями, постепенно увеличиваясь в размерах.

При компьютерной томографии от 15.01.2020 в правой половине шеи определяется многокамерное кистозно-солидное («псевдосолидность<sup>1</sup>») образование максимальным размером до 26 см, изменяющее топографо-анатомическое расположение структур шеи. Одна из камер проникает в ретрофарингеальное пространство. В правой доле щитовидной железы визуализируется образование с нечеткими границами окаймленное кальцинатами<sup>2</sup>, интимно прилегая к кистозно-солидному образованию правой половины шеи (рис. 1).

По данным ультразвукового исследования шеи от 23.12.2019 всю правую половину занимает кистозно-солидное опухолевое образование размером 25,4x10,2x17,9 см нарушающее анатомическое расположение структур шеи. В области правой доли щитовидной железы не четко визуализируются кальцинаты.

С целью верификации опухоли правой половины шеи выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия под ультразвуковым контролем. При цитологическом исследовании в пунктате обнаружены клетки и структуры, подозрительные на папиллярную карциному щитовидной железы, и клетки, указывающие на брахиогенный характер кисты. При комплексном исследовании отдаленных метастазов не найдено.

Операция в плановом порядке 05.03.2020, наркоз эндотрахеальный. Для контроля расположения пищевода установлен носо-пищеводный зонд. Хирургический доступ — дугообразная цервикотомия в проекции правой грудино-ключично-сосцевидной мышцы, с удалением избытка кожи. После рассечения

кожи и подкожной мышцы, мобилизованы кожно-мышечные лоскуты. Выделен наружный полюс опухолевого образования, на котором распластанная и истонченная правая грудино-ключично-сосцевидная мышца. При ревизии установлено выраженное смещение внутренней яремной вены кпереди и латерально, стенка ее неразделимо спаяна со стенкой кисты, вена резецирована. Общая сонная артерия значительно смещена латерально и кзади без выраженных синехий. Поэтому технических трудностей при выделении общей сонной артерии не было. Медиальная стенка опухолевого образования в верхней трети интимно спаяна с правой боковой стенкой глотки (в области грушевидного синуса), выполнена резекция правой боковой стенки глотки с наложением непрерывного шва. В нижней трети медиальная стенка опухолевого образования интимно спаяна с правой долей щитовидной железы. При ревизии правая доля увеличена, в ее структуре — плотная опухоль до 3 см в диаметре, в левой доле щитовидной железы пальпируемая опухоль до 1 см в диаметре. Изменения паратрахеальных лимфатических узлов не выявлено. Учитывая результаты предоперационных исследований и интраоперационную картину выполнена тиреоидэктомия с сохранением возвратных нервов и удалена гигантская киста правой половины шеи. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент выписан на 11 сутки.

При морфологическом исследовании установлен папиллярный рак правой доли щитовидной железы (опухолевый узел 3x3 см), прорастающий капсулу железы с ростом в прилежащую жировую клетчатку, с опухолевыми эмболами и ангиолимфатической инвазией. В левой доле щитовидной железы фолликулярная аденома 0,6x0,7 см. Кистозное многокамерное образование шеи — дермоидная киста с гнойным детритом (рис. 2).

Заключительный клинический диагноз — рак правой доли щитовидной железы pT3N0M0 II ст. Аденома левой доли щитовидной железы. Гигантская дермоидная киста правой половины шеи.

Учитывая распространенность РЩЖ и факторы риска пациенту рекомендована терапия радиоактивным йодом, гормональная заместительная терапия.

### Заключение

Данный клинический пример иллюстрирует редкую ситуацию сочетания злокачественной и доброкачественной патологии щитовидной железы с гигантской дермоидной кистой шеи

<sup>1</sup> феномен связанный с плотным содержанием кисты из-за длительного времени ее существования [21, 43]

<sup>2</sup> кальцификация в образовании щитовидной железы косвенно свидетельствует о карциноме [43]

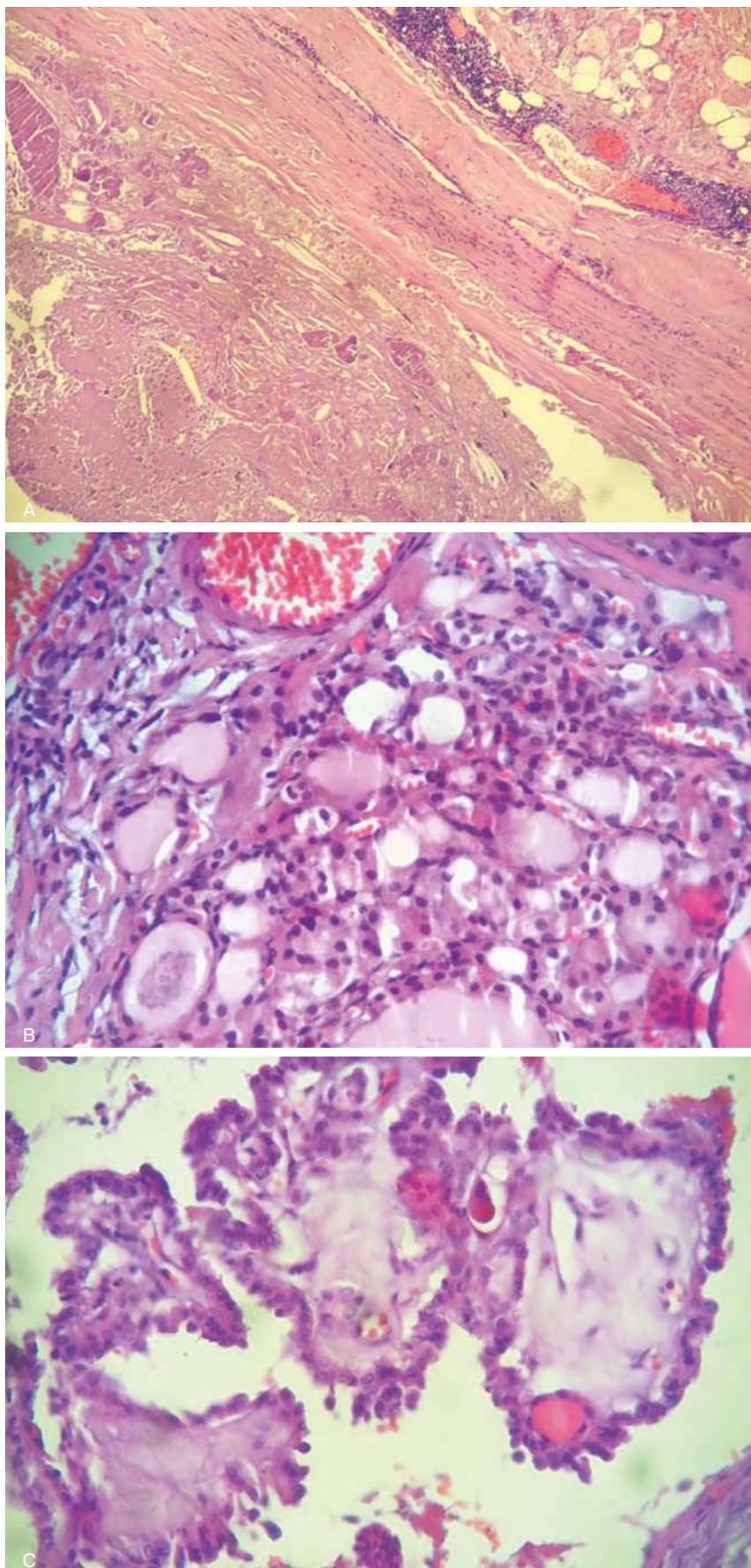


Рис. 2. Микрофотограммы операционного материала  
А — стенка дермоидной кисты, окраска гематоксилином и эозином. Ув. x 100;  
В — фолликулярная аденома левой доли щитовидной железы, окраска гематоксилином и эозином. Ув. x 400;  
С — папиллярный рак правой доли щитовидной железы, окраска гематоксилином и эозином. Ув. x 400

у мужчины пожилого возраста. Активная хирургическая тактика лечения пациента в данной клинической ситуации является адекватной и обоснованной.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки*

#### ЛИТЕРАТУРА

- Bray F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2018;68(6):394-424.
- Jemal A. et al. Global cancer statistics. CA: a cancer journal for clinicians. 2011; 61(2): 69-90.
- Чиссов В. И., Решетов И. В. Состояние и перспективы оказания помощи больным опухолями головы и шеи в РФ. Сибирский онкологический журнал. 2009:S2.
- Boyle P. et al. World cancer report 2008. — IARC Press, International Agency for Research on Cancer, 2008.
- Li M., Dal Maso L., Vaccarella S. Global trends in thyroid cancer incidence and the impact of overdiagnosis. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2020; 8(6):468-470.
- Roman B. R., Morris L. G., Davies L. The thyroid cancer epidemic, 2017 perspective. Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity. 2017;24(5):332.
- Vaccarella S. et al. Worldwide thyroid-cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis. N engl j med. 2016;375(7):614-617.
- Петрова Г.В., Старинский В.В., Грецова О.П. Злокачественные новообразования щитовидной железы в России в 1994—2014 гг. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2017;6(2):33-36.
- Голубцов А.К., Решетов И.В., Мохова Ю.А. Актуальные вопросы диагностики и прогностические факторы рака щитовидной железы. Head and Neck/Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации "Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи". 2013; 2:57-65.
- Ahn H.S. et al. Korea's thyroid-cancer "epidemic"-screening and overdiagnosis. N Engl J Med. 2014; 371(19):1765-1767.
- Carling T., Udelsman R. Thyroid cancer. Annual review of medicine. 2014;65:125-137.
- Holm L.E. et al. Malignant thyroid tumors after iodine-131 therapy: a retrospective cohort study. New England Journal of Medicine. 1980;303(4):188-191.
- Kondo T., Ezzat S., Asa S.L. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. Nature Reviews Cancer. 2006;6(4):292-306.
- Nikiforov Y., Gnepp D. R., Fagin J. A. Thyroid lesions in children and adolescents after the Chernobyl disaster: implications for the study of radiation tumorigenesis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1996;81(1):9-14.
- Takano T. Natural history of thyroid cancer. Endocrine journal. 2017;EJ17-0026.
- Chi H. S. et al. Branchial cleft cyst as the initial impression of a metastatic thyroid papillary carcinoma: two case reports. The Kaohsiung Journal of Medical Sciences. 2007;23(12):634-638.
- Cooc A. et al. Papillary thyroid carcinoma metastasis to a branchial cleft cyst: a case report and review of imaging. Clinical Imaging. 2020;64:1-6.
- Gr H. et al. Papillary thyroid carcinoma spreading into branchial cleft cyst. Turkish archives of otorhinolaryngology. 2019;57(2):95.
- Papadakis C. E. et al. Thyroid papillary carcinoma in a branchial cleft cyst—a case report. Journal of Cancer Therapy. 2017;8(03):278.
- Tazegul G. et al. Cystic lateral neck mass: Thyroid carcinoma metastasis to branchial cleft cyst. Journal of Cancer Research and Therapeutics. 2018;14(6):1437.
- Тимофеев А. А. и др. Особенности диагностики, клинического течения и лечения боковых кист шеи. Современная стоматология. 2016(3):82-89.
- De Ponte F. S. et al. Sublingual epidermoid cyst. Journal of Craniofacial Surgery. 2002;13(2):308-310.
- Dutta M. et al. Epidermoid cysts in head and neck: our experiences, with review of literature. Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery. 2013;65(1):14-21
- Handa U., Kumar S., Mohan H. Aspiration cytology of epidermoid cyst of terminal phalanx. Diagnostic cytopathology. 2002;26(4):266-267.
- Mahalakshmi S. et al. Rare Locations of Epidermoid cyst: case reports and review. Ethiopian journal of health sciences. 2016;26(6):595.
- Meyer I. Dermoid cysts (dermoids) of the floor of the mouth //Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology. 1955;8(11):1149-1164.
- Sahoo N. K. et al. Dermoid cysts of maxillofacial region. Medical journal armed forces india. 2015;71:S389-S394.
- Sahoo R. K. et al. Two concurrent large epidermoid cysts in sublingual and submental region resembling plunging ranula: report of a rare case. Annals of maxillofacial surgery. 2017;7(1):155.
- Park J. S., Ko D. K. A histopathologic study of epidermoid cysts in Korea: comparison between ruptured and unruptured epidermal cyst. International Journal of Clinical and Experimental Pathology. 2013;6(2):242.
- Prior A. et al. Dermoid and epidermoid cysts of scalp: case series of 234 consecutive patients. World neurosurgery. 2018;120: 119-124.
- Telmesani L. M., Aldriweesh B. A. Atypical presentation of an intradiploic epidermoid cyst. Saudi Medical Journal. 2019;40(6):624-627.
- Brea-Álvarez B., Roldán-Fidalgo A. Quistes en el triángulo cervical posterior en adultos. Acta Otorrinolaringológica Española. 2015;66(2):106-110.
- Brunet-Garcia A. et al. Cystic mass of the floor of the mouth. Journal of clinical and experimental dentistry. 2018;10(3):e287.
- Nakajima K. et al. Subcutaneous dermoid cysts on the eyebrow and neck. Pediatric Dermatology. 2019;36(6):999-1001.
- de Pontes Santos H. B. et al. Dermoid and epidermoid cysts of the oral cavity: a 48-year retrospective study with focus on clinical and morphological features and review of main topics. Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal. 2020;25(3):e364.

36. Tandon P. N., Gupta D. S. Epidermoid cyst in the floor of mouth with sub mental component. *Journal of maxillofacial and oral surgery*. 2014;13(1):59-62.
37. Gaszyńska E., Gaszyński T., Arkuszewski P. Diagnosis and Treatment of Cervical Branchial Cleft Cysts Based on the Material from the Department of Cranio-Maxillofacial Surgery, Medical University in Łódź and Literature Review. *Polish Journal of Surgery*. 2012;84(11):547-550.
38. Chimenos-Küstner E. et al. Hereditary familial polyposis and Gardner's syndrome: contribution of the odontostomatology examination in its diagnosis and a case description. *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*. 2005;10(5):402-409.
39. Aydın S. et al. A giant plunging sublingual dermoid cyst excised by intraoral approach. *Journal of maxillofacial and oral surgery*. 2016;15(2):277-280.
40. Turkyilmaz Z., Soñ nmez K., Karabulut R. et al. Management of thyroglossal duct cysts in children. *Pediatr Int*. 2004;46:77-80.
41. Matolych U. D. et al. Diagnostic problems accompanying branhyogenic cancer—a clinical case. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*. 2020;73(3):614-618.
42. Larsen C.G. et al. Udredning af knude på halsen hos voksne. *Ugeskrift for Laeger*. 2015;177(39).
43. Mittal M. K. et al. Cystic masses of neck: a pictorial review. *The Indian journal of radiology & imaging*. 2012;22(4):334.

Поступила в редакцию 13.10.2020 г.

*A.K. Golubtsov, A.S. Aladin*

**Surgical treatment of a patient with papillary cancer, follicular adenoma of the thyroid gland and a giant dermoid cyst of the neck**

State budgetary institution of health care of the Moscow region «Moscow Regional Oncological Dispensary», Moscow region, g. Balashikha

In the world statistics of malignant tumors, head and neck cancer ranks sixth. More than 500 thousand new cases are diagnosed every year and more than 300 thousand patients die from head and neck cancer [1, 2]. In Russia, head and neck cancer is not a favorite in the overall cancer incidence, but head and neck cancer dominates in the mortality structure. The past two decades have seen an increase in patients with head and neck cancer [3].

Head and neck tumors are a group of malignant neoplasms with different morphological characteristics with a common localization. Most of the tumors are formed from the mucous membrane, so squamous cell carcinoma occurs in 90% of cases [2, 4]. Because of this, it seems that head and neck tumors are not distinguished by great clinical and morphological diversity. But the formation of tissues and organs of the head and neck from different germ layers in embryogenesis, their location in a compact anatomical zone create conditions for the possible synchronous development of tumor formations with different morphological characteristics. Such situations are rare and therefore interesting.

In the article, we present a clinical case of a patient who was simultaneously diagnosed with papillary carcinoma and follicular adenoma of the thyroid gland with a giant dermoid cyst of the neck.

Key words: head and neck cancer; papillary thyroid cancer; follicular adenoma of the thyroid gland; dermoid cyst

## Б. Экспериментальные исследования

© Коллектив авторов, 2021  
УДК 618.19  
doi: 10.37469/0507-3758-2021-67-2-293-299

Вопросы онкологии, 2021. Том 67, № 2

*И.А. Замулаева, М.Р. Абрамова, О.Н. Матчук, Н.М. Луионов,  
Л.С. Мкртчян, Л.И. Крикунова*

## Влияние высокомолекулярной гиалуроновой кислоты на размер популяции стволовых клеток рака молочной железы линии MCF-7

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск

В последние годы накапливается всё больше данных о высокой радио- и химиорезистентности опухолевых стволовых клеток (ОСК), подтверждающих предположение о важной роли этих клеток в рецидивировании опухолевого процесса у части онкологических больных. Поэтому значительный интерес представляет выяснение закономерностей и механизмов формирования пула ОСК при воздействии различных факторов, включая один из основных компонентов внеклеточного матрикса — гиалуроновую кислоту (ГК).

Цель исследования — выяснение эффектов действия ГК с молекулярной массой  $(1-3) \times 10^6$  Да на количество ОСК в стабильной культуре рака молочной железы линии MCF-7.

Материал и методы. С помощью МТТ-теста определяли жизнеспособность опухолевых клеток после инкубации с ГК в концентрации 0,3-5,0 мг/мл *in vitro*. С помощью проточной цитометрии оценивали изменение относительного и абсолютного количества ОСК под влиянием ГК (0,6 мг/мл). ОСК выявляли по иммунофенотипу CD44<sup>+</sup>CD24<sup>-low</sup>, а также по способности эффективно откачивать из клеток флуоресцентный краситель Хёхст33342 и формировать так называемую боковую популяцию (side population — SP).

Результаты. Жизнеспособность опухолевых клеток в общей популяции снижалась с повышением концентрации ГК ( $R = -0,94$ ,  $p = 0,006$ ). При этом инкубация клеток с ГК приводила к повышению как относительного, так и абсолютного количества ОСК, идентифицированных с помощью обоих методов, по сравнению с контролем. Так, относительное количество клеток SP увеличивалось в 2,0 раза ( $p = 0,002$ ), CD44<sup>+</sup>CD24<sup>-low</sup> клеток — в 6,1 раза ( $p = 0,005$ ). Абсолютное количество указанных клеток изменялось в меньшей степени по сравнению с контролем: увеличение составило 1,6 ( $p = 0,004$ ) и 2,9 раз ( $p = 0,02$ ) соответственно.

**Заключение.** Воздействие высокомолекулярной ГК на клетки рака молочной железы линии MCF-7 приводит к повышению количества ОСК, в то время как жизнеспособность не стволовых опухолевых клеток, составляющих подавляющее большинство в общей популяции, снижается.

**Ключевые слова:** гиалуроновая кислота, рак молочной железы; MCF-7; опухолевые стволовые клетки; МТТ-тест; проточная цитометрия; иммунофенотипирование

### Введение

В последние годы активно развивается представление о существовании опухолевых стволовых клеток (ОСК) в злокачественных новообразованиях различной локализации и стабильных линиях опухолевых клеток человека и животных [1, 2]. Возрастающий интерес к исследованию ОСК обусловлен, прежде всего, более высокой резистентностью этих клеток к традиционным противоопухолевым воздействиям по сравнению с остальной массой не стволовых опухолевых клеток, как показывают многочисленные данные литературы и результаты собственных исследований [3-6]. Многие исследователи полагают, что именно сохранение ОСК после радио- или химиотерапии приводит к рецидивированию опухолевого процесса у части онкологических больных [7-8]. Кроме того, с высокой миграционной способностью этих клеток связывают процесс метастазирования злокачественных новообразований, включая наиболее часто встречающийся у женщин рак молочной железы (РМЖ). В этой связи значительный интерес представляет выяснение молекулярных механизмов образования ОСК, составляющих небольшую по размеру, но очень важную фракцию опухолевых клеток.

Как стало понятно в последние годы, существенную роль в процессе формирования пула ОСК и регуляции биологических свойств этих

клеток играют различные факторы микроокружения, включая один из основных компонентов внеклеточного матрикса — гиалуроновую кислоту (ГК), которая в организме обычно находится в форме полианиона (гиалуронана).

Молекулярная масса ГК сильно варьирует у разных видов животных от  $10^3$  до  $10^7$  Да в зависимости от тканевой принадлежности, физиологических условий и патологического состояния. Накапливается все больше данных о важном значении ГК на всех стадиях опухолевого процесса, начиная от его инициации до развития резистентности к противоопухолевой терапии и образования метастазов [9]. ГК влияет на пролиферацию, адгезию и миграцию опухолевых клеток, а также на их гибель под влиянием повреждающих факторов. Однако направленность этих изменений зависит от молекулярного веса ГК [10-12]. Например, низкомолекулярные фрагменты ГК или олигосахаридные остатки снижают опухолевый рост и миграцию опухолевых клеток, а средне- и высокомолекулярная ГК (более  $10^6$  Да), напротив, способна усиливать эти процессы.

Принято считать, что ГК оказывает свое действие через связывание с поверхностными рецепторами, главным образом, CD44 и RHAMM, первый из которых высоко экспрессируется в ОСК многих (хотя и не всех) локализаций. Проведенные исследования, в основном, касались влияния ГК с молекулярным весом 200-500 кДа [9]. Как выяснилось, такая ГК значительно усиливала стволовые свойства опухолевых клеток, увеличивала размер пула и резистентность ОСК разного происхождения, включая РМЖ. Однако влияние ГК с более высоким молекулярным весом на размер пула ОСК молочной железы исследовано недостаточно. Поэтому целью данной работы является выяснение эффектов действия ГК с молекулярным весом  $10^6$  Да и более на количество ОСК в стабильной культуре РМЖ линии MCF-7, выбранной в качестве объекта исследования из-за доказанной многими авторами экспрессии CD44 на плазматической мембране ОСК этой клеточной линии (при отсутствии этого рецептора ГК на поверхности остальных клеток).

## Материал и методы

В работе использован препарат ГК с молекулярным весом  $(1-3) \times 10^6$  Да. С помощью МТТ-теста на первом этапе работы определяли жизнеспособность клеток линии MCF-7 после инкубации с ГК в различных концентрациях (0,3; 0,6; 1,25; 2,5 и 5,0 мг/мл); на втором этапе с помощью проточной цитометрии оценивали изменение относительного и абсолютного количества ОСК под влиянием ГК в выбранной концентрации (0,6 мг/мл), которая примерно соответствует физиологической концентрации этого соединения в дерме [13].

Идентификацию и количественную оценку ОСК выполняли с помощью двух методов, хорошо известных в литературе: иммунофенотипирование по поверхностным маркерам и оценка эффективности исключения из клеток флуоресцентного красителя Хёхст 33342.

Выбор иммунофенотипических маркеров для идентификации ОСК РМЖ в нашей работе был сделан на основе данных литературы. Как известно, РМЖ был первой солидной опухолью, в которой установлено наличие ОСК [14]. Авторы этого исследования идентифицировали ОСК по экспрессии CD44 при отсутствии или низкой экспрессии CD24 на поверхности этих клеток с помощью соответствующих антител. По настоящее время этот иммунофенотип ( $CD44^+CD24^{-low}$ ) наиболее часто используется в различных исследованиях для выявления ОСК РМЖ, в том числе в стабильной культуре линии MCF-7. Учитывая многочисленные доказательства принадлежности  $CD44^+CD24^{-low}$  клеток к популяции ОСК РМЖ, этот иммунофенотип был выбран нами для выявления ОСК.

Второй метод идентификации ОСК, использованный в работе, основан на способности этих клеток откачивать флуоресцентный краситель Хёхст 33342 во внеклеточную среду вследствие высокой экспрессии на плазматической мембране различных АТФ-связывающих транспортёров (в отличие от остальных клеток). Благодаря этой способности ОСК могут быть выявлены с помощью проточной цитометрии как т. н. боковая популяция (side population — SP) слабо окрашенных клеток в ряде стабильных линий опухолевых клеток, включая использованную в данной работе линию MCF-7 [15, 16].

### *Культивирование клеток и инкубация с ГК*

Клетки аденокарциномы молочной железы человека линии MCF-7, полученные из Российской коллекции клеточных культур Института цитологии РАН (Санкт-Петербург, Россия), культивировали в стандартных условиях в среде DMEM (ПанЭко, Россия), содержащей 10% фетальной сыворотки крупного рогатого скота (Biosera, Франция), пенициллин (50 ед/мл), стрептомицин (50 мкг/мл) и глутамин (292 мг/л).

Для МТТ-теста клетки рассеивали в 96-луночные планшеты (Corning Costar, США). Через 24 ч в среду культивирования добавляли ГК в конечной концентрации 0,3-5,0 мг/мл и инкубировали в течение 72 ч в стандартных условиях в  $CO_2$  инкубаторе (Shellab, США). Контролем служили клетки, не инкубированные с ГК.

Для определения количества ОСК клетки рассеивали в пластиковые флаконы, в которые через 24 ч добавляли ГК в конечной концентрации 0,6 мг/мл и инкубировали ещё в течение 72 ч в стандартных условиях. Затем клетки снимали со дна флаконов и определяли их концентрацию в полученной суспензии с помощью камеры Горяева, после чего рассчитывали общее количество клеток в каждом флаконе и выявляли ОСК с помощью двух методов, как описано ниже.

### *Оценка жизнеспособности клеток с помощью МТТ-теста*

МТТ-тест выполняли по стандартной методике. Оптическую плотность (ОП) конечного продукта реакции (формазана) определяли на микропланшетном фотометре STAT FAX 2100 (Awareness Tech. Inc., США) при длине волны более 545 нм. Среднюю ОП в контрольных лунках принимали за 100%. ОП в опытных лунках (после инкубации с ГК в различных концентрациях) представляли в процентах от контроля.

### *Определение количества $CD44^+CD24^{-low}$ ОСК*

Из каждого флакона отбирали аликвоты по 100 тыс. клеток, центрифугировали при 250g в течение 5 мин, к осадку добавляли холодный раствор Хенкса (ПанЭко, Россия) и ресуспендировали. Далее клетки инкубировали со смесью моноклональных антител к CD44, меченных флу-

оресцеинотиоцианатом (ФИТЦ) (Becton Dickinson — BD, США), и к CD24, меченных фикоэритрином (ФЭ) (BD, США), в течение 30 минут в темноте. Для контроля неспецифического связывания использовали моноклональные антитела соответствующих изотипов к гемоцианину улитки, конъюгированные с теми же флуорохромами, что и антитела к указанным поверхностным маркерам (BD, США).

После отмывки от не связавшихся антител пробы анализировали на проточном цитофлуориметре FACS Vantage (BD, США). Данные об интенсивности прямого и бокового светорассеяния, флуоресценции ФИТЦа и ФЭ записывали в файл, который обрабатывали с помощью программы CellQuestPro (BD, США). В каждом образце анализировали не менее 50 тыс. клеток. Определяли относительное количество (%) ОСК с иммунофенотипом CD44<sup>+</sup>CD24<sup>low</sup> среди неповрежденных клеток, выделенных по параметрам прямого и бокового светорассеяния по общепринятой методике. Абсолютное количество CD44<sup>+</sup>CD24<sup>low</sup> ОСК определяли путем умножения доли этих клеток на общее количество клеток во флаконе, определенное с помощью камеры Горяева.

*Определение количества клеток SP*

Из каждого флакона отбирали аликвоты по 1 млн клеток. Далее следовали стандартной методике идентификации клеток SP, как подробно описано в работе [4]. Кратко, клетки инкубировали с Хёхстом 33342 (Calbiochem — Behring CoGr., Германия) в концентрации 5мкг/мл в течение 90 минут при +37°С. Для контроля окрашивания часть проб перед добавлением Хёхста инкубировали в течение 15 мин с верапамилом в концентрации 12,5 мг/мл (ЭбевеФарма, Австрия) — блокатором АТФ-связывающих транспортеров, который препятствует обратному транспорту из клеток ряда веществ, в том числе Хёхста 33342. Перед анализом в образцы добавляли йодистый пропидий (2 мкг/мл). Относительное количество (%) клеток SP определяли среди клеток с неповрежденной плазматической мембраной, которые не окрашивались йодистым пропидием. Абсолютное

количество клеток SP вычисляли путем умножения доли этих клеток на общее количество клеток во флаконе.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программ Origin 6.0 (Microcal Software, Inc.) и Statistica 6.0 (StatSoft, Inc.). Для описательной статистики количественных признаков использовали средние значения и стандартную ошибку. Для оценки взаимосвязи двух количественных признаков выполняли корреляционный анализ по Спирмену. Сравнение групп проводили по критериям Стьюдента (в случае нормального распределения) или Манна-Уитни (при отсутствии нормального распределения сравниваемых величин по тесту Шапиро-Уилка). Различия между группами считали статистически значимыми при p<0,05.

**Результаты**

На рис. 1 показаны результаты исследования жизнеспособности клеток РМЖ линии MCF-7 с помощью МТТ-теста после их инкубации с ГК в различной концентрации. Наблюдалось статистически значимое снижение этого показателя с увеличением концентрации ГК. И только при использовании ГК в концентрации 0,3 мг/мл отличий по сравнению с контролем не отмечено.

Для экспериментов по оценке влияния высокомолекулярной ГК на ОСК была выбрана концентрация 0,6 мг/мл, поскольку она примерно соответствует физиологической концентрации [17]. Добавление ГК в этой концентрации в среду культивирования клеток не вызывало существенного изменения рН. Как показали результаты наших экспериментов, при использовании

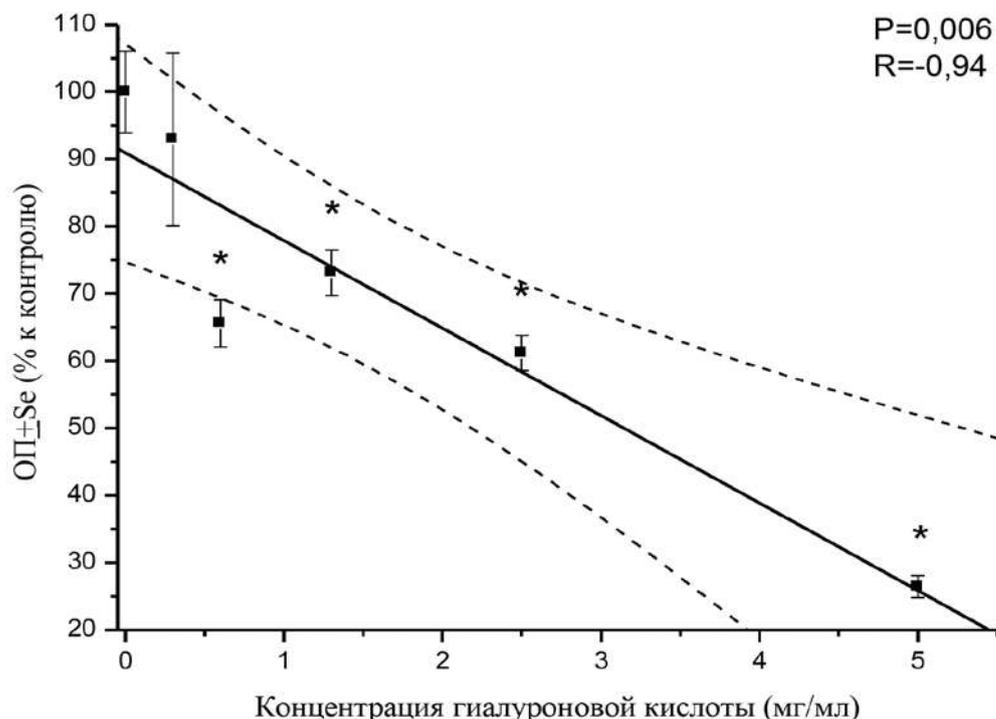


Рис. 1. Жизнеспособность опухолевых клеток рака молочной железы линии MCF-7 в зависимости от концентрации ГК по данным МТТ-теста. Пунктирные линии показывают 95% доверительный интервал для линейной регрессии. \*p < 0,05 при сравнении с интактным контролем по критерию Манна-Уитни

ГК в этой концентрации жизнеспособность опухолевых клеток снижается на 34,4% (по данным МТТ-теста), общее количество — на 38,6% (по данным подсчета клеток в камере Горяева) по сравнению с интактным контролем ( $p=0,0004$  и  $0,025$  соответственно). Большая часть опухолевых клеток сохраняла жизнеспособность и можно было изучать эффекты действия ГК, опосредованные взаимодействием этого соединения с рецептором CD44 на плазматической мембране ОСК, и, возможно, с другими рецепторами ГК на поверхности опухолевых стволовых и не стволовых клеток.

Относительное количество ОСК, выявленных нами с помощью разных методов, значительно различалось, составляя в контрольных образцах  $1,90\pm 0,19\%$  для SP и  $0,29\pm 0,04\%$  для CD44<sup>+</sup>CD24<sup>-low</sup> клеток, что соответствует известным данным литературы. Влияние ГК на эти клеточные субпопуляции изучалось в двух отдельных сериях экспериментов.

Как показано на рис. 2, инкубация с ГК приводила к повышению как относительного, так и абсолютного количества ОСК, выявленных методом SP, в 2,0 и 1,6 раз по сравнению с контролем ( $p=0,002$  и  $p=0,004$  соответственно). Важно, что этот эффект был продемонстрирован также с помощью другого метода идентификации ОСК — по иммунофенотипу CD44<sup>+</sup>CD24<sup>-low</sup> (рис. 3). Так, относительное количество CD44<sup>+</sup>CD24<sup>-low</sup> ОСК в контрольных образцах составляло в среднем  $0,29\pm 0,04\%$ , а в образцах, обработанных ГК, —  $1,78\pm 0,32\%$  ( $p=0,005$ ). Абсолютное количество ОСК во флаконе увеличивалось в 2,9 раза по сравнению с контролем ( $p=0,02$ ).

Следует отметить, что интенсивность флуоресценции общей популяции клеток с антителами к CD44 практически не различалась в контрольных и опытных образцах ( $6,2\pm 0,3$  и  $6,4\pm 0,2$  отн. ед.), соответствуя контролю неспецифического связывания, т.е. не стволовые клетки линии MCF-7, составляющие подавляющее большинство в общей популяции, не экспрессировали CD44 вне зависимости от инкубации с ГК.

### Обсуждение

Влияние ГК на общую популяцию опухолевых клеток линии MCF-7 исследовано нами с помощью МТТ-теста. Показано, что жизнеспособность опухолевых клеток снижается с увеличением концентрации ГК. Полученные данные согласуются с результатами исследования жизнеспособности фибробластов, которую оценивали по исключению красителя трипановый синий после инкубации клеточной культуры с ГК в течение 24-48ч *in vitro* [13]. Несмотря на суще-

ственные различия экспериментальных условий и метода детекции эффектов по сравнению с нашей работой, авторы также обнаружили дозозависимое уменьшение жизнеспособности клеток, инкубированных с ГК (молекулярная масса не указана). Авторы отмечают, что макромолекулы гиалуронана даже при сравнительно небольших концентрациях (0,5-1,0 мг/мл) образуют в водных растворах вязкие гелевые структуры. Молекула ГК с молекулярным весом 1-1,5 млн Да способна сорбировать в 100 раз больше воды, чем весит сама. Поэтому можно полагать, что при добавлении высокомолекулярной ГК в культуральную среду происходит локальное изменение концентрации солей, питательных веществ и, возможно, газового состава внеклеточной среды, что и является причиной гибели части клеток.

Интересно, что инкубация опухолевых клеток с ГК (0,6 мг/мл) не только не уменьшала количество ОСК, но, напротив, приводила к повышению относительного и абсолютного количества этих клеток. И если повышение относительного количества ОСК можно объяснить преимущественным сохранением именно этих клеток в условиях стрессового воздействия измененной среды культивирования, то для понимания причин повышения абсолютного количества ОСК этого объяснения недостаточно. Учитывая данные литературы, можно полагать, что под влиянием ГК происходит дедифференцировка части остальных (не стволовых) клеток и их переход в пул ОСК вследствие усиления процесса эпителиально-мезенхимальной трансформации опухолевых клеток [9]. Нельзя исключить также возможность пролиферации ОСК, сохранивших жизнеспособность при контакте с ГК (в отличие от остальных опухолевых клеток).

Данные, полученные нами в условиях *in vitro*, согласуются с результатами ряда исследований о роли экзо- и эндогенной ГК в формировании и поддержании пула стволовых клеток рака молочной железы, яичников, головы и шеи, глиобластомы и др. с помощью различных молекулярных механизмов [9, 18, 19]. Следует также отметить, что регуляция пула ОСК в условиях *in vivo* — значительно более сложный процесс, чем в клеточных культурах *in vitro*, поскольку включает влияние множества сигнальных молекул (например, TGF- $\beta$ 1, FGF, IL-6, HIF, Wnt лиганды и т.д.), секретируемых не только опухолевыми, но и различными стромальными клетками [20, 21]. Поэтому выяснение закономерностей действия высокомолекулярной ГК на ОСК в злокачественных новообразованиях *in vivo* представляет особый интерес и требует дальнейших исследований.

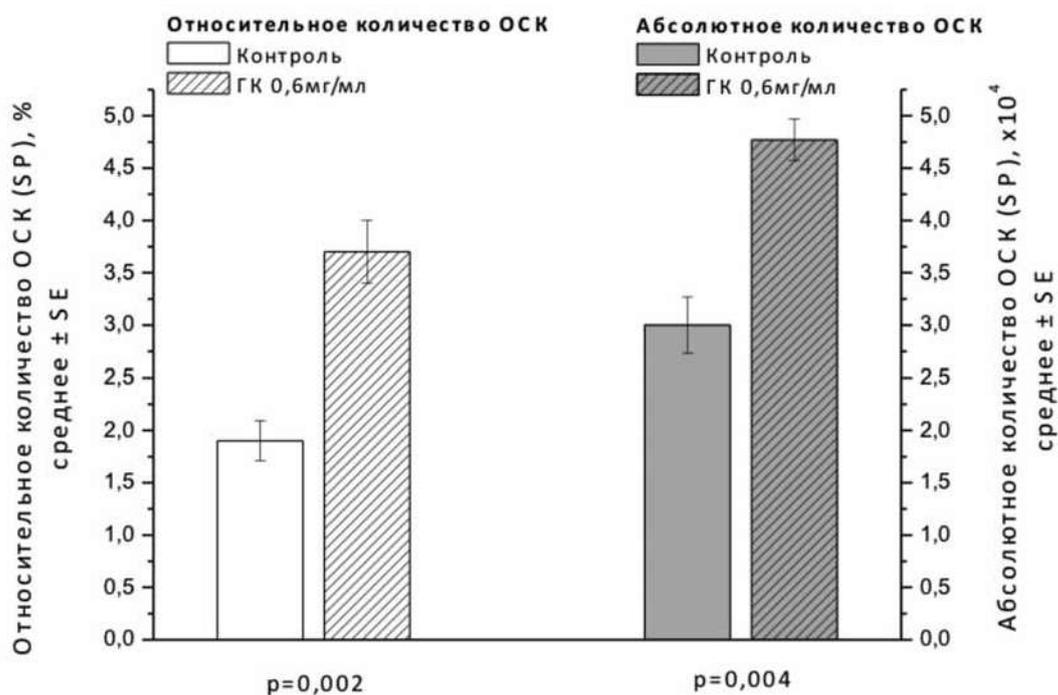
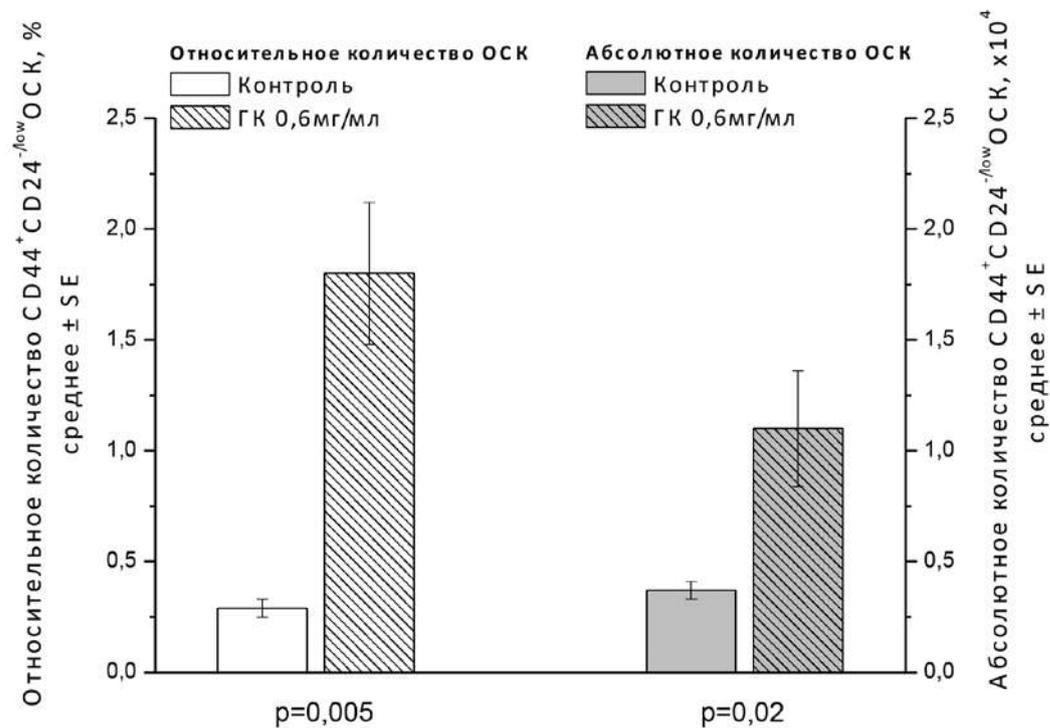


Рис. 2. Относительное (колонки слева) и абсолютное (колонки справа) количество ОСК (SP) в контроле и после инкубации с ГК в течение 72 ч. Приведены значения p, установленные при сравнении указанных групп по критерию Стьюдента



Ри. 3. Относительное (колонки слева) и абсолютное (колонки справа) количество CD44<sup>+</sup>CD24<sup>-low</sup> ОСК в контроле и после инкубации с ГК в течение 72 ч. Приведены значения p, установленные при сравнении указанных групп по критерию Стьюдента

### Заключение

Таким образом, воздействие высокомолекулярной ГК с массой  $(1-3) \times 10^6$  Да на клетки РМЖ линии MCF-7 *in vitro* приводит к повышению относительного и абсолютного количества ОСК, в то время как жизнеспособность общей популяции опухолевых клеток в тех же условиях снижается. Полученные результаты проясняют некоторые закономерности влияния одного из основных компонентов внеклеточного матрикса (ГК) на ОСК — фракцию опухолевых клеток, резистентную к традиционным методам радио- и химиотерапии.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### ЛИТЕРАТУРА

- Olmeda F., Ben Amar M. Clonal pattern dynamics in tumor: the concept of cancer stem cells. *Sci Rep.* 2019; 9(1):15607. doi:10.1038/s41598-019-51575-1.
- Desai A., Yan Y., Gerson L.S. Concise reviews: cancer stem cell targeted therapies: toward clinical success. *Stem cells Translational Medicine.* 2019;8:75-81. doi: 10.1002/sctm.18-0123.
- Матчук О.Н., Замулаева И.А. Количественные изменения популяции стволовых клеток рака шейки матки линии HeLa под влиянием фракционированного  $\gamma$ -облучения *in vitro*. *Радиация и риск.* 2019;28(2):112-123. doi: 10.21870/0131-3878-2019-28-2-112-123 [Matchuk O.N., Zamulaeva I.A. Quantitative changes in the stem cell population of cervical cancer cell line HeLa under the influence of fractionated  $\gamma$ -irradiation *in vitro*. *Radiation and risk.* 2019;28(2):112-123. doi: 10.21870/0131-3878-2019-28-2-112-123 (In Russ.)].
- Замулаева И.А., Матчук О.Н., Селиванова Е.И. и др. Увеличение количества опухолевых стволовых клеток под воздействием редкоионизирующего излучения. *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2014;54(3):256-64. doi: 10.7868/S0869803114030187 [Zamulaeva I.A., Matchuk O.N., Selivanova E.I. et al. Increase in the number of cancer stem cells after exposure to low-LET radiation. *Radiats Biol Radioecol.* 2014;54(3):256-64. doi: 10.7868/S0869803114030187 (In Russ.)].
- Peitzch C., Kurth I., Ebert N. et al. Cancer stem cells in radiation response: current views and future perspectives in radiation oncology. *Int J Radiat Biol.* 2019;95(7):900-911. doi: 10.1080/09553002.2019.1589023.
- Nunes T., Hamdan D., Leboeuf C. et al. Targeting cancer stem cells to overcome chemoresistance. *Int J Mol Sci.* 2018;19(12):4036. doi: 10.3390/ijms19124036.
- Lytle N.K., Barber A.G., Reya T. Stem cells fate in cancer growth, progression and therapy resistance. *Nature Reviews.* 2018;18(11):669-680. doi: 10.1038/s41568-018-0056-x.
- Palomeras S., Ruiz-Martínez S., Puig T. Targeting Breast Cancer Stem Cells to Overcome Treatment Resistance. *Molecules.* 2018;23(9):2193. doi: 10.3390/molecules23092193.
- Price Z.K., Lokman N.A., Ricciardelli C. Differing Roles of Hyaluronan Molecular Weight on Cancer Cell Behavior and Chemotherapy Resistance. *Cancers (Basel).* 2018;10(12):482 doi: 10.3390/cancers10120482.
- Karousou E., Misra S., Ghatak S. et al. Roles and targeting of the HAS/hyaluronan/CD44 molecular system in cancer. *Matrix Biol.* 2017;59:3-22. doi: 10.1016/j.matbio.2016.10.001.
- Tavianatou A.G., Caon I., Franchi M. et al. Hyaluronan: molecular size-dependent signaling and biological functions in inflammation and cancer. *FEBS J.* 2019;286(15.):2883-2908. doi: 10.1111/febs.14777.
- Liu M., Tolg C., Turley E. Dissecting the Dual Nature of Hyaluronan in the Tumor Microenvironment. *Front Immunol.* 2019;10:974. doi: 10.3389/fimmu.2019.00947.
- Хабаров В.Н. К вопросу о концентрации гиалуроновой кислоты в препаратах для биоревитализации. *Эстетическая медицина.* 2015;14(1):3-6 [Khabarov V.N. To the question of the concentration of hyaluronic acid in preparations for biorevitalization. *Esteticheskaya medicina.* 2015;14(1):3-6 (In Russ.)].
- Al-Hajj M., Wicha M.S., Benito-Hernandez A. et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:3983-3988. doi: 10.1073/pnas.0530291100.
- Patrawala L., Calhoun T., Schneider-Broussard R. et al. Side population is enriched in tumorigenic, stem-like cancer cells, whereas ABCG2+ and ABCG2- cancer cells are similarly tumorigenic. *Cancer Res.* 2005; 65:6207-6219. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0592.
- Zhou J., Wulfkuhle J., Zhang H. et al. Activation of the PTEN/mTOR/STAT3 pathway in breast cancer stem-like cells is required for viability and maintenance. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(41):16158-16163. doi: 10.1073/pnas.0702596104.
- Kuo J.W. Practical aspects of hyaluronan based medical products. NY: CRC Press Taylor; 2005:107.
- Vaidyanath A., Mahmud H.B., Khayrani A.C. et al. Hyaluronic Acid Mediated Enrichment of CD44 Expressing Glioblastoma Stem Cells in U251MG Xenograft Mouse Model. *J Stem Cell Res Ther.* 2017;7:4. doi: 10.4172/2157-7633.1000384.
- Shiina M., Bourguignon L.Y. Selective activation of cancer stem cells by size-specific hyaluronan in head and neck cancer. *Int J Cell Biol.* 2015;2015:989070. doi: 10.1155/2015/989070.
- Skvortsov S., Skvortsova I.I., Tang D.G., Dubrovskaya A. Prostate Cancer Stem Cells: Current Understanding. *Stem Cells.* 2018;6(10):1457-1474. doi: 10.1002/stem.2859.
- Battle E., Clevers H. Cancer stem cells revisited. *Nat Med.* 2017; 23(10):1124-1134. doi: 10.1038/nm.4409.

Поступила в редакцию 10.09.2020 г.

*I.A. Zamulaeva, M.R. Abramova, O.N. Matchuk,  
N.M. Lipunov, L.S. Mkrtychyan, L.I. Krikunova*

**Influence of high-molecular hyaluronic acid  
on size of breast cancer stem cell population  
of MCF-7 line**

A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch  
of the National Medical Research Radiological Center of  
the Ministry of Health of the Russian Federation (A. Tsyb  
MRRRC), Obninsk

In recent years, more and more data have been accumulating on the high radio- and chemo-resistance of tumor stem cells (CSCs), confirming the assumption that these cells play an important role in the recurrence of the tumor process in some cancer patients. Therefore it is of considerable interest to elucidate the patterns and mechanisms of the formation of the CSC pool under the influence of various factors, including one of the main components of the extracellular matrix, hyaluronic acid (HA).

The purpose of the study was to elucidate the effects of HA with a molecular weight of  $(1-3) \times 10^6$  Da on the amount of CSCs in MCF-7 breast cancer cell culture in vitro.

**Material and methods.** Using the MTT test, the viability of MCF-7 cancer cells was determined after incubation with HA at a concentration of 0.3-5.0 mg/ml. Using flow cytometry, we evaluated the change in the relative and absolute amount of CSCs under the influence of HA (0.6 mg/ml). CSCs were detected by CD44+CD24-/low immunophenotype, as well as by their ability to efficiently efflux Hoechst 33342 fluorescent dye from cells and form so-called side population (SP).

**Results.** Viability of cancer cells in the general population decreased with increasing concentration of HA ( $R=-0.94$ ,  $p=0.006$ ). At the same time the incubation of cells with HA led to an increase in both the relative and absolute amounts of CSCs (SP) compared with the control. Thus, the relative number of SP cells increased by 2.0 times ( $p = 0.002$ ), CD44 + CD24- / low cells — by 6.1 times ( $p = 0.005$ ). The absolute number of these cells changed to a lesser extent compared to the control: the increase was 1.6 ( $p = 0.004$ ) and 2.9 times ( $p = 0.02$ ), respectively.

**Conclusion.** Thus, the effect of high-molecular weight HA on breast cancer cells of MCF-7 line leads to an increase in amount of CSCs, while the viability of non-stem cancer cells decreases under the same conditions.

**Key words:** hyaluronic acid, breast cancer, MCF-7, cancer stem cells, MTT test, flow cytometry, immunophenotyping

*Я.Г. Муразов, А.Н. Стуков, А.О. Нюганен, А.С. Артемьева*

## **Сравнительная характеристика моделей распространенной карциномы яичника при ортотопической и внутрибрюшинной трансплантации сингенной опухоли**

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Цель.** Выявить характерные особенности опухолевого роста при ортотопической (ОТ) и внутрибрюшинной трансплантации (ВТ) сингенной карциномы яичника высокой степени злокачественности.

**Материал и методы.** Двадцать половозрелых крыс-самок Wistar были рандомизированы в две группы по 10 в каждой. Первая группа — животным выполнялась ОТ карциномы яичника под мембрану сумки левого и правого яичника по  $4,3 \times 10^6$  клеток; вторая группа — животным выполнялась ВТ опухоли по  $1 \times 10^7$  клеток. Конечные точки исследования включали оценку общей выживаемости (ОВ) крыс в двух группах, определение индекса перитонеального канцероматоза (ИПК) на аутопсии павших животных, массу асцита. Аутопсийный материал подвергался гистологическому анализу при световой микроскопии после стандартной окраски. Проводилось цитологическое исследование асцитической жидкости.

**Результаты.** Медиана ОВ составила 29 дней и 21 дней в группе ОТ и ВТ соответственно (логранговый тест,  $P=0,0276$ ). На аутопсии не выявлено значимых различий в общем ИПК (12,6 против 13,6 в группе ОТ и ВТ соответственно) и массе асцита (78,0 против 65,8 в группе ОТ и ВТ соответственно). Способ трансплантации не влиял на прививаемость опухоли, гистологические характеристики, характер внутрибрюшинного распространения и объем асцита. Следует отметить больший объем опухолевого поражения органов репродуктивной системы (яичники, матки с рогами, парагонадная клетчатка) у крыс из группы ОТ.

**Заключение.** Оба способа трансплантации позволяют воспроизвести поздние стадии (III-IV стадии) эпителиального рака яичника у женщин. ОТ требует больших временных затрат и условий операционной. ОТ и ВТ могут применяться для решения различных задач фундаментальных и регламентных доклинических исследований в онкологии.

**Ключевые слова:** рак яичника; серозная карцинома high-grade; перитонеальный канцероматоз; асцит; доклинические исследования

### **Введение**

В мире рак яичника занимает седьмое место в структуре онкологической заболеваемости среди женщин и является высоко летальным онкогинекологическим заболеванием [1]. До 90% случаев рака яичника имеют эпителиальное происхождение, остальные — неэпителиальной природы [2]. Серозная карцинома высокой степени злокачественности (СКВСЗ) составляет более 70% всех случаев эпителиального рака яичника (ЭРЯ) и ассоциирована примерно с 90% случаями смерти от этого заболевания. На момент установления диагноза около 85% пациентов имеют распространенную стадию заболевания [3]. Существует несколько механизмов распространения ЭРЯ. Первый заключается в непосредственной инвазии опухоли в соседние органы. Второй реализуется за счет внутрибрюшинной диссеминации опухолевых клеток, отделившихся от первичной опухоли, что сопровождается развитием перитонеального канцероматоза (ПК) и появлением асцита. Этот механизм метастазирования является преобладающим. Лимфогенный и гематогенный пути имеют меньшее значение [4]. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) пациентов с ЭРЯ и ПК не превышает 25-29% [5]. Учитывая неудовлетворительные мировые онкоэпидемиологические показатели при раке яичника, преобладание распространенных форм заболевания, высокую летальность и частоту рецидивов, а также ограниченный арсенал противоопухолевых агентов, применяемых для лечения данной категории пациентов, необходим дальнейший поиск эффективных средств лечения и изучение биологии опухолевого роста данного злокачественного новообразования. Эти задачи возможно решить только при наличии адекватных экспериментальных моделей *in vivo*. Основные

группы моделей рака яичника на лабораторных животных, применяемые в доклинических исследованиях, приведены ниже.

– *Спонтанный канцерогенез* у кур, некоторых линий мышей, крыс Wistar и Sprague-Dawley, у приматов из семейства мартышковых [6-8].

– *Химически индуцированные модели* с использованием канцерогенов: 7,12-диметилбенз[а]антрацена; 20-метилхолантрена; 1,3-бутадиена; 2-[4-(5-нитро-2-фурил)-2-тиазолил] гидразида муравьиной кислоты и N-метил-N-нитрозомочевина [9-12].

– *Генно-инженерные модели* у мышей, основанные на прямом введении онкогенов или инактивации генов-онкосупрессоров непосредственно в яйцеводе (аналог фаллопиевых труб у женщин) [13-15].

– *Трансплантация ксенографтов клеточных линий человека* (линии A2780, OVCAR-3 и SKOV-3) у иммунодефицитных животных (SCID/NOD-мыши) [16, 17].

– *PDX-модели* (patient-derived xenograft) у иммунодефицитных животных (SCID/NOD-мыши) [18,19].

– *Сингенные модели на крысах и мышах* [20-22].

Трансплантация иммунодефицитным животным ксенографтов (опухолей, асцита, полученных от пациента, или клеточных линий человека) сегодня считается основным способом моделирования ЭРЯ в эксперименте, хотя сопряжена с высокими временными и финансовыми затратами. Кроме того, использование иммунодефицитных животных не позволяет моделировать взаимодействие опухоли с ее микроокружением в контексте развития иммунного ответа, воспаления, взаимодействия со стромальными компонентами [23]. Сингенные модели, напротив, позволяют изучать развитие противоопухолевого иммунного ответа, эпителиально-стромальные взаимодействия, процессы васкуляризации опухоли. Использование иммунокомпетентных животных обеспечивает низкую частоту инфекционных осложнений в сравнении с иммунодефицитными животными. Эти модели позволяют не только провести разведочный анализ фармакологических свойств тестируемых агентов, но и тестировать новые подходы к локальному (внутрибрюшинному) лечению диссеминированных форм ЭРЯ, изучать биологию опухолевого роста, ее взаимодействие с микроокружением.

Для трансплантации ксенографтов и сингенных штаммов используются три пути введения: подкожный (эктопический), внутрибрюшинный и ортотопический (в яичниковую сумку). Каждый из путей имеет свои преимущества и недостатки [24]. Подкожные трансплантаты обычно не метастазируют, рост опухоли ограничен ме-

стом перевивки, а опухоль развивается в нехарактерной анатомической области и микроокружении. Внутрибрюшинная трансплантация (ВТ) адекватно воспроизводит процессы диссеминации опухоли, обеспечивает развитие внутрибрюшинных метастазов, метастазов в диафрагму с формированием асцита. При этом динамику роста опухоли можно наблюдать *in vivo* с помощью флюоресцентных и люминесцентных методов. Ортотопическая трансплантация (ОТ) предполагает введение опухолевых клеток непосредственно под мембрану сумки яичников грызунов. Сумка яичника является анатомической особенностью грызунов. Она отделяет яичники от брюшины. Яичники человека, напротив, расположены в брюшной полости и не заключены в сумку, что делает возможным пассивное метастазирование опухолевых клеток, которые переносятся перитонеальной жидкостью в брюшину и сальник. Это анатомическое различие не позволяет при ОТ точно воспроизвести процессы метастазирования, характерные для рака яичников у человека [25]. Тем не менее, с учетом того, что ЭРЯ возникает из поверхностного эпителия яичника или из эпителия фаллопиевых труб, ортотопические модели остаются востребованными в доклинических исследованиях. В первую очередь это объясняется возможностью изучения влияния микроокружения на опухолевый рост и метастатический потенциал перевиваемых опухолей [26].

Цель данной работы — выявить характерные особенности опухолевого роста при ОТ и ВТ сингенной карциномы яичника крыс (штамм ОЯ).

## Материал и методы

*Дизайн эксперимента.* День трансплантации опухоли был принят за нулевой день. Животные были разделены на две группы: первая группа (n=10) — животным выполнялась ОТ клеток сингенной карциномы яичника под мембрану сумки левого и правого яичника; вторая группа (n=10) — животным выполнялась ВТ клеток сингенной карциномы яичника.

*Животные.* В качестве животных-реципиентов использовали 20 половозрелых крыс-самок Wistar (ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово», Ленинградская область, Россия) с медианой начальной массы тела 305 г (min-max: 280-365 г). Содержание, уход и все манипуляции с животными выполнялись в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123); Директивой Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС по охране животных, используемых в научных целях. Животные содержались в конвенциональном виварии в полипропиленовых клетках при температуре воздуха 20–24°C, относительной влажности 50–60% с 12-часовым циклом светлого/темного времени суток. Крысы получали полнорационный брикетированный комбикорм производства компании «Лабораторкорм» (Москва, Россия) и водопроводную питьевую воду без ограничений.



Рис. 1. Процедура ОТ опухоли (25 мкл) под мембрану сумки левого яичника

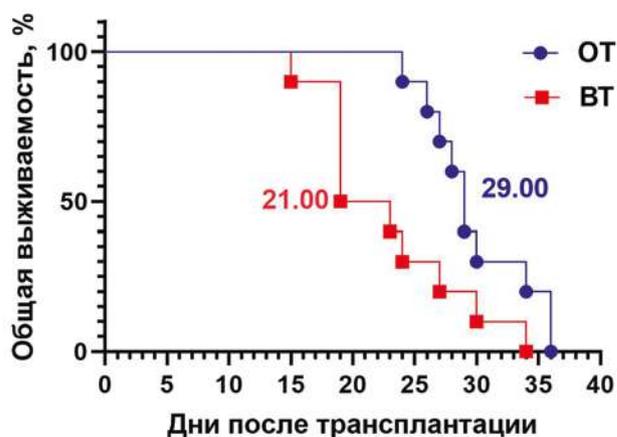


Рис. 2. Кривые Каплана-Мейера ОБ животных в двух группах. Различия в ОБ статистически значимы; логранговый критерий,  $P=0,0276$

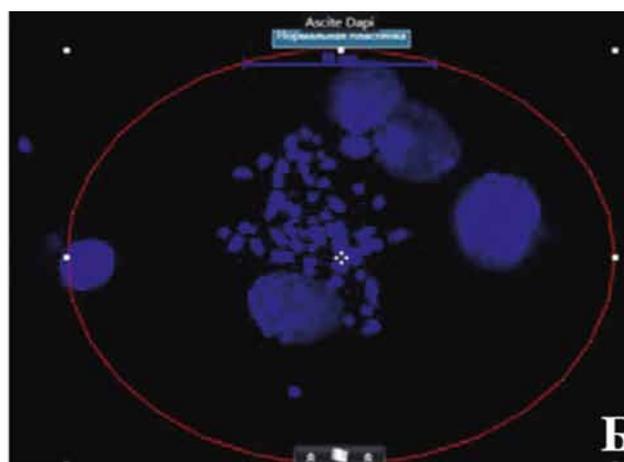
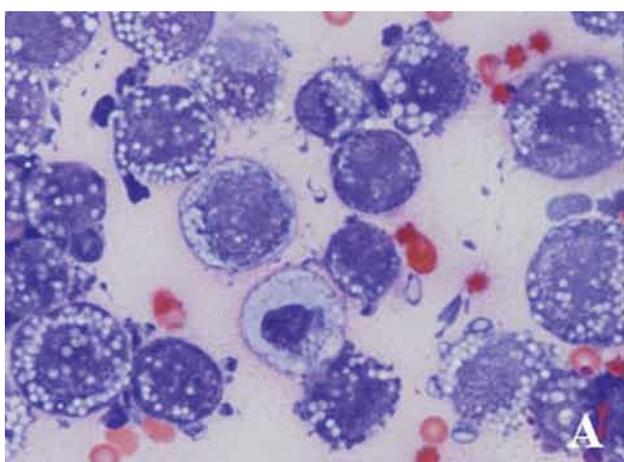


Рис. 3. Цитологическое исследование асцитической жидкости и метафазная пластинка опухолевой клетки.  
 А — мазок асцитической жидкости. Окраска по Паппенгейму, ув.  $\times 1000$ ;  
 Б — метафазная пластинка. Окраска 4',6-диамидино-2-фенилиндолом (DAPI), флуоресцентная детекция



Рис. 4. Макроскопическая картина на аутопсии павших животных из группы ОТ. А — опухоль размером 2,2 см в наибольшем измерении одного из яичников; Б — опухоль яичника с распространением на тело матки, рога матки, парагонадную клетчатку



Рис. 5. Макроскопическая картина на аутопсии павших животных из группы ВТ. А — ПК и геморрагический асцит (асцит частично эвакуирован); Б — ПК: поражение брыжейки кишечника, яичников, тела и рогов матки, парагонадной клетчатки, большого сальника и купола диафрагмы

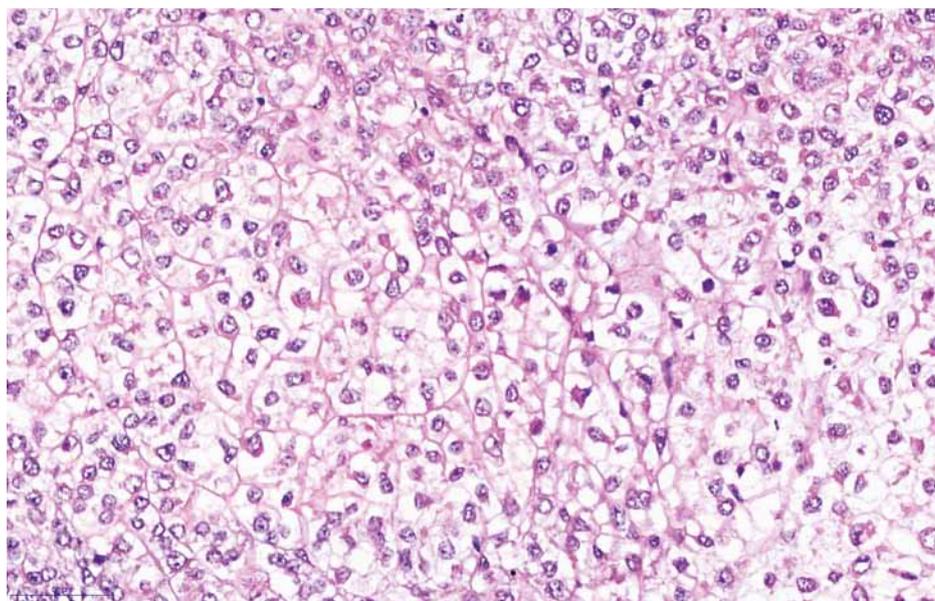


Рис. 6. Фокус high-grade карциномы (СКВС3), гематоксилин и эозин, ув.  $\times 400$

*Штамм асцитного рака яичников.* Опухоль яичника ОЯ была получена в результате трансплацентарного канцерогенеза высоких доз 7,12-диметилбензантрацена (ДМБА) [20]. Исходный гистологический тип опухоли — метастазирующая папиллярная аденокарцинома, в настоящее время — асцитная опухоль. Штамм поддерживается на крысах-самках Wistar. На 7-9 день после внутрибрюшинной перевивки осуществляли забор асцита и трансплантировали ортотопически или внутрибрюшинно экспериментальным животным.

*Методика ВТ.* Исходный асцит разводили стерильным 0,9% раствором натрия хлорида (ООО «Славянская аптека, Россия) и перевивали внутрибрюшинно в правый нижний квадрант брюшной полости инсулиновым шприцом по  $1 \times 10^7$  клеток в 0,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида на крысу.

*Методика ОТ.* Для профилактики болевого синдрома за 30 минут до процедуры животным-реципиентам подкожно вводили мелоксикам (ПФК Обновление, Россия) 2 мг/кг (далее 2 раза в сутки с 0 по 2 день после операции). Животным давали ингаляционный наркоз изофлюраном (Эбботт Лэбораториз Лимитед, Великобритания); индукционный — 5%, поддерживающий — 2,5%. Операционное поле подвергали эпиляции и обрабатывали йодно-спиртовым раствором. Выполняли срединную лапаротомию разрезом 6-8 см, отступив 1 см от нижнего края мечевидного отростка. Обеспечивали доступ к обоим яичникам. Трансплантацию асцитической жидкости, содержащей  $4,3 \pm 0,5 \times 10^6$  (mean  $\pm$  SD) опухолевых клеток, осуществляли при помощи инсулинового шприца с иглой 29G прямо под мембрану сумки левого и правого яичников (рис. 1). Объем вводимой клеточной суспензии составлял 25 мкл.

После инъекции для предотвращения попадания опухолевых клеток в брюшную полость иглу очень быстро вынимали. Далее переднюю брюшную стенку ушивали непрерывным матрасным швом рассасывающейся нитью (3-0), на кожу накладывали простой узловой шов из нерассасывающегося шовного материала (3-0). Дополнительно рану укрепляли клеем БФ-6 (АО «Вертекс», Россия). Сразу после ушивания раны для профилактики дегидратации подкожно вводили 8 мл физиологического раствора. Внутримышечно

вводили цефепим (ОАО «Синтез», Россия) 60 мг/кг (далее в течение 4 дней раз в сутки). Животное помещали на впитывающую простынь в пластиковой клетке. Под половину клетки с целью профилактики гипотермии подкладывали нагревательную платформу (температура 40°C). Для уменьшения стресса в клетку помещали картонные «норки-домики». Первые пять суток послеоперационную рану обрабатывали мазью диоксометилтетрагидропиримидин + хлорамфеникол (АО «Нижфарм, Россия»).

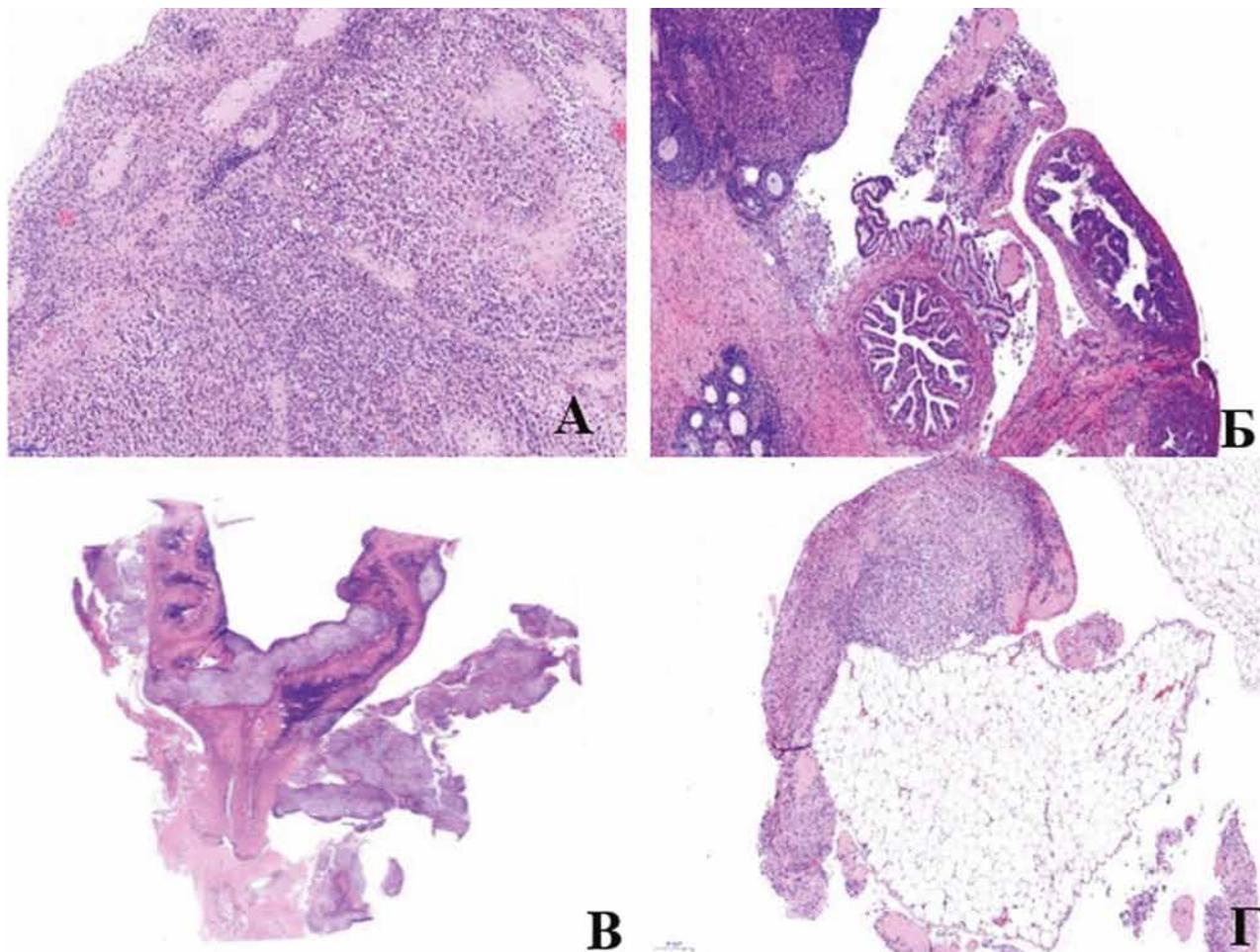


Рис. 7. Микроскопическая картина опухолевого поражения репродуктивных органов самок Wistar. А — тотальное замещение опухолью ткани одного из яичников, гематоксилин/эозин,  $\times 100$ ; Б — опухоль яичника и яйцевода, гематоксилин/эозин,  $\times 40$ ; В — инвазия опухоли в тело и рога матки, гематоксилин/эозин,  $\times 5$ ; Г — очаг СКВСЗ в парагонадной клетчатке, гематоксилин/эозин,  $\times 60$

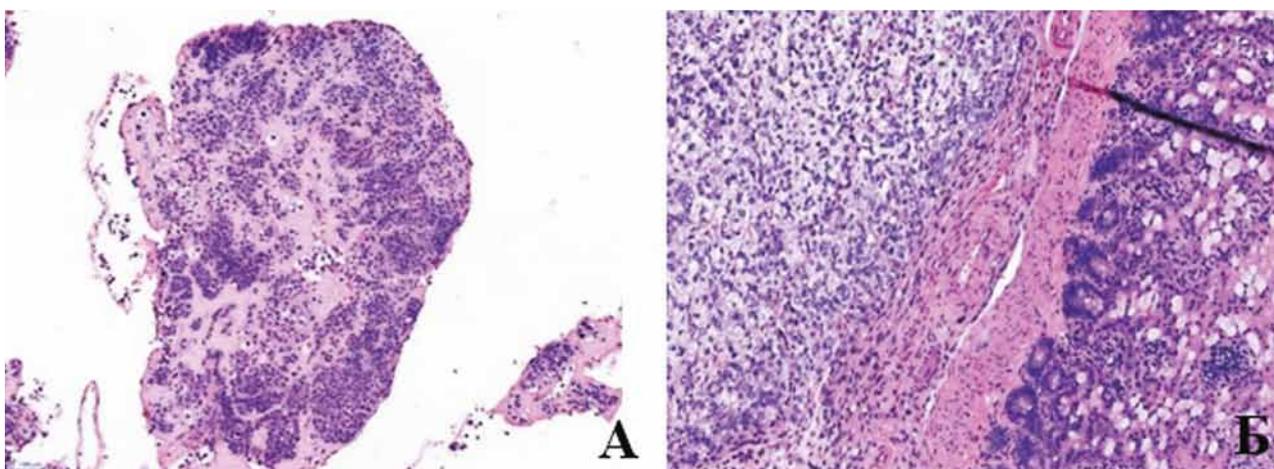


Рис. 8. Микроскопическая картина опухолевого поражения различных органов. А — фрагмент большого сальника с инфильтрацией опухолью, гематоксилин/эозин,  $\times 40$ ; Б — опухоль в серозной оболочке стенки тонкой кишки, гематоксилин/эозин,  $\times 200$

**Оцениваемые параметры.** Наблюдение за животными-реципиентами осуществляли в течение всего периода жизни. Оценивали показатели ОВ крыс в двух группах. Павших животных подвергали полной аутопсии. Определяли индекс перитонеального канцероматоза (ИПК) по модифицированной методике, предложенной Klaver Y.L. et al. [27]. После лапаротомии брюшная полость внимательно исследовалась на предмет наличия опухолевых узлов в восьми зонах (см. табл. 1). Опухолевый рост в каждой зоне оценивали полуколичественно, где 0 баллов — нет видимой макроскопически опухоли; 1 балл — ограниченный рост опухоли (диаметр опухолевых узлов 1-2 мм); 2 балла — умеренный рост опухоли (диаметр опухолевых узлов 2-4 мм); 3 балла — выраженный рост опухоли (диаметр опухолевых узлов более 4 мм). Оценивали массу асцита в брюшной полости. Оба яичника каждой крысы, а также органы и ткани с макроскопическими признаками ПК подвергали стандартному гистологическому исследованию при световой микроскопии после окраски гематоксилином и эозином. Также готовили цитологические мазки асцита и плеврального выпота с окраской по методу Паппенгейма.

*Статистический анализ*

Статистическую обработку результатов эксперимента проводили с помощью пакета GraphPad Prism версии 8.0. Нормальность распределения проверялась на основании критерия Шапиро-Уилка и графиков квантиль-квантиль (QQ plot). Для сравнения нормально распределенных количественных данных использовали непарный критерий Стьюдента. Для сравнения не нормально распределенных количественных данных использовали критерий Манна-Уитни. Данные по ОВ животных графически представлены в виде кривых Каплана-Мейера. Для сравнения кривых ОВ применяли логранговый критерий. Все критерии были двусторонними. Различия считались статистически значимыми при  $P < 0,05$ .

**Результаты**

Прививаемость опухоли в обеих группах составила 100%. Среднее время, затраченное на ОТ, составило  $34 \pm 2$  мин (mean±SD). В группе с ОТ пери- и постоперационной смертности не наблюдалось. Опухолеспецифическая летальность — 100%. На рис. 2 представлены кривые ОВ животных двух экспериментальных групп. В группе с ОТ опухоли медиана ОВ составила 29 дней, в группе с ВТ — 21 день. Различия в ОВ были статистически достоверны.

На аутопсии у павших животных из обеих групп в брюшной полости определялся геморрагический асцит. В мазках асцитической жидкости определялись обширные поля клеток СКВСЗ (клетки полиморфные, резко атипичные с крупными ядрами с ядрышками и высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, дискретно лежащие среди полей клеток моноцитарного ряда). Клетки были сильно вакуолизированы (рис. 3).

Оба яичника в группе ОТ, как правило, были макроскопически изменены, бугристы. В то же время в группе ВТ таких видимых изменений яичников практически не наблюдалось. В результате имплантационного распространения

опухоли наблюдали обширное поражение рогов и тела матки, парагонадной клетчатки. Причем поражение этих органов и тканей в группе ОТ было более выражено. Большой сальник выглядел набухшим из-за опухолевой инфильтрации. Также определялись множественные узлы в брыжейке кишечника, опухолевые массы в воротах печени, узлы в куполе диафрагмы (рис. 4, рис. 5).

Частыми находками на аутопсии были опухолевые конгломераты творожистой консистенции в различных зонах брюшной полости. Описанная макроскопическая картина была характерна как для крыс с ОТ, так и для крыс с ВТ. У одной крысы из 10 (10%) в группе ОТ на вскрытии отсутствовал асцит и ПК, при этом наблюдалось поражение органов грудной полости и злокачественный плевральный выпот, подтвержденный цитологически. Она была исключена из подсчета ИПК. Значимых различий между группами в общем ИПК и массе асцита не было (табл. 1).

**Таблица 1. ИПК и масса асцита на аутопсии у животных с ОТ и ВТ опухоли**

Локализация очагов†	Группа ОТ (n=10)	Группа ВТ (n=10)
Большой сальник	3 (0-3)	3 (3-3)
Пространство между печенью и диафрагмой	3 (0-3)	3 (0-3)
Ворота печени	3 (0-3)	3 (0-3)
Брыжейка	3 (0-3)	3 (0-3)
Диафрагма	0 (0-3)	0 (0-3)
Яичники	3 (0-3)	0 (0-3)
Париетальная брюшина	0 (0-0)	0 (0-3)
Тело и рога матки с парагонадной клетчаткой	2 (0-3)	1,5 (0-3)
Общий ИПК*	12,6 (2,0)	13,6 (1,7)а
Масса асцита, г*	78,0 (9,6)	65,8 (13,3)б

Данные представлены в виде †медианы (min-max) и \*среднего (SEM). "а" — различия статистически не значимы; критерий Манна-Уитни,  $P=0,7989$ ; "б" — различия статистически не значимы; непарный критерий Стьюдента,  $P=0,4707$ .

При морфологическом исследовании аутопсийного материала животных из обеих групп обнаруживалась сходная микроскопическая картина опухолевого роста в органах и тканях, представленная полями инвазивной злокачественной опухоли папиллярно-солидного строения, состоящей из округлых клеток со скудной эозинофильной или оптически пустой цитоплазмой, с крупными резко атипичными полиморфными ядрами, с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением (рис. 6).

В 100% случаев при гистологическом анализе ткани обоих яичников двух экспериментальных групп развивалась СКВСЗ, субтотально или тотально замещающая нормальную ткань яичника, с распространением на яйцевод, рога и тело матки, парагонадную клетчатку (рис. 7).

Множественные фокусы СКВСЗ определялись в ткани большого сальника, серозной оболочке стенки кишки и брюшине диафрагмы с инвазией в мышечный слой (рис. 8).

### Обсуждение

К сожалению, в настоящее время существует крайне мало моделей для изучения как специфичных для рака яичников путей метастазирования (внутрибрюшинное распространение), так и для оценки метастатического потенциала ЭРЯ в целом [28]. Опухолевый штамм сингенной СКВСЗ доступен в России, не требует специальных (стерильных) условий содержания лабораторных животных. В представленной экспериментальной работе мы впервые сравнили характерные особенности опухолевого роста этого штамма у крыс-самок Wistar после ОТ (под капсулу сумки яичника) и ВТ. Оба способа трансплантации позволяют воспроизвести поздние стадии (III-IV стадии) ЭРЯ у женщин. При этом ВТ выполняется значительно быстрее и не требует условий операционной. Нами установлено, что способ трансплантации опухоли не влиял на степень прививаемости опухоли, гистологические характеристики, характер внутрибрюшинного распространения опухоли и объем асцита. Следует отметить больший объем опухолевого поражения репродуктивных органов самок (яичники, рога и тело матки, парагонадная клетчатка) в группе ОТ. Отсутствие статистически значимых различий в общем ИПК (12,6 против 13,6 для ОТ и ВТ соответственно) можно объяснить тем, что этот показатель определялся у павших животных *post mortem*. Вероятно, лучшей оценкой было бы определять этот параметр на определенные сроки развития опухоли у крыс, подвергнутых эвтаназии, а не у павших животных с массивным ПК. Кроме того, следует учитывать и крайне агрессивный рост этого штамма. Достоверные различия в ОБ животных в двух группах (медианы ОБ 21 и 29 дней в группе ВТ и ОТ соответственно) можно объяснить меньшим количеством клеток, прививаемых под мембрану сумки яичника, ограниченным объемом введения 25 мкл. Необходимо учитывать возможное влияние микроокружения и стромы яичника на опухолевый рост и процессы диссеминации первичной опухоли, в том числе из-за анатомических особенностей строения яичника грызунов [29].

### Заключение

Оба способа (ОТ и ВТ) трансплантации сингенной СКВСЗ иммунокомпетентным животным могут применяться в доклинических исследованиях с разной целью. ОТ более пригодна для изучения биологии опухолевого роста, противоопухолевого иммунитета, эпителиально-стромальных взаимодействий, процессов васкуляризации опухоли. ВТ применима в поисковых онкофармакологических исследованиях, в апробации новых средств интраперитонеальной терапии и перфузионных технологий.

#### Участие авторов

*Муразов Я.Г.* — разработка дизайна исследования, выполнение исследования, обработка результатов, написание, редактирование текста статьи. *Стуков А.Н.* — обработка результатов, написание, редактирование текста статьи. *Нюганен А.О.* — подготовка и анализ гистологического материала, редактирование текста статьи. *Артемьева А.С.* — критические замечания, редактирование текста статьи.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### ЛИТЕРАТУРА

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.* 2018;68(6):394–424. doi:10.3322/caac.21492.
2. Momenimovahed Z., Tiznobaik A., Taheri S. et al Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int. J. Womens Health.* 2019;11:287–299. doi:10.2147/IJWH.S197604.
3. Reid B.M., Permuth J.B., Sellers T.A. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol. Med.* 2017;14(1):9–32.
4. van Baal J.O.A.M., van Noorden C.J.F., Nieuwland R, et al. Development of Peritoneal Carcinomatosis in Epithelial Ovarian Cancer: A Review. *J. Histochem. Cytochem.* 2018; 66(2):67–83. doi:10.1369/0022155417742897.
5. Helderma R.F.C.P.A., Löke D.R., Kok H.P. et al. Variation in Clinical Application of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: A Review. *Cancers (Basel).* 2019;11(1):78. doi:10.3390/cancers11010078.
6. Fredrickson T.N. Ovarian tumors of the hen. *Environ. Health Perspect.* 1987;73:35–51. doi:10.1289/ehp.877335.
7. Kuhn E., Tisato V., Rimondi E. et al. Current Preclinical Models of Ovarian Cancer. *J. Carcinog. Mutagen.* 2015;6:2.

8. Cooper T.K., Gabrielson K.L. Spontaneous lesions in the reproductive tract and mammary gland of female non-human primates. *Birth Defects Res. B. Dev. Reprod. Toxicol.* 2007;80(2):149–170. doi:10.1002/bdrb.20105.
9. Krarup T. Oocyte destruction and ovarian tumorigenesis after direct application of a chemical carcinogen (9:0-dimethyl-1:2-benzanthrene) to the mouse ovary. *Int. J. Cancer.* 1969;4(1):61–75. doi:10.1002/ijc.2910040109.
10. Toth B. Susceptibility of guinea pigs to chemical carcinogens: 7,12-Dimethylbenz(a)anthracene and urethane. *Cancer Res.* 1970;30(10): 2583–2589.
11. Tunca J.C., Ertürk E., Ertürk E. et al. Chemical induction of ovarian tumors in rats. *Gynecol. Oncol.* 1985;21(1):54–64. doi:10.1016/0090-8258(85)90232-x.
12. Nishida T., Sugiyama T., Katabuchi H. et al. Histologic origin of rat ovarian cancer induced by direct application of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 1986;38(4):570–574.
13. Connolly D.C., Bao R., Nikitin A.Y., et al. Female mice chimeric for expression of the simian virus 40 TAG under control of the MISIR promoter develop epithelial ovarian cancer. *Cancer Res.* 2003;63(6): 1389–1397.
14. Kim J., Coffey D.M., Creighton C.J. et al. High-grade serous ovarian cancer arises from fallopian tube in a mouse model. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2012;109(10):3921–3926. doi:10.1073/pnas.1117135109.
15. Perets R., Wyant G.A., Muto K.W. et al. Transformation of the fallopian tube secretory epithelium leads to high-grade serous ovarian cancer in Brca;Tp53;Pten models. *Cancer Cell.* 2013;24(6):751–765. doi:10.1016/j.ccr.2013.10.013.
16. Hernandez L., Kim M.K., Lyle L.T. et al. Characterization of ovarian cancer cell lines as in vivo models for pre-clinical studies. *Gynecol. Oncol.* 2016;142(2):332–340. doi:10.1016/j.ygyno.2016.05.028.
17. Hallas-Potts A., Dawson J.C., Herrington C.S. Ovarian cancer cell lines derived from non-serous carcinomas migrate and invade more aggressively than those derived from high-grade serous carcinomas. *Sci. Rep.* 2019;9(1):5515. doi: 10.1038/s41598-019-41941-4.
18. Fu X., Hoffman R.M. Human ovarian carcinoma metastatic models constructed in nude mice by orthotopic transplantation of histologically-intact patient specimens. *Anticancer Res.* 1993;13(2):283–286.
19. Wu J., Zheng Y., Tian Q. et al. Establishment of patient-derived xenograft model in ovarian cancer and its influence factors analysis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2019;45(10): 2062–2073. doi:10.1111/jog.14054.
20. Погосянц, Е.Е., Пригожина Е.Л., Еголина Н.А. Перевиваемая асцитная опухоль яичника крысы (штамм ОЯ). *Вопросы онкологии.* 1962;8(11):29-36 [Pogosyants, E.E., Prigozhina E.L., Egolina N.A. Perevivaemaya astsitnaya opukhol' yaichnika krysy (shtamm OYa). *Vopr. Oncol.* 1962;8(11):29-36 (In Russ.)].
21. Wilkinson-Ryan I., Pham M.M., Sergeant P. et al. A Syngeneic Mouse Model of Epithelial Ovarian Cancer Port Site Metastases. *Transl. Oncol.* 2019; 12(1):62–68. doi:10.1016/j.tranon.2018.08.020.
22. McCloskey C.W., Goldberg R.L., Carter L.E. et al. A new spontaneously transformed syngeneic model of high-grade serous ovarian cancer with a tumor-initiating cell population. *Front. Oncol.* 2014;4:53. doi:10.3389/fonc.2014.00053.
23. Scott C.L., Mackay H.J., Haluska P. Jr. Patient-derived xenograft models in gynecologic malignancies. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book.* 2014:e258–e266. doi:10.14694/EdBook\_AM.2014.34.e258.
24. Муразов Я.Г., Нюганен А.О., Артемьева А.С. Экспериментальное моделирование карциномы яичника. *Лабораторные животные для научных исследований.* 2020;3. doi.org/10.29296/2618723X-2020-03-05 [Murazov Ia.G., Niuganen A.O., Artemyeva A.S. Experimental modeling of ovarian carcinoma. *Laboratory Animals for Science.* 2020;3. doi.org/10.29296/2618723X-2020-03-05 (In Russ.)].
25. Magnotti E., Marasco W.A. The latest animal models of ovarian cancer for novel drug discovery. *Expert Opin. Drug Discov.* 2018;13(3):249-257. doi:10.1080/17460441.2018.1426567.
26. Yoshida Y., Kamitani N., Sasaki H. et al. Establishment of a liver metastatic model of human ovarian cancer. *Anti-cancer Res.* 1998;18(1A):327-331.
27. Klaver Y.L., Hendriks T., Lomme R.M. et al. Intraoperative hyperthermic IP CT after CRS cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis in an experimental model. *Br. J. Surg.* 2010. 97(12):1874-1880. doi: 10.1002/bjs.7249.
28. Shaw T.J., Senterman M.K., Dawson K. et al. Characterization of intraperitoneal, orthotopic, and metastatic xenograft models of human ovarian cancer. *Mol. Ther.* 2004; 10(6):1032-1042. doi:10.1016/j.ymthe.2004.08.013.
29. Preston C.C., Goode E.L., Hartmann L.C. et al. Immunity and immune suppression in human ovarian cancer. *Immunotherapy.* 2011;3(4):539–556. doi:10.2217/imt.11.20.

Поступила в редакцию 30.10.2020 г.

*Ia.G. Murazov, A.N. Stukov, A.O. Niuganen, A.S. Artemyeva*

**Comparative characteristics of models of advanced ovarian carcinoma after orthotopic and intraperitoneal transplantation of a syngeneic tumor**

FSBI «N.N. Petrov NMRC of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russia, St. Petersburg

**Aim.** To reveal the characteristic features of tumor growth after orthotopic (OT) and intraperitoneal transplantation (IT) of high-grade syngeneic ovarian carcinoma.

**Material and methods.** Twenty mature female Wistar rats were randomized into two groups of ten each. The first group — animals underwent OT of ovarian carcinoma (4,3×10<sup>6</sup> cells) under the membrane of the bursa of the left and right ovaries; the second group — animals underwent IT of the tumor (4,3×10<sup>7</sup> cells). The endpoints of the study included an assessment of the overall survival (OS) of rats in two groups, determination of the peritoneal cancer index (PCI) on autopsy, and ascites weight. Autopsy material was histologically assessed analysis by light microscopy after standard staining. Cytological examination of ascitic fluid was carried out.

**Results.** Median OS was 29 days and 21 days in the OT and IT groups, respectively (log-rank test,  $P = 0.0276$ ). Autopsy did not reveal significant differences in total PCI (12.6 vs 13.6 in the OT and IT groups, respectively) and ascites weight (78.0 g in the OT vs 65.8 g in the IT group). The method of transplantation did not affect the tumor grafting, histological characteristics, the nature of intraperitoneal spread and the ascites volume. It should be noted that there was a greater volume of tumor lesions in the organs of the reproductive system of rats (ovaries, uterus with horns, paragonadal fat pad) in the OT group.

**Conclusion.** Both methods of transplantation allow to reproduce the advanced stages (III-IV stages) of epithelial ovarian carcinoma in women. OT requires more time and operating conditions. OT and IT can be used to solve various problems in fundamental and routine preclinical cancer research.

Key words: ovarian cancer; high-grade serous carcinoma; peritoneal carcinomatosis; ascites; preclinical trials

