

ISSN 0507-3758

ЖУРНАЛ ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ИЗДАНИЙ ВАК

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

4-2021

TOM 67 VOL. 67

PROBLEMS
IN ONCOLOGY

VOPROSY ONKOLOGII

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

ТОМ 67 – 2021

|4

*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

4

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: 612. Подписано в печать: 13.08.2021 г. Дата выхода в свет: 30.08.2021 г.

Тираж 160 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. Сайт журнала: <http://voprosyonkologii.ru>

Издатель—АННМО «Вопросы онкологии»

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

Адрес издателя: 197758, Россия, 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. KANAIEV (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: 612. Signed to print: 13.08.2021. Published by: 30.08.2021.

The circulation is 160 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 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

Дубинина Т.В., Левченко Е.В., Михнин А.Е., Мамонтов О.Ю.

Изолированное метастатическое поражение легких: обзор прогностических критериев для хирургического лечения

Андреев Д.А., Кашурников А.Ю., Завьялов А.А.
Скрининг на колоректальный рак: пороговые концентрации гемоглобина в фекальном иммунохимическом тесте (обзор зарубежных рекомендаций)

Жукова Г.В., Вереникина Е.В., Протасова Т.П., Якубова Д.Ю., Волкова А.В.

Экспериментальные модели в изучении патогенеза и разработке методов лечения рака яичников (систематический обзор)

Гафиуллина А.Д., Афанасьева З.А., Гарипов К.А., Абрамова З.И.

Влияние некоторых белков аутофагии (LC3b и Beclin) и апоптоза (Casp8 и Bcl-2) на клиническое течение рака яичников

Таскаева Ю.С., Шатрук А.Ю., Бгатова Н.П.
Роль аутофагии и везикулярного транспорта в развитии меланомы

Статистика

Мурашко Р.А., Шматкова А.М.

Первичная инвалидность взрослого населения Краснодарского края вследствие злокачественных новообразований

Мерабишвили В.М., Юркова Ю.П., Левченко Е.В., Щербakov А.М., Кротов Н.Ф.

Состояние онкологической помощи в России: рак легкого, выживаемость больных (популяционное исследование на уровне федерального округа)

Валькова Л.Е., Мерабишвили В.М., Панкратьева А.Ю., Агаева А.В., Рыжов А.Ю., Потехина Е.Ф., Щербakov А.М., Дяченко А.А., Ворошилов Ю.А., Вальков М.Ю.

Выживаемость больных ЗНО, включенными в программу первого этапа диспансеризации отдельных групп взрослого населения: эпидемиологический анализ на основе данных канцер-регистра

Оригинальные статьи

А. Клинические исследования

Сергийко С.В., Лукьянов С.А., Титов С.Е., Веряскина Ю.А., Романчишен А.Ф., Гостимский А.В., Казачков Е.Л., Пастернак И.А.

Прогностические возможности молекулярно-генетического тестирования для оценки риска рецидива папиллярного рака щитовидной железы у детей

Reviews

449 Dubinina T.V., Levchenko E.V., Mikhnin A.E., Mamontov O.Y.

Isolated metastatic lung disease: review of prognostic factors for surgical treatment

456 Andreev D.A., Kashurnikov A.Yu., Zavyalov A.A.
Colorectal cancer screening: foreign guidelines on fecal immunochemical test cut-off (Review)

463 Zhukova G.V., Verenikina E.V., Protasova T.P., Yakubova D.Yu., Volkova A.V.
Experimental models in the study of pathogenesis and the development of treatments for ovarian cancer (systematic review)

474 Gafiullina A.D., Afanasieva Z.A., Garipov K.A., Abramova Z.I.

The effect of certain autophagy proteins (LC3b and Beclin) and apoptosis (Casp8 and Bcl-2) on the clinical course of ovarian cancer

480 Taskaeva Iu.S., Shatruk A.Iu., Bgatova N.P.
The role of autophagy and vesicular trafficking in melanoma development

Statistics

485 Murashko R.A., Shmatkova A.M.
Primary disability of the adult population of the Krasnodar Territory due to malignant neoplasms

492 Merabishvili V.M., Yurkova Yu.P., Levchenko E.V., Shcherbakov A.M., Krotov N.F.
The state of cancer care in Russia: lung cancer, patient survival (population study at the federal district level)

501 Valkova L.E., Merabishvili V.M., Pankratyeva A.Yu., Agaeva A.V., Ryzhov A.Yu., Potekhina E.F., Shcherbakov A.M., Dyachenko A.A., Voroshilov Yu.A., Valkov M.Yu.
Survival of cancer patients screened at the first stage of Dispanserization of certain groups of the adult population: a population-based epidemiological analysis

Original research

A. Clinical research

511 Sergiyko S.V., Lukyanov S.A., Titov S.E., Veryaskin Yu.A., Romanchishen A.F., Gostimskiy A.V., Kazachkov E.L., Pasternak I.A.

Prognostic possibilities of molecular genetic testing for assessing the risk of recurrence of papillary thyroid cancer in children

<p>Ходорович О.С., Солодкий В.А., Калинина-Масри А.А., Саркисян К.Д., Шерстнева Т.В., Клешнева В.О., Канахина Л.Б. Рак молочной железы у пациенток после аугментации имплантатами</p> <p>Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Мамедли З.З., Алиев В.А., Власов О.А., Олтаржевская Н.Д., Коровина М.А. Радиомодификаторы в комбинированном лечении больных раком прямой кишки</p> <p>Франциянц Е.М., Меньшенина А.П., Моисеенко Т.И., Ушакова Н.Д., Вереникина Е.В., Погорелова Ю.А. Черярина Н.Д., Гусев В.И., Евсегнеева И.В. Влияние модифицированной неoadъювантной химиотерапии на уровень онкобелка Е6 в ткани опухоли шейки матки, инфицированной ВПЧ</p> <p>Давыдова И.Ю., Карселадзе А.И., Кузнецов В.В., Мещерякова Л.А. Хирургическое лечение рецидива серозной пограничной опухоли яичников</p> <p>Лавринович О.Е., Яковлева М.Г., Берлев И.В., Урманчеева А.Ф. Сохранение фертильности больным злокачественными и пограничными опухолями яичников</p> <p>Беляев А.М., Прохоров Г.Г., Буровик И.А., Оконежникова Д.В. Технология пункционной криоабляции метастатических поражений костей</p> <p>Щелкова О.Ю., Яковлева М.В., Усманова Е.Б., Софронов Д.И., Рылников П.А., Саржевская Я.А., Сальков А.Г. К разработке психосоциальной модели качества жизни онкологических больных после ампутации нижней конечности</p> <p>Хмелевский Е.В., Бычкова Н.М. Особенности болевого синдрома у больных с метастатическим поражением скелета</p> <p style="text-align: center;">Клинический случай</p> <p>Васильев А.Е., Янус Г.А., Суспицын Е.Н., Иевлева А.Г., Соколова Т.Н., Бизин И.В., Соколенко А.П., Преображенская Е.В., Ни В.И., Лайдус Т.А., Чуйнышена С.А., Горгуль Ю.А., Алексахина С.Н., Михетько А.А., Имянитов Е.Н. Случай рака молочной железы у носительницы патогенной мутации в гене pms2</p> <p style="text-align: center;">Юбилей</p> <p>Члену-корреспонденту РАН В.Ф. Семиглазову — 80 лет</p>	<p>518 Khodorovich O.S., Solodkiy V.A., Kalinina-Masri A.A., Sarkisyan K.D., Sherstneva T.V., Kleshneva V.O., Kanakhina L.B. Breast cancer in patients after augmentation with implants</p> <p>525 Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Mammadli Z.Z., Aliiev V.A., Vlasov O.A., Oltarzhevskaya N.D., Korovina M.A. Radiomodifiers in the combined treatment of rectal cancer patients</p> <p>531 Frantsiyants E.M., Menshenina A.P., Moiseenko T.I., Ushakova N.D., Verenikina E.V., Pogorelova Y.A., Cheryarina N.D., Gusev V.I., Evsegneeva I.V. Effect of modified neoadjuvant chemotherapy on levels of E6 oncoprotein in HPV-infected cervical tumor tissue</p> <p>538 Davydova I.Iu., Karseladze A.I., Kuznetsov V.V., Meshcheriakova L.A. Surgical treatment of recurrent borderline serous ovarian tumor</p> <p>547 Lavrinovich O.E., Yakovleva M.G., Berlev I.V., Urmancheeva A.F. Fertility preservation surgeries and reproductive technologies in patients with early ovarian cancer and borderline tumors</p> <p>554 Belyaev A.M., Prokhorov G.G., Burovik I.A., Okonechnikova D.V. Cryoablation technology for bone metastases</p> <p>559 Shchelkova O.Yu., Iakovleva M.V., Usmanova E.B., Sofronov D.I., Rylnikov P.A., Sarzhevskaya Ya.A., Salkov A.G. The development of quality of life psychosocial model in cancer patients after lower limb amputation</p> <p>569 Khmelevsky E.V., Bychkova N.M. Features of pain syndrome in patients with bone metastasis</p> <p style="text-align: center;">Clinical practice</p> <p>579 Vasiliev A.E., Yanus G.A., Suspitsin E.N., Iyevleva A.G., Sokolova T.N., Bizin I.V., Sokolenko A.P., Preobrazhenskaya E.V., Ni V.I., Laidus T.A., Chuinyshena S.A., Gorgul Yu.A., Aleksakhina S.N., Mikhetko A.A., Imyanitov E.N. A case of breast cancer in pms2 mutation carrier</p> <p style="text-align: center;">Jubilee</p> <p>584 Corresponding member of the RAS V.F. Semiglazov is celebrating his 80th anniversary</p>
--	---

Т.В. Дубинина, Е.В. Левченко, А.Е. Михнин, О.Ю. Мамонтов

Изолированное метастатическое поражение легких: обзор прогностических критериев для хирургического лечения

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

В настоящее время хирургический метод остается ведущим в комбинированном лечении легочных метастазов. Данный обзор отражает современные сведения о прогностических критериях для хирургического лечения (как первичной метастазэктомии, так и повторных резекций и химиоперфузии легкого) изолированного метастатического поражения легких злокачественными образованиями различной органопринадлежности. Делается вывод, что знание влияния различных факторов на общую выживаемость создаст основу к составлению точного алгоритма при определении показаний к хирургическому лечению пациентов с метастатическим поражением легких.

Ключевые слова: легочные метастазы, метастазэктомия, изолированная химиоперфузия легкого, прогностические факторы, рецидивы метастазов в легких, повторные легочные резекции

Наиболее часто поражаемым органом при метастазировании являются легкие [1, 2]. Метастазы в легких выявляются у 6–30% больных со злокачественными новообразованиями различной локализации [3, 4]. При успешно излеченной первичной опухоли, легочные метастазы часто длительное время могут оставаться единственным, а иногда и последним проявлением заболевания, что принято называть изолированным метастатическим поражением легких [2].

В настоящее время хирургическое лечение играет ведущую роль в комплексе лечебных мероприятий при изолированном метастатическом поражении лёгких [5–7]. Выполнение метастазэктомии является общепринятым лечебным подходом [8, 9]. И все же результаты только лишь метастазэктомии нельзя считать успешными поскольку рецидивное метастатическое поражение легочной ткани выявляется у 28–64% оперированных больных [9, 10]. С целью воздействия на микрометастазы, как источника последующего рецидивирования, и для повышения локального контроля в легком после метастазэктомии предложена методика хирургической высокодозной регионарной химиотера-

пии — изолированной химиоперфузии легкого (ИХПЛ) [11, 12]. На сегодняшний день ИХПЛ рассматривается как перспективный компонент комбинированного лечения метастатического поражения легких, являясь относительно безопасной и хорошо воспроизводимой методикой [13–15]. Небольшое число исследований по ее применению и оценке клинической эффективности [13, 16–21] обусловлено не только техническими сложностями выполнения, но и отсутствием точных прогностических критериев отбора пациентов для выполнения ИХПЛ с метастазэктомией.

В наши дни основными проблемами данного направления являются значительная биологическая гетерогенность групп больных и отсутствие точных критериев для отбора к первичной метастазэктомии, к повторным резекциям и к ИХПЛ. Этим обусловлен ретроспективный или нерандомизированный характер опубликованных работ, а имеющиеся исследования посвящены отдельным прогностическим факторам в рамках изучения каждой конкретной первичной опухоли [37, 48, 59, 62, 67, 75, 79, 81].

Определение показаний для хирургического лечения легочных метастазов

Впервые критерии отбора пациентов для выполнения метастазэктомии, применяемые как показания к хирургической резекции, были сформулированы Thomford N.R. и соавт. в 1965 г.: первичная опухоль должна быть полностью излечена; должна быть возможность удаления всех метастазов из лёгкого при отсутствии экстрапульмональных метастазов; а также функциональные резервы организма пациента должны быть удовлетворительными [22].

Проведённые в последнее время исследования позволили расширить показания для хирургического лечения легочных метастазов. Принято возможным выполнять резекцию легочных метастазов пациентам, отвечающим следующим критериям: наличие резектабельной первичной опухоли или её рецидива, когда риски патологических состояний, связанные с осложненным течением метастатического процесса выше

рисков, связанных с первичной опухолью [23]; диагностированное метастатическое поражение печени одновременно или последовательно с метастазами в лёгких при карциноме толстой кишки [24–26]; неэффективность лекарственной противоопухолевой терапии [27–29].

Остается дискуссионным вопрос и о сроках проведения хирургического пособия при изолированном прогрессировании в легкие. По мнению некоторых авторов, больных с солитарными метастазами следует оперировать сразу при выявлении, без наблюдения [30, 31]. Однако появление солитарного метастаза в легком может служить предшественником множественного метастатического процесса в лёгких, что находит отражение в работах, объясняющих выжидательную тактику в течение нескольких месяцев перед выполнением метастазэктомии [15, 32]. Также целесообразно считать тактику определения показаний к операции в зависимости от эффекта проводимой химиотерапии [33].

Оценка прогностических факторов эффективности метастазэктомии по поводу изолированных легочных метастазов

В течение последних 25 лет в качестве факторов прогноза для метастазэктомии из легкого рассматривались следующие характеристики: возраст и пол пациента, гистологический тип первичной опухоли, продолжительность безрецидивного периода от излечения первичного опухолевого очага до появления метастазов в легких или безрецидивный интервал (DFI — disease-free interval), количество метастазов, время удвоения объема опухолевых узлов, величина наибольшего метастатического очага [7–9, 27, 37–39], латеральность (одно- или двустороннее поражение), расположение метастазов в легочной ткани (интрапаренхиматозное, субплевральное, смешанное), пальпаторные свойства удаленных метастатических очагов [8, 9, 31, 35], пораженность внутригрудных лимфатических узлов, полнота хирургической резекции, оперативный доступ (видеоассистированный или торакотомный), влияние неоадьювантной/адьювантной химиотерапии [10, 36–39]. В настоящее время, вследствие широкого изучения различных серологических, иммуногистохимических и молекулярных маркеров появилась возможность рассмотрения некоторых из них в качестве прогностических критериев, что также может помочь в отборе пациентов. Так повышенный дооперационный уровень раково-эмбрионального антигена (РЭА) в сыворотке крови пациентов при колоректальной карциноме является доказанным неблагоприятным прогностическим фактором [40, 41], как и повышенный уровень

альфа-фетопротейна (АФП) и хорионического гонадотропина (ХГЧ) при герминогенных опухолях [42]. Известно, что при колоректальном раке наличие мутаций в генах KRAS и BRAF ассоциировано с повышенным риском развития легочных метастазов и низкой общей выживаемости после метастазэктомии [43–45].

Многие исследования основываются на унивариантном или мультивариантном анализе основных прогностических факторов по отдельным наиболее часто метастазирующим в легкие опухолям у различных групп пациентов. Некоторые работы направлены на изучение результатов хирургического лечения гетерогенных групп пациентов. Так, при анализе 5206 случаев метастазэктомии, выполненном U. Pastorino и соавт., после полной метастазэктомии общая 5-, 10- и 15-летняя выживаемость составила 36, 26 и 22% соответственно (медиана 35 мес); в то время как при неполной резекции она оказалась 13% — через 5 лет и 7% — через 10 лет (медиана 15 мес). Среди перенесших полные резекции 5-летняя выживаемость составила 33% у пациентов с безрецидивным интервалом от 0 до 11 мес и 45% — с интервалом более 36 мес; 43% при единичных метастазах и 27% — при четырех и более очагов в легких. Многофакторный анализ показал лучший прогноз для пациентов с герминогенными опухолями, безрецидивным интервалом 36 мес и более, и единичными метастазами [8].

Younes R.N. и соавт. в 2012 г. после анализа 440 больных установили, что независимыми предикторами выживаемости при легочной метастазэктомии являются гистологический тип опухоли, сроки появления метастатических очагов (DFI), количество метастазов и величина наибольшего узла [46]. В то же время, неудовлетворительные результаты метастазэктомии диктуют необходимость поиска других возможных предикторов выживаемости для установления их прогностической значимости. Однако, анализ результатов лечения при различных гистологических типах первичных опухолей отражается в широкой вариативности показателей выживаемости.

Наибольшее число исследований по изучению прогностических критериев и оценке выживаемости для метастазэктомии проведено для пациентов с изолированным метастатическим поражением легких при колоректальном раке. На основании чего были определены следующие прогностические факторы для метастазэктомии: нормальный дооперационный уровень РЭА, количество метастазов <3, величина наибольшего метастатического очага <2,5 см, отсутствие поражения лимфоузлов корня легкого и средостения, DFI >36 мес [8, 9, 31, 34, 37, 38, 40, 41, 46–51]. При этом после легочной метастазэктомии показатель 5-летней

выживаемости варьирует в пределах от 24,4% до 82,0%, а 10-летней выживаемости от 11,0% до 48,4% со средним временем выживания от 33,9 до 98,0 мес в разных исследованиях [8–10, 24–26, 31, 34, 37–41, 46, 53–55].

Для группы больных остеогенными саркомами и саркомами мягких тканей метастазэктомия является «золотым стандартом» в случае изолированных метастазов в легких, а к прогностическим факторам относят: молодой возраст пациента, величину первичной опухоли <T2, длительный DFI>30 мес, одностороннее поражение, малое количество метастатических очагов, полную метастазэктомию. Дискутабельным остается вопрос о проведении неoadьювантной и адьювантной химиотерапии. Выживаемость в течение 5 лет после легочной метастазэктомии при саркомах составляет от 15,0 до 54,6%, в течение 10 лет от 11,0 до 44,9% со средней выживаемостью от 16,0 мес до 60,2 мес [8–10, 28, 31, 34, 38, 39, 46, 56–65].

Резекция метастазов меланомы в легких показывает лучшие результаты при полной метастазэктомии, количестве метастазов <3 и величине очагов <2 см, DFI>1 года, отсутствии поражения лимфатических узлов и при наличии ответа на предшествующую химио- или химиоиммунотерапию. В качестве независимого прогностического критерия выживаемости после метастазэктомии при меланоме выделяют время удвоения опухоли более 60 дней. Общая 3-летняя выживаемость колеблется от 14,0 до 41,0%, 5-летняя — от 21,0 до 34,0% с медианой выживаемости от 19,0 до 35 мес [8–10, 31, 34, 38, 39, 66–72].

При метастазировании в легкие опухолей головы и шеи лучший прогноз имеют пациенты до 60 лет при DFI >18 мес с неплоскоклеточным гистологическим типом опухоли при величине метастатических очагов <2,5 см без вторичного поражения внутригрудных лимфатических узлов. Показатель 5-летней выживаемости после хирургической резекции легочных метастазов составляет от 29,1% до 57,9%, а 10-летней — до 35,0%, при медиане выживаемости равной 26 мес [8–10, 34, 38, 39, 73–76].

Выполнение метастазэктомии при раке молочной железы с изолированными легочными метастазами остается дискутабельным вопросом. По имеющимся данным возможные критерии хорошего прогноза после хирургического пособия следующие: DFI >3 лет, возможность полной резекции, солитарный очаг, положительный рецепторный статус первичной опухоли. При этом показатель 5-летней выживаемости варьирует от 38,0 до 59,6%, а 10-летней — от 22,0 до 43,0% после легочной метастазэктомии с медианой выживаемости от 35,0 до 82,4 мес [8–10, 34, 38, 39, 77–79].

При опухолях мочевыделительной системы для метастазэктомии выявлены такие прогностические факторы как DFI >24 мес, величина наибольшего метастаза <3 см, метахронное развитие легочных метастазов. По данным литературы при изолированном вторичном поражении легких консолидация метастатического рака мочевыделительного тракта рекомендуется в случае ответа опухоли на предшествующую системную терапию; при развитии метастазов на начальном этапе или при солитарном метастатическом очаге; возможна R0 резекция; имеется стойкая стабилизация. Трехлетняя общая выживаемость составляет от 41,0% до 49%, 5-летняя — от 31,0 до 59% [80–83].

Для несеминомных герминогенных опухолей хирургическое лечение не связано с долгосрочной выживаемостью, но операция является частью тактики лечения, имея следующие показания к резекции метастазов в легких: отсутствие ответа на химиотерапию; рецидив после стандартной и второй линии химиотерапии; определение остаточной жизнеспособной опухоли. Значения 5- и 10-летней общей выживаемости варьируют от 42 до 82% и от 63 до 86% соответственно [42, 84].

Прогностические критерии для изолированной химиоперфузии легкого (ИХПЛ) и оценка их эффективности

С применением современной техники метастазэктомии с ИХПЛ удается достигнуть некоторого улучшения локального контроля после такого хирургического лечения с частотой рецидива метастазов в легких по данным авторов от 23 до 40,5% [20].

ИХПЛ, являясь, на сегодня, перспективной методикой, обладает минимальной системной токсичностью. К настоящему времени недостаточно изученными остаются отдаленные результаты лечения, а также факторы прогноза по применению методики ИХПЛ противоопухолевым препаратом в сочетании с метастазэктомией.

Как правило, известные предикторы эффективности для ИХПЛ с метастазэктомией определяются на основании анализа анамнеза заболевания пациента и данных, полученных в ходе операций.

Так, в работе Тимофеевой Е.С. и соавт. (2011 г.) по лечению 37 пациентов с изолированными легочными метастазами гетерогенной группы первичных опухолей выполнено 52 ИХПЛ цисплатином или мелфаланом с метастазэктомией, после анализа которых были определены следующие факторы прогноза: возраст пациентов, локализация метастазов в лёгких и гистологический тип первичной опухоли. По результатам исследования одногодичная и 3-летняя безрецидивная

(в лёгких) выживаемость пациентов составила 68 и 54% соответственно; 1-летняя общая выживаемость равна 86%, значения 2- и 3-летней общей выживаемости — 66% [88].

В исследование Hengst W.A и соавт. (2014 г.) было включено 50 больных с изолированными метастазами в легкие саркомы мягких тканей и колоректального рака, которым были выполнены 62 метастазэктомии с ИХПЛ мелфаланом. В качестве независимых предикторов общей выживаемости пациентов определены такие характеристики как гистологический тип и количество метастазов в лёгких по данным операций. Получены следующие результаты: 2-летняя безрецидивная (в лёгких) выживаемость равна 79%; 1-, 2-, 3- и 5-летняя общая выживаемость составила 83, 73, 58 и 38% соответственно [89].

В работе Левченко Е.В. и соавт. (2016 г.) определены независимые предикторы по 101 ИХПЛ цисплатином или мелфаланом с метастазэктомией при лечении изолированного метастатического поражения лёгких 74 больных как по анамнестическим, так и операционным данным: возраст пациента, продолжительность безметастатического периода (DFI), количество метастазов в паренхиме лёгких. Кроме того, на основании анализа использования однофазного сканирования груди в артериальную фазу контрастного усиления перед хирургическим лечением были выявлены следующие КТ предикторы эффективности ИХПЛ: периферическое или центральное расположение метастазов в паренхиме лёгких, величина наибольшего метастаза, количество метастазов в лёгких, а также время удвоения объёма метастатических узлов в лёгких в днях по данным КТ. В результате исследования авторы получили следующие результаты: одногодичная, 2- и 3-летняя безрецидивная (в лёгких) выживаемость больных составила 69, 59 и 51% соответственно, показатели 4- и 5-летней безрецидивной (в лёгких) выживаемости — 45%; показатели одногодичной и 2-летней общей выживаемости составили 86 и 81% соответственно, 3- и 4-летняя общая выживаемость составила 70 и 66%, показатель 5-летней общей выживаемости пациентов после выполнения ИХПЛ мелфаланом или цисплатином с метастазэктомией составил 59% [19, 20].

Недавно опубликованы результаты нерандомизированного исследования II фазы по применению ИХПЛ мелфаланом по поводу вторичного поражения легких у 107 пациентов, страдающих колоректальным раком, остеогенной саркомой и саркомами мягких тканей. Для колоректальной карциномы среднее время до прогрессирования в легких, среднее время до общего прогрессирования и среднее время общей выживаемости составили 31, 14 и 78 мес соответственно. Среднее

время до прогрессирования в легких не было достигнуто для сарком, тогда как среднее время до общего прогрессирования и среднее время выживаемости были 13 и 39 мес соответственно. Пятилетняя безрецидивная выживаемость равна 26 и 44% для колоректальной карциномы и 29 и 63% для сарком соответственно [17].

Повторные хирургические вмешательства при рецидивных метастазах в легких

Основной причиной неудовлетворительных результатов метастазэктомий является высокая частота локальных рецидивов в оперированном легком, которая достигает 41–68% [9, 17]. Повторное удаление метастатических очагов возможно, но ограничивается не только отсутствием сформулированных показаний, но и допустимым пределом снижения респираторных резервов.

Данные об эффективности повторной операции при рецидивах метастазов в легких противоречивы [85, 86]. Группа японских ученых сообщила о снижении выживаемости при проведении двух и более операций [87], тогда как Kim H.K. и соавт. показали, что выживаемость за период 5 лет не отличается у пациентов, прошедших одну или несколько легочных резекций [49].

Таким образом, в настоящее время результаты проведенных исследований не отражают систем прогнозирования рисков рецидива метастатического поражения легких вне зависимости от гистологической формы первичной опухоли, роль метастатического рецидива в легких и ИХПЛ. Проведение дальнейших работ по определению групп пациентов, которым показано первичное, повторное хирургическое вмешательство и ИХПЛ могут улучшить результаты лечения этой сложной группы больных с распространенными злокачественными новообразованиями.

Заключение

Анализ использованных в обзоре источников литературы выявляет значительную вариативность представленного материала и ставит под сомнение широкие показания к легочным метастазэктомиям из-за реализованной пользы лишь у ограниченной группы пациентов. Это обуславливает необходимость дальнейшего изучения прогностических критериев с целью оптимизации процесса отбора кандидатов на хирургическое лечение не только для улучшения отдаленных онкологических результатов лечения больных, но и во избежание пострезекционного дефицита функциональных резервов легочной ткани у пациентов, не нуждающихся в хирургическом лечении метастатического процесса в легких.

Таким образом, учитывая результаты хирургической методики метастазэктомии и ИХПЛ в комплексном лечении пациентов с изолированным вторичным поражением легких целесообразно создание удобного, точного и обоснованного предоперационного алгоритма отбора пациентов на основании оптимальной совокупности прогностических критериев для метастазэктомии и ИХПЛ, определяющего дальнейшую тактику в отношении пациентов с изолированными легочными метастазами.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова В.Г. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
- Малаев С.Г., Полоцкий Б.Е. Метастатические опухоли легких / Под ред. акад. М.И. Давыдова: Энциклопедия клинической онкологии. М., 2004:193–195.
- Budczies J, von Winterfeld M, Klauschen F et al. The landscape of metastatic progression patterns across major human cancers // *Oncotarget*. 2015;6(1):570–83. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2677>
- Ахмедов Б.П. Метастатические опухоли. М.: Медицина, 1984.
- Downey RJ. Surgical treatment of pulmonary metastases // *Surg Oncol Clin N Am*. 1999;8(2):341–7.
- Erhunmwunsee L, Tong BC. Preoperative evaluation and indications for pulmonary metastasectomy // *Thorac Surg Clin*. 2016;26:7–12. <https://doi.org/10.1016/j.thor-surg.2015.09.002>
- Pfannschmidt J, Egerer G, Bischof M et al. Surgical intervention for pulmonary metastases // *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(40):645–51. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0645>
- Pastorino U, Buysse M, Friedel G et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. The International 171 Registry of Lung Metastases // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1997;133:37–49. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(97\)70397-0](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(97)70397-0)
- Hendriks JM, Romijn S, van Putte BP et al. Long-term results of surgical resection of lung metastases // *Acta Chir Belg*. 2001;101(6):267–72.
- Fujimure S, Kondo T, Yamauchi A et al. A ten — year experience with surgical resection for patients with metastatic lung tumors // *Tohoku. j. exp. med*. 1984;142:217–225. <https://doi.org/10.1620/tjem.142.217>
- Ratto GB, Toma S, Civaleri D et al. Isolated lung perfusion with platinum in the treatment of pulmonary metastases from soft tissue sarcomas // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;112(3):614–22. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(96\)70043-0](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(96)70043-0)
- Johnston MR, Minchen RF, Dawson CA. Lung perfusion with chemotherapy in patients with unresectable metastatic sarcoma to the lung or diffuse bronchioloalveolar carcinoma // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;110(2):368–73. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(95\)70232-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(95)70232-6)
- Hendriks JM, Grootenboers MJ, Schramel FM et al. Isolated lung perfusion with melphalan for resectable lung metastases: a phase I clinical trial // *Ann Thorac Surg*. 2004;78(6):1919–26. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.05.058>
- Левченко Е.В., Тепляков В.В., Гафтон Г.И. Проблемы и перспективы регионарной перфузии // *Вестник Московского онкологического общества*. 2013; 594(1):5–6.
- Van Schil PE, Hendriks JM, van Putte BP et al. Isolated lung perfusion and related techniques for the treatment of pulmonary metastases // *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33(3):487–96. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.12.009>
- Den Hengst WA, Van Putte BP, Hendriks JM et al. Long-term survival of a phase I clinical trial of isolated lung perfusion with melphalan for resectable lung metastases // *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;38(5):621–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.03.048>
- Beckers PAJ, Versteegh MIM, Van Brakel TJ et al. Multicenter Phase II Clinical Trial of Isolated Lung Perfusion in Patients With Lung Metastases // *Ann Thorac Surg*. 2019;108(1):167–174. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.02.071>
- Левченко Е.В., Сенчик К.Ю., Барчук А.С. и др. Изолированная химиоперфузия лёгкого по поводу метастазов солидных опухолей // *Онкохирургия*. 2012;4:46–53.
- Левченко Е.В., Калинин П.С., Сенчик К.Ю. и др. Непосредственные результаты применения изолированной химиоперфузии легкого мелфаланом и цисплатином в сочетании с метастазэктомией в лечении резектабельного метастатического поражения легких // *Вопросы онкологии*. 2015;61(6):960–964.
- Левченко Е.В., Калинин П.С., Сенчик К.Ю. и др. Отдаленные результаты применения изолированной химиоперфузии легкого мелфаланом и цисплатином в сочетании с метастазэктомией в лечении резектабельного метастатического поражения легких // *Вопросы онкологии*. 2016;62(2):265–271.
- Мамонтов О.Ю., Ван Т., Дубинина Т.В. и др. Опыт проведения 180 изолированных химиоперфузий легкого с мелфаланом или цисплатином в сочетании с метастазэктомией в лечении больных метастатическим поражением лёгких. В книге: Материалы IV Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2018» Тезисы. Автономная некоммерческая научно-медицинская организация «Вопросы онкологии». 2018:282.
- Thomford NR, Woolner LB, Clagett OT. The surgical treatment of metastatic tumors in the lung // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1965;49:357–363.
- Hertley JE, Lopez RA, Paty P.B et al. Resection of locally recurrent colorectal cancer in the presence of distant metastases can it be justified? // *Ann. surg. oncol*. 2003;10:227–233. <https://doi.org/10.1245/aso.2003.05.039>
- Elias D, Sideris L, Pocard M et al. Results of R0 resection for colorectal liver metastases associated with extrahepatic disease // *Ann. surg. oncol*. 2004;11:274–280. <https://doi.org/10.1245/aso.2004.03.085>
- Salah S, Ardissonne F, Gonzalez M. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer patients with previously resected liver metastasis: pooled analysis // *Ann. surg. oncol*. 2015;22(6):1844–1850. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4173-9>
- Joosten J, Betholet J, Keemers-Gels M et al. Pulmonary resection of colorectal metastases in patients with or without a history of hepatic metastases // *Eur J Surg Oncol*. 2008;34:895–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2008.01.009>
- Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х., Пикин О.В. и др. Метастатические опухоли легких. М., 2009.

28. Bott MJ, Cools-Lartigue J, Tan KS, Dycoco J et al. Safety and feasibility of lung resection after immunotherapy for metastatic or unresectable tumors // *Ann Thorac Surg*. 2018;106(1):178–183. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.02.030>
29. Van der Jeught K, Xu HC, Li YJ et al. Drug resistance and new therapies in colorectal cancer // *World J Gastroenterol*. 2018;24:3834–48. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i34.3834>
30. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х., Паршин В.Д., Пикин О.В. Возможность хирургического метода лечения метастатических опухолей легких // *Российский онкологический журнал*. 2006(4):4–10.
31. Bezzi M, Forte A, Nasti G et al. Surgical treatment of lung metastasis: experience with 108 cases // *G. Chir*. 2003;24(1):351–356.
32. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И., Паршин В.Д., Пикин О.В. Хирургия двусторонних метастазов в легких // *Российский онкологический журнал*. 2004(1):4–7.
33. Левченко Е.В., Гумбатова Э.Д., Кулева С.А. и др. Изолированная химиоперфузия легкого и плевры как метод лечения у детей с распространенными формами солидных опухолей костей // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2019(1):40–47.
34. Younes RN, Gross JL, Taira AM, Martins AAC, Neves GS. Surgical resection of lung metastases: results from 529 patients // *Clinics*. 2009;64(6):535–41.
35. Treasure T et al. Pulmonary metastasectomy: what is the practice and where is the evidence for effectiveness? // *Thorax*. 2014;69:946–949. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204528>
36. Pawelczyk K, Marciniak M, Błasiak P, Rzechonek A. Evaluation of prognostic factors in the surgical treatment of pulmonary metastases // *Contemp Oncol (Pozn)* 2015;19(5):378–384. <https://doi.org/10.5114/wo.2015.56007>
37. Franco Lumachi, Giordano B Chiara, Renato Tozzoli et al. Factors Affecting Survival in Patients with Lung Metastases from Colorectal Cancer. A Short Meta-analysis // *Anticancer Res*. 2016;36(1):13–9.
38. Petrella F, Diotti C, Rimessi A, Spaggiari L. Pulmonary metastasectomy: an overview // *J Thorac Dis*. 2017;9(Suppl. 12):S1291–S1298. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.03.175>
39. Francis Park-Yun Cheung, Naveed Zeb Alam, Gavin Michael Wright. The Past, Present and Future of pulmonary metastasectomy: a review article // *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;25:129–141. <https://doi.org/10.5761/atcs.ra.18-00229>
40. Inoue M, Ohta M, Iuchi K et al. Thoracic Surgery Study Group of Osaka University. Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma // *Ann Thorac Surg*. 2004;78(1):238–44. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.02.017>
41. Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series // *Ann Thorac Surg*. 2007;84(1):324–338. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.02.093>
42. Pfannschmidt J, Hoffmann H, Dienemann H. Thoracic metastasectomy for nonseminomatous germ cell tumors // *J Thorac Oncol*. 2010;5(6 Suppl 2):S182–6. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181dcf908>
43. Chang YY, Lin JK, Lin TC et al. Impact of KRAS mutation on outcome of patients with metastatic colorectal cancer // *Hepatogastroenterology*. 2014;61:1946–1953.
44. Pereira AA, Rego JF, Morris V et al. Association between KRAS mutation and lung metastasis in advanced colorectal cancer // *Br J Cancer*. 2015;112:424–428. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.619>
45. Renaud S, Romain B, Falcoz PE et al. KRAS and BRAF mutations are prognostic biomarkers in patients undergoing lung metastasectomy of colorectal cancer // *Br J Cancer*. 2015;112:720–728. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.499>
46. Younes RN, Fares AL, Gross JL. Pulmonary metastasectomy: a multivariate analysis of 440 patients undergoing complete resection // *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;14(2):156–161. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivr076>
47. Zampino MG, Maisonneuve P, Ravenda PS et al. Lung metastases from colorectal cancer: analysis of prognostic factors in a single institution study // *Ann Thorac Surg*. 2014;98:1238–45.
48. Iizasa T, Suzuki M, Yoshida S et al. Prediction of prognosis and surgical indications for pulmonary metastasectomy from colorectal cancer // *Ann Thorac Surg*. 2006 Jul;82(1):254–60.
49. Kim HK, Cho JH, Lee HY. Pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: how many nodules, how many times? // *World. j. gastroenterol*. 2014;20(20):6133–6145.
50. Tsitsias T, Toufektzian L, Routledge T, Pilling J. Are there recognized prognostic factors for patients undergoing pulmonary metastasectomy for colorectal carcinoma? // *Interact CardioVasc Thorac Surg*. 2016;23:962–9. <https://doi.org/10.1093/icvts/iww273>
51. Ахмедов Б.Б., Давыдов М.М., Федянин М.Ю. и др. Факторы прогноза в хирургическом лечении метастазов колоректального рака в легких // *Сибирский онкологический журнал*. 2018;17(2):60–70 <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-2-60-70>
52. Cho JH, Kim S, Namgung M et al. The prognostic importance of the number of metastases in pulmonary metastasectomy of colorectal cancer // *World J Surg Oncol*. 2015;13:222.
53. Gonzalez M, Poncet A, Combescure C et al. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis // *Ann Surg Oncol*. 2013;20:572–9.
54. Rodriguez-Fuster A, Belda-Sanchis J, Aguiló R et al. Morbidity and mortality in a large series of surgical patients with pulmonary metastases of colorectal carcinoma: a prospective multicentre Spanish study (GECMP-CCR-SEPAR) // *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45:671–6.
55. Suzuki H, Kiyoshima M, Kitahara M et al. Long-term outcomes after surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer // *Ann Thorac Surg*. 2015;99:435–40.
56. Robinson MH, Sheppard M, Moskovic E et al. Lung metastasectomy in patients with soft tissue sarcoma // *Br J Radiol*. 1994;67:129–35.
57. Billingsley KG, Burt ME, Jara E et al. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival // *Ann Surg*. 1999;229:602–10.
58. Briccoli A, Rocca M, Salone M et al. High grade osteosarcoma of the extremities metastatic to the lung: long-term results in 323 patients treated combining surgery and chemotherapy, 1985–2005 // *Surg Oncol*. 2010;19:193–9.
59. Kim S, Ott HC, Wright CD et al. Pulmonary resection of metastatic sarcoma: prognostic factors associated with improved outcomes // *Ann Thorac Surg*. 2011;92:1780–6.
60. Salah S, Toubasi S. Factors predicting survival following complete surgical remission of pulmonary metastasis in osteosarcoma // *Mol Clin Oncol*. 2015;3:157–62.
61. Giuliano K, Sachs T, Montgomery E et al. Survival Following Lung Metastasectomy in Soft Tissue Sarcomas // *Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;64:150–8.

62. Marulli G, Mammana M, Comacchio G, Rea F. Survival and prognostic factors following pulmonary metastasectomy for sarcoma // *J Thorac Dis.* 2017;9(Suppl. 12):S1305–S1315 <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.03.177>
63. Li W, Zhang. Sh. Survival of patients with primary osteosarcoma and lung metastases // *JBUON.* 2018;23(5):1500–1504.
64. Dudek W, Schreiner W, Mykoliuk I et al. Pulmonary metastasectomy for sarcoma — survival and prognostic analysis // *J Thorac Dis.* 2019;11(8):3369–3376. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.08.10>
65. Chudgar NP, Brennan MF, Munhoz RR et al. Pulmonary metastasectomy with therapeutic intent for soft-tissue sarcoma // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;154(1):319.
66. Harpole DHJr, Johnson CM, Wolfe WG et al. Analysis of 945 cases of pulmonary metastatic melanoma // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;103:743–8;discussion 748–50.
67. Ollila DW, Stern SL, Morton DL. Tumor Doubling Time: A Selection Factor for Pulmonary Resection of Metastatic Melanoma // *J Surg Oncol.* 1998;69(4):206–11.
68. Schuhan C, Muley T, Dienemann H, Pfannschmidt J. Survival after pulmonary metastasectomy in patients with malignant melanoma // *Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;59(3):158–62. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1250669>
69. Neuman HB, Patel A, Hanlon C et al. Stage-IV melanoma and pulmonary metastases: factors predictive of survival // *Ann Surg Oncol* 2007;14:2847–53.
70. Essner R, Lee JH, Wanek LA et al. Contemporary surgical treatment of advanced-stage melanoma // *Arch Surg.* 2004;139:961–6.
71. Petersen RP, Hanish SI, Haney JC et al. Improved survival with pulmonary metastasectomy: an analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133:104–10.
72. Viehof J, Livingstone E, Loscha E et al. Prognostic Factors for Pulmonary Metastasectomy in Malignant Melanoma: Size Matters // *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;56(6):1104–1109. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz211>
73. Shiono S, Kawamura M, Sato T et al. Pulmonary metastasectomy for pulmonary metastases of head and neck squamous cell carcinomas // *Ann Thorac Surg.* 2009;88:856–60.
74. Young ER, Diakos E, Khalid-Raja M et al. Resection of subsequent pulmonary metastases from treated head and neck squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis // *Clin Otolaryngol.* 2015;40:208–18.
75. Yotsukura M, Kinoshita T, Kohno M et al. Survival predictors after resection of lung metastases of head or neck cancers // *Thorac Cancer.* 2015;6:579–83.
76. Tomonari Oki, Tomoyuki Hishida, Junji Yoshida et al. Survival and Prognostic Factors After Pulmonary Metastasectomy of Head and Neck Cancer: What Are the Clinically Informative Prognostic Indicators? // *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;55(5):942–947. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy384>
77. Friedel G, Pastorino U, Ginsberg RJ et al. Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the International Registry of Lung Metastases // *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22:335–44.
78. Meimarakis G, Rüttinger D, Stemmler J et al. Prolonged overall survival after pulmonary metastasectomy in patients with breast cancer // *Ann Thorac Surg.* 2013;95:1170–80.
79. Jun Fan, Dali Chen, Heng Du et al. Prognostic factors for resection of isolated pulmonary metastases in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis // *J Thorac Dis.* 2015;7(8):1441–1451.
80. Kim T, Ahn JH, You D et al. Pulmonary Metastasectomy Could Prolong Overall Survival in Select Cases of Metastatic Urinary Tract Cancer // *Clin Genitourin Cancer.* 2015;13:e297–304.
81. Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM et al. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma // *Cancer.* 2011;117:2873–82.
82. Yongsheng Zhao, Jian Li, Chuan Li, Jun Fan, Lunxu Liu. Prognostic factors for overall survival after lung metastasectomy in renal cell cancer patients: A systematic review and meta-analysis // *International Journal of Surgery.* 2017;41:70–77.
83. Fan Dong, Yifan Shen, Fengbin Gao et al. Prognostic value of site-specific metastases and therapeutic roles of surgery for patients with metastatic bladder cancer: a population-based study // *Cancer Management and Research.* 2017;9:611–626.
84. Liu D, Abolhoda A, Burt ME et al. Pulmonary metastasectomy for testicular germ cell tumors: a 28-year experience // *Ann Thorac Surg.* 1998;66:1709–14.
85. Welter S, Jacobs J, Krbek T, Krebs B, Stamatis G. Long-term survival after repeated resection of pulmonary metastases from colorectal cancer // *Ann Thorac Surg.* 2007;84 (1):203–210.
86. Masatsugu Hamaji, Fengshi Chen, Ei Miyamoto et al. Surgical and Non-Surgical Management of Repeat Pulmonary Metastasis From Sarcoma Following First Pulmonary Metastasectomy // *Surg Today.* 2016;46(11):1296–300. <https://doi.org/10.1007/s00595-016-1312-x>
87. Yano T, Fukuyama Y, Yokoyama H et al. Failure in resection of multiple pulmonary metastases from colorectal cancer // *J Am Coll Surg.* 1997 Aug;185 (2):120–2.
88. Тимофеева Е.С., Левченко Е.В., Моисеенко В.М. Изолированная перфузия легкого цитостатиками // *Вопросы онкологии.* 2011;57(2):147–154.
89. Hengst WA, Hendriks JM, Balduyck B et al. Phase II Multicenter Clinical Trial of Pulmonary Metastasectomy and Isolated Lung Perfusion with Melphalan in Patients with Resectable Lung Metastases // *J. thorac. oncol.* 2014;9(10):1547–1553.

Поступила в редакцию 12.01.2021 г.

*T.V. Dubinina, E.V. Levchenko, A.E. Mikhlin,
O.Y. Mamontov*

Isolated metastatic lung disease: review of prognostic factors for surgical treatment

FSBI «N.N. Petrov National Medical Research Center of oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

Currently, the surgical method remains leading in the combined treatment of pulmonary metastases. This review provides modern information about prognostic criteria for surgical treatment (primary metastasectomy and repeated resections and chemoperfusion of the lung (ILuP)) of isolated metastatic lung lesions with various primary tumors. It is concluded that knowledge of the influence of various factors on overall survival will create the basis for drawing up an accurate algorithm in determining indications for surgical treatment of patients with metastatic lung disease.

Key words: pulmonary metastases, metastasectomy, isolated lung perfusion, prognostic factors, recurrent lung metastases, repeat pulmonary resection

Д.А. Андреев, А.Ю. Кашурников, А.А. Завьялов

Скрининг на колоректальный рак: пороговые концентрации гемоглобина в фекальном иммунохимическом тесте (обзор зарубежных рекомендаций)

Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»

Введение. По данным ВОЗ за 2020 г. в Российской Федерации колоректальный рак занимает первое место (оба пола, за исключением немеланомных опухолей кожи) в списке наиболее часто диагностируемых злокачественных новообразований. Остаются крайне актуальными задачи совершенствования организации скрининга на новообразования толстой кишки. Установление пороговых значений для концентрации гемоглобина в скрининговом ФИТ играет важную роль в обоснованном отборе пациентов для направления в референсные центры, где выполняется колоноскопия.

Материалы и методы. Проводился поиск источников информации в PubMed, Google. Горизонт поиска включал последние 10 лет. В поисковых запросах применялись термины: «fecal immunochemical test» AND «screening» OR «cancer» AND «colorectal» OR «colon» OR «rectum», а также другие словарные и тематические формы. При систематизации материала предпочтение отдавалось материалам, опубликованным за последние 3 года.

Результаты. В обзоре суммированы контрольные значения для концентрации гемоглобина при выполнении ФИТ, включенные в клинико-лабораторные рекомендации таких регионов, как: Европа, Канада, США, Новая Зеландия. На практике используется широкий набор вариантов пороговых концентраций гемоглобина для интерпретации положительных результатов количественного ФИТ с обоснованием направления «позитивных» пациентов в референсные центры для дальнейшего обследования, включающего колоноскопию.

Выводы. В настоящее время нет единой технологии интерпретации ФИТ на основании показателя отсечения интервала положительных результатов, являющейся оптимальной для всех возможных практических ситуаций в системе здравоохранения. Улучшение диагностических методов, основанных на ФИТ, может привести к повышению эффективности ранней диагностики КРР и снижению ассоциированных рисков, связанных с применением колоноскопии.

Ключевые слова: фекальный иммунохимический тест (ФИТ), скрытая кровь, скрининг, рак толстой кишки, колоректальный рак, гемоглобин, колоноскопия

Введение

Колоректальный рак (КРР) является третьим по частоте встречаемости и вторым в структуре причин онкологической смертности в мире [1]. По оценкам ВОЗ в 2020 г. в Российской Федерации стандартизованные по возрасту (мировой стандарт) показатели заболеваемости и смертности от колоректального рака составили 27,8 на 100 тыс. и 13,9 на 100 тыс. соответственно [2].

Принимая во внимание тот факт, что аденомы толстой кишки являются предопухолевым заболеванием, их своевременное обнаружение и эффективное удаление значительно снижают риск развития колоректального рака [3]. Ранняя диагностика КРР и своевременно проведенная терапия приводят к улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения [1]. Следует считать, что скрининг на предопухолевые образования толстой кишки и КРР представляет собой пример результативного, экономически выгодного подхода, позволяющего снизить тяжелое ассоциированное бремя рака в социуме [1, 3]. Во многих странах внедрены программы скрининга на КРР, основанные на определении скрытых следов крови в фекалиях и колоноскопии.

Распространен гваяковый и иммунохимический варианты определения скрытой крови в образцах при выполнении скрининга. В исследованиях показано, что иммунохимический тест обладает такими преимуществами по сравнению с гваяковым тестом, как: высокая специфичность и частота выявления скрытой крови, специфичность в отношении гемоглобина человека (не требуется соблюдение диеты при назначении теста), хорошая комплаентность пациентов, лучшая затратная эффективность [4]. В рандомизированных исследованиях установлено, что частота позитивных результатов при применении

ФИТ составляет 5,5%, что более чем в два раза выше, чем при применении гваякового теста — 2,4% [5].

Кроме того, ощутимым практическим преимуществом количественного иммунохимического теста является возможность получения цифровых результатов оценки концентраций скрытого гемоглобина, что позволяет разработать систему отбора пациентов в программы наблюдения в зависимости от контрольных показателей гемоглобина, отвечающих ресурсам региональной системы здравоохранения по обеспечению объемов проведения скрининговой колоноскопии, а также от других характеристик пациентов, определяющих риск развития КРР [6, 7]. Ведется поиск комплексных критериев отбора пациентов для проведения колоноскопии, что может снизить число необоснованных инвазивных исследований, при которых пациент подвергается риску развития ятрогенных осложнений, а также снизить затратность скрининга. В литературе подробно представлены вопросы изучения пороговых концентраций гемоглобина в ФИТ, требующие обобщения и систематизации.

Таким образом, остаются крайне актуальными задачи совершенствования организации скрининга на новообразования толстой кишки путем анализа согласительных рекомендаций, используемых за рубежом, включающих описание эффективных подходов к установлению наилучших пороговых значений для концентрации гемоглобина в количественном ФИТ с целью проведения обоснованного отбора пациентов в диагностические программы в референсных центрах.

Материалы и методы

Изучались международные рекомендации по применению ФИТ в программах скрининга на КРР. Проводился поиск источников информации в PubMed, Google. Горизонт поиска включал последние 10 лет. В поисковых запросах применялись термины: «fecal immunochemical test» AND «screening» OR «cancer» AND «colorectal» OR «colon» OR «rectum», а также другие словарные и тематические формы. При систематизации материала предпочтение отдавалось материалам, опубликованным за последние 2–3 года.

Результаты

Для реализации программ скрининга осуществляется стратификация целевых популяций пациентов в зависимости от составного показателя риска заболеть КРР. Национальными и международными онкологическими обществами разработаны рекомендации по скринингу на КРР в группах высокого риска, «золотым стандартом» которого является выполнение тотальной

колоноскопии. В других группах, в случае позитивных результатов ФИТ, показано проведение колоноскопии. Важно правильно отобрать пациентов для последующих инвазивных исследований, провести раннюю диагностику и одновременно избежать назначения необоснованных инвазивных инструментальных медицинских процедур с возможным риском развития серьезных осложнений.

Согласно международным рекомендациям ESMO 2020 г. скрининг на рак толстой кишки в популяции пациентов среднего риска проводится в соответствии с европейскими и американскими согласительными документами по обеспечению качества [8].

В Европейских рекомендациях 2012 г. по обеспечению качества скрининга КРР предлагается выбирать пороговую концентрацию гемоглобина в зависимости от таких локальных условий проведения теста, как: особенности аналитических инструментов конкретного производителя и характеристики лабораторного оборудования, специфика сбора и количество материала, рабочие алгоритмы и т. д. Рекомендуется проведение пилотного исследования с целью подтверждения правильности выбора конкретного ФИТ, порогового значения для ФИТ, алгоритма проведения ФИТ (количество взятых образцов и т. д.), способов транспортировки и хранения теста. Перечисленные характеристики должны обеспечивать такую частоту позитивных результатов теста, которая отвечает региональным клиническим, логистическим и экономическим требованиям [9]. В рекомендациях обсуждаются способы оптимизации пороговой концентрации для ФИТ в реальной клинической практике [9].

NCCN (version 2. 2020) рекомендует ежегодно проводить ФИТ в целевой популяции пациентов (см. рекомендации NCCN [10]). Организация рекомендует для пациентов группы среднего риска начинать скрининг в возрасте 50 лет. Опции скрининга включают: колоноскопию каждые 10 лет; ежегодное обследование путем высокочувствительного гваякового теста или ФИТ или проведение 1 раз в 3 года ФИТ-ДНК-теста; гибкая сигмоидоскопия каждые 5–10 лет; или КТ-колонография каждые 5 лет [10].

При этом NCCN отмечает, что чувствительность ФИТ при выявлении КРР составляет 76–95%, при выявлении прогрессирующей аденомы — 27–47%, специфичность — 89–96%. Гваяковый тест с усиленной чувствительностью, по выводам NCCN, уступает ФИТ: чувствительность — 62–79% в отношении КРР, 7% — при обнаружении аденомы, специфичность — 87–96% [10]. По данным литературы характеристики ФИТ широко варьируют в зависимости от принципа проведения исследования, заложенного в

его основу. Например, чувствительность пространственных в США тестов «ОС FIT-СНЕК» при обнаружении КРР в исследованиях составила 73,8% (пороговое значение, 20 мкг/г; 95% ДИ, 62,3–83,3), а «ОС-Light» — 78,6% (пороговое значение, 10 мкг/г; 95% ДИ, 61,0–90,5) [11]. В текущих рекомендациях NCCN по скринингу на КРР не устанавливаются гармонизированные стандартные требования к проведению ФИТ и контрольные количественные значения (граница разделения) концентраций гемоглобина в образцах, позволяющие считать результат теста положительным [10].

В рекомендациях 2016–2017 гг. рабочей группы Федерации обществ США по колоректальному раку предлагается отдавать предпочтение количественному ФИТ при выборе между двумя вариантами ФИТ и определять оптимальные пороговые значения на практике в зависимости от таких факторов как: рабочие характеристики теста, затратная эффективность, производитель ФИТ, доступные для скрининговой программы объемы колоноскопических исследований в медицинских организациях региона и т. д. [12].

В рекомендациях канадской рабочей группы по профилактической медицине 2016 г. указывается на отсутствие различий в предиктивной ценности между результатами ФИТ и гФОВТ в отношении КРР и аденом в условиях применения стандартных концентраций гемоглобина, озвученных производителем ФИТ. Рабочая группа предлагает проводить разработку локальных рекомендаций по пороговым концентрациям на местах в лабораториях [13].

В рекомендательных документах Новой Зеландии 2019 г. бесплатная активная программа скрининга на КРР прежде всего нацелена на обнаружение новообразований у пациентов в возрастной группе от 60 до 74 лет путем предоставления ФИТ каждые два года [14]. Другие группы пациентов могут участвовать в скрининге после консультации с врачом и принятия индивидуализированного плана обследования. Предлагается также акцентировать внимание и распространить бесплатный скрининг на малые этнические группы с включением пациентов в возрасте от 50 до 59 лет. Рекомендациями предусмотрено применение количественного ФИТ с целью дальнейшего совершенствования аналитической технологии и выбора приемлемых пороговых значений концентрации гемоглобина для скрининга без чрезмерной дополнительной нагрузки на кабинеты колоноскопии [14].

NICE Великобритании предлагает активно применять количественные тесты в диагностических процедурах в первичном звене в соответствии с документами, опубликованными в сети интернет [15, 16]. Компаниям-производи-

телям предписано проводить консультации по рабочим характеристикам тестов и обеспечить стандартизацию получаемых результатов [16]. В пунктах 2.5–2.10 рекомендаций NICE [16] сообщается о критериях отбора пациентов для их направления (диагностической маршрутизации) в референсные центры на основании, в том числе, результатов ФИТ.

В целом NICE рекомендует интерпретировать положительные результаты ФИТ на основании порогового значения гемоглобина 10 мкг/г [16].

Недавно проведенный сравнительный анализ рекомендаций NICE с рекомендациями других стран показал, что лишь в нескольких странах рекомендуется проведение ФИТ у пациентов с симптомами в первичном звене здравоохранения для стратификации в группу нуждающихся в колоноскопии. Это, вероятно, обусловлено слабым уровнем убедительности доказательств для такого подхода, а также внедрением во многих странах алгоритма, при котором пациенты с симптомами направляются непосредственно в референсный центр второго уровня без предварительной стратификации. Необходимы дополнительные исследования роли ФИТ в первичном звене при стратификации пациентов с симптомами [1].

Программа скрининга населения на рак толстой кишки в Нидерландах включает обследование целевой популяции мужчин и женщин в возрасте от 55 до 75 лет включительно каждые 2 года. Ежегодно приглашение по почте получают 2,2 миллиона человек [17]. Около 70% приглашенных соглашаются принять участие в скрининге. В почтовом отправлении содержатся инструменты для самостоятельного забора образцов на дому для ФИТ и информационные материалы. Видео-инструкция по сбору, хранению и отправке лабораторного материала размещена в интернете [18]. Участники скрининга пересылают образцы по почте. Пороговые значения ФИТ в Программе скрининга установлены Комиссией по обследованию населения (таблица). Опираясь на анализ результатов скрининга и соотношения польза/риск, Комиссия не рекомендует изменять установленное пороговое значение для ФИТ в настоящее время в Нидерландах. Изменение порогового значения для ФИТ в целях проведения клинических исследований в рамках скрининга населения возможно только путем получения специального разрешения при условии соблюдения критериев, утвержденных в Законе об обследовании населения [19].

В случае неблагоприятного результата ФИТ (около 5% обследованных путем ФИТ [17]) пациента приглашают в ближайший (удобно расположенный) медицинский центр для дальнейшего обследования (колоноскопии). Рак

обнаруживается приблизительно у 5% в группе обследованных с помощью колоноскопии. Клинически значимые полипы обнаруживаются у 35% обследованных [17]. Организация скрининга полностью автоматизирована от компьютерного генерирования почтовых сообщений до пополнения медицинских баз данных для анализа и совершенствования всех аспектов качества онкологической практики [17].

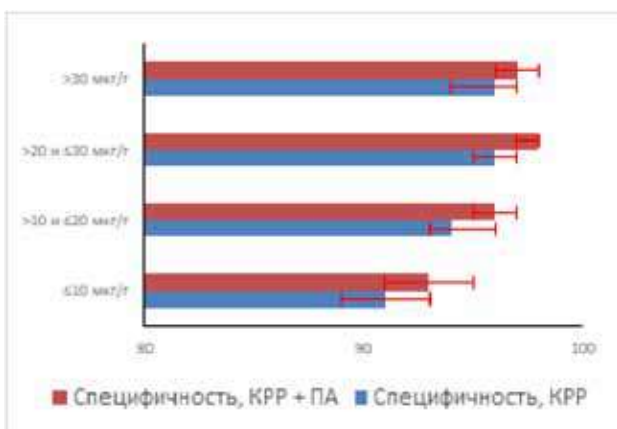
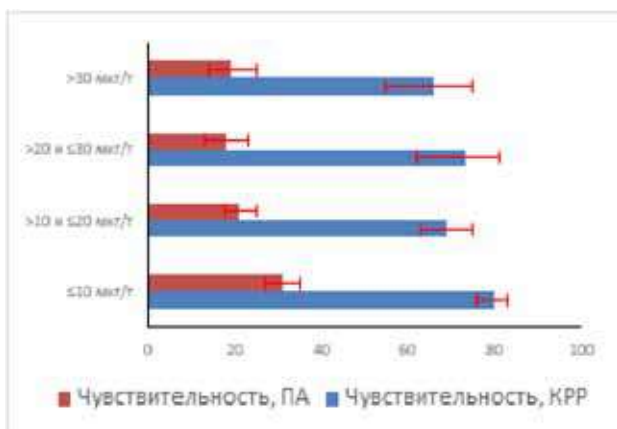
В таблице суммированы контрольные значения ФИТ в рекомендациях рассмотренных стран. Другие ранние рекомендации по скринингу на КРР, разработанные в различных регионах мира, изучаются в научной литературе. Например, обзор Bénard и соавт., (2018 г.) [20] обобщает опубликованные материалы по организации скрининга на КРР за период с 2007 по 2017 гг. в мире и может быть полезным для получения дополнительных сведений

Гибкие пороговые значения ФИТ предусмотрены в рекомендациях ряда стран. Параллельно, за рубежом внедряется новый вариант комбинированного теста, основанного на ФИТ и анализе маркерной ДНК в образцах. В настоящее время не сделаны окончательные выводы о преимуществах комбинированного теста по сравнению с простым ФИТ с набором различных пороговых значений концентрации гемоглобина, хотя путем моделирования показано, что в популяции обследованных из 1000 человек применение ФИТ 1 раз в год приводит к развитию осложнений, связанных с колоноскопией (перфорации, желудочно-кишечные кровотечения, тошнота и рвота, кишечная непроходимость, дегидратация, боль в животе, инфаркт миокарда, стенокардия, аритмии, застойная сердечная недостаточность, остановка дыхания, обморок, гипотензия или шок) в 0,010–0,011% случаев, а при применении ФИТ-ДНК 1 раз в 3 года — в 0,009–0,010% случаях [21]. Между тем, контрольные пороговые значения ФИТ продолжают оставаться темой для широкого ряда клинических исследований, проводимых с целью поиска оптимальных условий проведения и интерпретации теста [21].

Текущие пороговые значения концентраций гемоглобина для ФИТ в некоторых зарубежных рекомендациях по скринингу на КРР

Рекомендации	Страна, год опубликования	Рекомендуемое пороговое значение ФИТ	Комментарии	Источник
Европейские рекомендации 2012 г. по обеспечению качества скрининга и диагностики КРР	Европейские страны, 2012	Рекомендовано подбирать в зависимости от локальных условий, характеристик производителя теста, числа образцов, применяемых алгоритмов скрининга	В рекомендациях предлагается проводить пилотные исследования с целью обоснования частных пороговых значений гемоглобина в зависимости от условий скрининга в регионе	[9]
Рекомендации рабочей группы Федерации обществ США по колоректальному раку	США, 2016–2017 гг.	Рекомендованы низкие пороговые значения (например, ≤ 20 мкг Hb/g) — низкий уровень убедительности рекомендаций, низкий уровень доказательной базы (предпочтения Рабочей группы)	Следует определять оптимальное пороговое значение для ФИТ в зависимости от эксплуатационных характеристик теста, затратной эффективности, наличия ресурсов, включая доступность колоноскопии при проведении скрининга	[12]
Рекомендации по скринингу на колоректальный рак в первичном звене здравоохранения Канадской рабочей группы по профилактической медицине	Канада, 2016	Каждая лаборатория оптимизирует пороговые значения концентрации гемоглобина в зависимости от одобренной программы скрининга в провинции	Обсуждается возможность разработки программ скрининга с высокими пороговыми концентрациями с целью уменьшения числа ложноположительных результатов при одновременном улучшении качества скрининга	[13]
Рекомендательные положения по организации скрининга на КРР Онкологического общества Новой Зеландии	Новая Зеландия, июль 2019	40 мкг Hb/g сухого образца (или 200 нг/мл буферного раствора)	В рамках национальной программы скрининга целевых популяций. Одновременно рекомендован подбор порогового значения для обеспечения надежной специфичности	[14]
«Количественные ФИТ при принятии решения в первичном звене о направлении пациента в референсные центры для обследования на КРР». Рекомендации по диагностике Национального института здравоохранения и передового опыта (NICE). В рекомендации NICE включены конкретные производители и пороговые значения для ФИТ, рекомендуемые компанией-производителем	NICE, Великобритания, 2017, 2020	10 мкг Hb/g фекалий (предполагается, что этот порог обеспечивает достаточную чувствительность, позволяющую исключить КРР в первичном звене)	Общие рекомендации NICE при составлении отчетов во время обследования в первичном звене	[16]
Консенсус в рамках Программы скрининга населения на рак толстой кишки [advies «Afkapwaarde bevolkingsonderzoek darmkanker»]	Комиссия по обследованию населения, Нидерланды, 2019	275 нг Hb /мл р-ра, содержащего образец и буфер, соответствующее концентрации 47 мкг Hb/мл фекалий	На настоящий момент не рекомендовано изменять установленное пороговое значение для ФИТ в текущей практике в Нидерландах	[19]

В недавнем исследовании Selby и соавт., 2019 г. сообщается, что чувствительность ФИТ с пороговыми концентрациями ≤ 10 мкг/г значительно выше по сравнению с концентрациями в интервале >10 и ≤ 20 мкг/г при скрининге на КРР и аденомы, хотя отсутствовали статистически значимые различия в точности ФИТ в зависимости от пола или возраста (рисунок) [22]. В этом исследовании рекомендуется применять порог ≤ 10 мкг/г при наличии достаточных ресурсов в системе здравоохранения для проведения возросшего количества колоноскопий. Вместе с тем, в другом исследовании Georgiou Delisle и соавт. (2020 г.), продемонстрировано, что отрицательный результат ФИТ с очень низким порогом определения следов крови (2 мкг/г) позволяет, наоборот, исключить необходимость проведения излишних колоноскопий в группе симптомных пациентов высокого риска (по национальным критериям, Великобритания) с подозрением на КРР. В этой ситуации диагностическая ценность (в частности, чувствительность) ФИТ была равнозначна колоноскопии [23]ГНб.



Составные (обобщенные) показатели чувствительности и специфичности ФИТ в отношении колоректального рака (КРР) и распространенных («поздних») аденом (ПА), стратифицированные по пороговым значениям концентрации гемоглобина в рамках когорт пациентов, включенных в программу наблюдения с применением колоноскопии; отражены чувствительность и специфичность в процентах (%) и 95% доверительный интервал (источник: построено по цифровым данным, опубликованным в работе К. Selby и соавт. 2019, [22])

Обсуждение

Многие программы скрининга на КРР предусматривают применение ФИТ с установкой порога для интерпретации положительного результата теста. В настоящем обзоре продемонстрировано, что на практике используется широкий набор вариантов пороговых концентраций гемоглобина для интерпретации положительных результатов количественного ФИТ и ряд «гибких» подходов к выполнению ФИТ с обоснованием направления «позитивных» пациентов в референсные центры для дальнейшего обследования, включающего выполнение колоноскопии.

Количественный ФИТ позволяет автоматизировать анализ образцов, увеличить объемы тестирования пациентов, что безусловно повышает активную выявляемость КРР и снижает затратность скрининга. Тем не менее, в зарубежной научной литературе не описана одна единая технология проведения и интерпретации ФИТ (пороговые концентрации гемоглобина, однородная целевая популяция, частота обследования и сбора образцов, компания-производитель, аналитические процедуры и др.), являющаяся оптимальной для всех возможных практических ситуаций, складывающихся в системе здравоохранения. При этом, показано, что снижение порогового интервала (до $0 \leq 10$ мкг/г фекалий) в популяции среднего риска повышает чувствительность метода и число кандидатов на колоноскопию. Наоборот, снижение концентрации «отсечения» для ФИТ, до значений, стремящихся к нулю в группе пациентов высокого риска, может исключить потребность в колоноскопии. Важно достичь оптимального баланса между пользой и рисками в скрининге.

Неоправданное назначение колоноскопии (или инвазивных диагностических методов) большой группе скринируемых при возрастании случаев положительных результатов ФИТ, обусловленных снижением порогового значения концентрации гемоглобина, может привести к росту числа ятрогенных осложнений, чрезмерному расходованию ресурсов. Наоборот, повышение порога концентрации и получение отрицательных результатов может вызвать спонтанный рост числа случаев КРР, диагностируемых на поздних стадиях.

К сожалению, в программах скрининга пациенты определяются как ФИТ-положительные или отрицательные без учета индивидуальных уровней ФИТ, хотя проводится изучение корреляции персонализированных цифровых количественных показателей ФИТ с риском возникновения неоплазм в отдаленном периоде. Требуется совершенствование диагностических

методик на основе ФИТ в соответствии с общими требованиями к целям и задачам онкологического скрининга.

До сих пор обсуждаются вопросы влияния применения ФИТ на смертность, ассоциированную с КРР. В связи с этим высокочувствительный тест на скрытую кровь (ФОВТ), продемонстрировавший эффективность в отношении снижения смертности, считают альтернативой ФИТ [10], хотя лишь временной. Количественные оценки на основе ФИТ открывают новые уникальные горизонты в индивидуализации пациент-ориентированных подходов, снижении КРР ассоциированной заболеваемости и смертности, в совершенствовании механизмов контроля качества онкологической практики.

ЛИТЕРАТУРА

- van Melle M, Yep Manzano SIS, Wilson H et al. Faecal immunochemical test to triage patients with abdominal symptoms for suspected colorectal cancer in primary care: review of international use and guidelines // *Fam Pract.* 2020 Oct;37(5):606–15.
- World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. The Global Cancer Observatory [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 11]. <https://doi.org/gco.iarc.fr/>
- Heisser T, Weigl K, Hoffmeister M, Brenner H. Age-specific sequence of colorectal cancer screening options in Germany: A model-based critical evaluation // *PLoS Med.* 2020 Jul;17(7):e1003194.
- Brenner H, Werner S. Selecting a Cut-off for Colorectal Cancer Screening With a Fecal Immunochemical Test // *Clin Transl Gastroenterol.* 2017 Aug;8(8):e111.
- van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population // *Gastroenterology.* 2008 Jul;135(1):82–90.
- Bretagne J-F, Piette C, Cosson M et al. Switching from guaiac to immunochemical faecal occult blood test increases participation and diagnostic yield of colorectal cancer screening // *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* 2019 Oct;51(10):1461–9.
- Tinmouth J, Lansdorp-Vogelaar I, Allison JE. Faecal immunochemical tests versus guaiac faecal occult blood tests: what clinicians and colorectal cancer screening programme organisers need to know // *Gut.* 2015 Aug;64(8):1327–37.
- Argilés G, Tabernero J, Labianca R et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Vol. 31 // *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* England. 2020:1291–305.
- Halloran SP, Launoy G, Zappa M. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Faecal occult blood testing // *Endoscopy.* 2012 Sep;44 Suppl 3:SE65–87.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Colorectal Cancer Screening. Version 2.2020 — June 8, 2020. [Internet]. [cited 2021 Mar 2]. <https://doi.org/www.NCCN.org>
- Lin JS, Piper MA, Perdue LA et al. Screening for Colorectal Cancer: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016 Jun. (Evidence Syntheses, No. 135.). In 2016. <https://doi.org/www.ncbi.nlm.nih>
- Robertson DJ, Lee JK, Boland CR. et al. Recommendations on Fecal Immunochemical Testing to Screen for Colorectal Neoplasia: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer // *Gastroenterology.* 2017 Apr;152(5):1217–1237.e3.
- Recommendations on screening for colorectal cancer in primary care // *C Can Med Assoc J=J l'Association medicale Can.* 2016 Mar;188(5):340–8.
- Cancer Society of New Zealand (2019). Bowel (colorectal) screening position statement. Wellington: NZCS [Internet]. [cited 2021 Mar 3]. <https://doi.org/cancernz.org.nz/assets/Positions-Statements/Cancer-Society-Position-Statement-Template-FA-amend1.pdf>
- NICE. Suspected cancer: recognition and referral. NICE guideline [NG12] [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 4]. <https://doi.org/www.nice.org.uk/guidance/ng12/chapter/1-Recommendations-organised-by-site-of-cancer#lower-gastrointestinal-tract-cancers>
- NICE. Quantitative faecal immunochemical tests to guide referral for colorectal cancer in primary care. [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 4]. <https://doi.org/www.nice.org.uk/guidance/dg30>
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Hoe gaat het bevolkingsonderzoek darmkanker? Publicatie datum: 11-01-2021. [Internet]. Nederland; [cited 2021 Mar 12]. <https://doi.org/www.rovid.nl/rivm/aco/2021/rivm-aco-20210111-idc4ltbxl-web-hd.mp4>
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Gebruiksaanwijzing ontlastingstest bevolkingsonderzoek darmkanker. Wijzigingsdatum 04-03-2020. [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 12]. <https://doi.org/www.rovid.nl/rivm/aco/2018/rivm-aco-20180809-idde82why-web-hd.mp4>
- Gezondheidsraad. Afkapwaarde in bevolkingsonderzoek darmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad, 2019; publicatienr. 2019/13. [Internet]. [cited 2021 Mar 12]. <https://doi.org/www.gezondheidsraad.nl>
- Bénard F, Barkun AN, Martel M, von Renteln D. Systematic review of colorectal cancer screening guidelines for average-risk adults: Summarizing the current global recommendations // *World J Gastroenterol.* 2018 Jan;24(1):124–38.
- Abeloff's clinical oncology, sixth edition. Niederhuber J.E., Armitage J.O., Kastan M.B., Doroshow J.H., Tepper J.E. Editors, 2020; Copyright © 2020 by Elsevier.
- Selby K, Levine EH, Doan C, Gies A, Brenner H, Quesenberry C, Lee JK, Corley DA. Effect of Sex, Age, and Positivity Threshold on Fecal Immunochemical Test Accuracy: A Systematic Review and Meta-analysis // *Gastroenterology.* 2019 Dec;157(6):1494–505.
- Georgiou Delisle T, D'Souza N, Chen M. et al. Can FIT rule out colorectal cancer in symptomatic patients? Diagnostic test accuracy results from 9,822 patients in the NICE FIT study // *J Clin Oncol* [Internet].

2020;38(15_suppl):4093. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4093

24. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Bevolkingsonderzoek darmkanker: professionals. [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 12]. <https://doi.org/www.rivm.nl/bevolkingsonderzoek-darmkanker/professionals>

Поступила в редакцию 19.04.2021 г.

D.A. Andreev, A.Yu. Kashurnikov, A.A. Zavyalov

Colorectal cancer screening: foreign guidelines on fecal immunochemical test cut-off (review)

The State Budgetary Institution of Moscow «Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department»

Introduction. According to WHO data for 2020, colorectal cancer occupies first (highest) position (excluding non-melanoma skin cancer) in the top ranking list of the most frequent cancers in the Russian Federation. Colorectal cancer screening plays a pivotal role in early diagnosis and treatment. The best positive threshold values for hemoglobin concentration in a quantitative fecal immunochemical test (FIT) are postulated in

a fraction of foreign recommendations. We reviewed the FIT cut-off values in those clinical guidelines.

Materials and methods. The relevant publications were retrieved from PubMed and Google. The search horizon covered the last decade. Searches used the terms: «fecal immunochemical test» AND «screening» OR «cancer» AND «colorectal» OR «colon» OR «rectum», as well as other semantic and thematic forms. The recommendations appeared in last decade were reviewed.

Results. This review summarizes the cut-off values for hemoglobin concentration in FIT, included in the clinical and laboratory guidelines developed in such regions as: Europe, Canada, USA, New Zealand. Many CRC screening programs use the FIT with a threshold setting for interpreting a positive test result. In practice, a wide range of options for threshold hemoglobin concentrations is used to interpret positive results of quantitative FIT. The FIT cut-off value is critically important to select the size of population for further examination depending on capacity of colonoscopy units.

Discussion and conclusions. The foreign guidelines don't establish single unified approach for FIT results interpretation, which would be an optimal fit for all imaginable practical situations in healthcare system. Improvement of screening techniques based on FIT would lead to the further steps on the way towards more effective and safe CRC diagnosis.

Keywords: fecal immunochemical test (FIT), fecal occult blood test, screening, colon cancer, colorectal cancer, hemoglobin, colonoscopy, review

Г.В. Жукова, Е.В. Вереникина, Т.П. Протасова, Д.Ю. Якубова, А.В. Волкова

Экспериментальные модели в изучении патогенеза и разработке методов лечения рака яичников (систематический обзор)

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Представлен систематический обзор современных методов экспериментального изучения рака яичников, использующих традиционные (иммунокомпетентные, геномодифицированные и иммунодефицитные) и нетрадиционные (не принадлежащие к классу млекопитающих) животные модели, постоянные и первичные культуры рака яичников человека, в том числе, трехмерные органотипические сфероиды (3D-модели). Обсуждается перспективность рассматриваемых моделей для изучения патогенеза различных молекулярно-генетических и гистологических вариантов рака яичника, а также для разработки методов персонализированного лечения. Указаны ограничения современных животных моделей. Наибольшее внимание уделено исследованиям на иммунодефицитных животных с использованием ксенографтов на основе постоянных культур клеток рака яичника человека или образцов ткани опухолей, полученных непосредственно у пациентов (patient derived xenografts, PDX). Рассматриваются вопросы различных вариантов трансплантации ксенографтов с акцентом на проблемах ортотопической трансплантации рака яичников человека иммунодефицитным мышам и актуальности методов локальной гуманизации при гетеротопической трансплантации. Обозначены наиболее перспективные, с точки зрения авторов, подходы к изучению эффективности лекарственной терапии рака яичника на иммунодефицитных животных моделях. Для подготовки систематического обзора проведен поиск литературы по базам данных Scopus, Web of Science, Medline, PubMed, Cyber Leninka, РИНЦ. При анализе использованы источники, индексируемые в базах данных Scopus и Web of Science (97%) и РИНЦ. Более 60% работ опубликовано за последние 5 лет.

Ключевые слова: рак яичников, 2D- и 3D-культуры малигнизированных клеток, ксенографты злокачественных опухолей человека, иммунодефицитные животные, геномодифицированные животные, ортотопическая трансплантация ксенографтов опухолей человека

Введение

Рак яичников (РЯ) является одной из наиболее тяжелых онкологических патологий, занимающей 4 место по летальности среди всех онкологических заболеваний и первое место среди онкогинекологических патологий [1–3]. К сожалению, за последние 30 лет не было отмечено заметных позитивных изменений в уровне заболеваемости и эффективности лечения [4, 5]. Это обусловлено недостаточной изученностью патогенеза РЯ, особенностями его роста и метастазирования, существованием различных тканевых источников малигнизации, гетерогенностью молекулярно-генетических, эпигенетических, гистологических и системных характеристик [3, 6, 7], определяющих значительные различия в течении заболевания и его чувствительности к современным методам лечения. При этом многообразие вариантов злокачественного процесса в яичниках позволяет рассматривать «рак яичников» как общий термин для обозначения различных инвазивных злокачественных новообразований, локализованных в области таза [8]. Особой проблемой является развитие множественной лекарственной резистентности, возникающей в 70–80% случаев после проведения первой линии полихимиотерапии (ПХТ), что нивелирует положительные результаты, полученные на первых этапах, и резко снижает перспективность дальнейшего противоопухолевого лечения [9, 10]. Большие сложности в лечении РЯ и очень высокий процент неблагоприятных исходов указывают на необходимость изучения целого ряда фундаментальных вопросов, направленных на выяснение патогенеза, выявление различных форм и подтипов РЯ, механизмов развития лекарственной резистентности и создания эффективных методов лечения данного заболевания.

Необходимый этап такого изучения связан с экспериментальными исследованиями, предусматривающими использование адекватных моделей. Следует отметить, что современные экспериментальные модели РЯ отличаются исключительным разнообразием. Помимо обширной панели клеточных линий РЯ человека и органотипических 3D-моделей *ex vivo*, мелких

лабораторных грызунов с сингенными опухолями яичников, а также геномодифицированных и иммунодефицитных мышей для изучения некоторых особенностей малигнизации яичников и течения заболевания в настоящее время используют также и животных, не принадлежащих классу млекопитающих.

1. Нетрадиционные животные модели в изучении РЯ

На современном этапе при экспериментальном изучении РЯ применяют ряд нетрадиционных животных моделей, включающий плодовую мушку дрозифилу (*Drosophila melanogaster*), африканских когтистых лягушек рода *Xenopus*, а также обыкновенную курицу-несушку (*Laying Hen Model*) и хориоаллантаоисную мембрану куриного яйца. Несмотря на фундаментальные анатомические и физиологические различия между млекопитающими и дрозифилой, молекулярные сигнальные пути регуляции инвазии и миграции клеток яичников у животных столь отдаленных таксонов демонстрируют значительное сходство. В силу этого дрозифила может служить моделью для изучения некоторых важных молекулярных механизмов, участвующих в инициации и прогрессировании РЯ [11, 12]. Пограничные клетки яичника плодовой мушки, являются отличной моделью для изучения клеточной миграции, инвазии, динамики межклеточных связей и регуляции эпителиально-мезенхимального перехода. Исследования с использованием этой модели позволили изучить функции сигнальных путей *Jak/Stat* и *Nippo*, которые отвечают за регуляцию миграционных процессов.

Исследования на лягушках двух видов рода *Xenopus* (*X. laevis* и *X. tropicalis*) позволяют провести параллель между механизмами эмбриогенеза и онкогенеза [12, 13]. Устойчивость *Xenopus* к спонтанным и перевиваемым опухолям, обусловленная наличием целого ряда противоопухолевых иммунных эффекторов (затрагивающих, в том числе, CD8 NKT-подобные клетки и NK-клетки), позволяет рассматривать их в качестве перспективной модели для изучения механизмов противоопухолевого иммунитета. Предполагается, что генетически модифицированные модели *Xenopus*, которые сейчас находятся в стадии быстрой разработки, могут стать хорошей альтернативой мышинным моделям [13]. При этом подчеркивается, что модели *Xenopus* могут быть созданы в более короткие сроки и со значительно меньшими затратами.

Курица-несушка (*Gallus domesticus*) является единственной животной моделью, у которой, как и у человека, спонтанно развивается РЯ [14, 15]. Несмотря на анатомические и физиологиче-

ские различия, этиология и патогенез РЯ кур во многом аналогичны таковым у людей. РЯ у кур отличается высокой степенью злокачественности. При этом характер опухолевого роста, метастазирования и образования асцита аналогичны процессам при РЯ человека. Более того, у кур также как у человека, обнаружены четыре гистологических типа РЯ — серозный, эндометриоидный, муцинозный, светлоклеточный и опухоли смешанной гистологии [14]. Как и у женщин половой цикл у кур регулируется гонадотропинами гипофиза и стероидными гормонами яичников, в онкогенез часто вовлекаются и яичник, и яйцевод, а риск развития РЯ коррелирует с возрастом и количеством овуляций. Значительное сходство между РЯ у курицы и человека наблюдается также и на молекулярном уровне — отмечено совпадение многих маркеров и экспрессии целого ряда генов [12]. Описанные сходства с РЯ человека, а также относительно быстрое развитие опухолей, простота манипуляции с внешними факторами делают курицу-несушку важной моделью для исследований генетических, биохимических и экологических факторов риска, биологии и способов лечения РЯ, а также для изучения возможности химиопрофилактики этого грозного заболевания [4, 12, 15].

Хориоаллантаоисная мембрана куриного яйца представляет собой обильно васкуляризованную внеэмбриональную структуру, которую удобно использовать для трансплантации РЯ человека в период до формирования иммунокомпетентности эмбриона (18-й день) [12, 16]. Трансплантированные опухоли развивают обильную сосудистую сеть и элементы внеклеточного матрикса, что обеспечивает сходство с микросредой РЯ человека и благоприятные условия для быстрого роста ксенографта. Модель экономична, отличается простотой и короткими сроками воспроизведения. Она широко используется для изучения ангиогенеза и инвазии опухолевых клеток, особенно хорошо подходит для тестирования новых лекарственных средств, позволяет проводить одновременный скрининг большого количества фармакологических агентов и является альтернативой моделям PDX *in vivo* (см. ниже).

Таким образом, в случае РЯ, в отличие от большинства злокачественных процессов других локализаций, имеются веские основания для выяснения целого ряда вопросов с помощью нетрадиционных животных моделей. В то же время, основной поток исследований, как и в случае других опухолей, связан с использованием мелких лабораторных грызунов, крыс и мышей, которые в зависимости от цели работы могут иметь различное состояние иммунной системы и поддерживать развитие опухолей различного

происхождения — сингенных перевиваемых новообразований или злокачественных опухолей человека.

2. Иммунокомпетентные животные с сингенными опухолями

Актуальность животных моделей с сингенными опухолями связана с необходимостью совершенствования методов противоопухолевой иммунотерапии и разработки некоторых других способов лечения, предусматривающих наличие полноценной иммунной системы [17–19]. Они используются для изучения противоопухолевого иммунного ответа, эпителиально-стромальных взаимодействий и васкуляризации опухоли, а также для оптимизации режимов ПХТ. Спонтанный РЯ не характерен для мелких лабораторных животных, имеются только редкие сведения об отдельных случаях его развития [20]. В настоящее время не существует единственной общепризнанной модели, наиболее подходящей для изучения РЯ, однако имеющиеся варианты, имитируя различные особенности злокачественного процесса в яичниках, позволяют приближаться к выяснению вопросов, существенных для оптимизации лечения РЯ человека [21]. На современном этапе предпочтение отдают трансплантируемым опухолям. Модели РЯ, индуцированные химическими или гормонально факторами, используются редко, поскольку их гистопатологические особенности и молекулярный профиль непредсказуемы и, как правило, значительно отличаются от характеристик РЯ человека [12, 21].

Наиболее востребованной сингенной моделью РЯ у отечественных исследователей уже много лет является асцитная опухоль яичников крыс [19, 22]. Она отличается 100% прививаемостью и чрезвычайно агрессивным ростом с быстрым накоплением асцита и поражением органов брюшной полости. Данная опухоль рассматривается в качестве адекватной доклинической модели перитонеального канцероматоза, сходного по своим характеристикам и течению с перитонеальным канцероматозом, характерным для РЯ человека. В последние годы эта модель активно используется для разработки новых схем внутрибрюшинной ПХТ для лечения канцероматоза брюшной полости [19, 23].

Имеется ограниченное количество сингенных моделей РЯ мыши, которые позволяют проводить доклинические испытания противоопухолевых средств [17]. Популярная за рубежом сингенная модель ID8 была получена из клеток поверхностного эпителия яичника мыши линии C57BL/6, которые спонтанно подверглись злокачественной трансформации в ходе серийных пассажей *in vitro*. После интраперитонеальной

трансплантации опухоль способна образовывать внутрибрюшинные метастазы. Модель применяется для исследований роста опухолей и метастазирования при функционирующей иммунной системе, а также для изучения эффективности новых режимов иммунотерапии, в том числе после развития резистентности на фоне лечения препаратами платины [17, 24]. Аналогичная модель была получена для мышей линии FVB/N после спонтанной неопластической трансформации мышечных ооцитов, поддерживаемых в виде клеточной линии в течение нескольких лет [12, 25]. Штамм инициирует развитие опухолей, демонстрирующих ряд признаков, характерных для серозной карциномы высоких грейдов, наиболее злокачественной формы РЯ человека. Данная опухоль рассматривается в качестве перспективной модели для тестирования новых методов иммунотерапии и таргетной терапии. При этом особый интерес вызывает субпопуляция клеток, экспрессирующих антигены раковых стволовых клеток (Scal). Следует отметить, что некоторые сингенные модели могут отражать только весьма ограниченное число признаков РЯ человека. В частности, у самок крыс линии Fischer инъекция в подушечку задней лапы клеток штамма РЯ NuTu-19 вызывала активное метастазирование в ипсилатеральные подколенные, паховые и парааортальные лимфатические узлы, не наблюдавшееся при внутрибрюшинной перевивке опухоли [18]. В то же время, отсутствие перитонеального канцероматоза и более высокая продолжительность жизни таких животных, чем при внутрибрюшинной трансплантации опухоли, по нашему мнению, существенно снижают информативность результатов, полученных на данной модели для использования в клинических исследованиях.

Несмотря на сходство целого ряда процессов у человека и мелких лабораторных животных, между ними имеются весьма существенные анатомические, физиологические и патофизиологические различия, в частности, различия характеристик репродуктивных систем (например, эстральный цикл вместо менструального) [26]. Таким образом, сингенные опухоли крыс и мышей могут весьма значительно отличаться от опухолей человека.

В настоящее время основные направления экспериментального изучения злокачественного процесса связаны с максимально возможным воспроизведением условий онкогенеза и биологии опухолей человека на животных моделях. Эти направления включают исследования на генномодифицированных мышях, а также на иммунодефицитных животных с трансплантированными ксенографтами злокачественных опухолей человека.

3. Генномодифицированные животные и одноклеточная геномика рака яичников

Генетически модифицированные мышинные модели широко используются для изучения канцерогенеза — выяснения роли определенных онкогенов и генов-супрессоров в инициации малигнизации и прогрессировании злокачественного процесса. В случае РЯ ранее имела серьезная проблема — бесплодие, которое развивалось у лабораторных животных в результате болезни и препятствовало классическому трансгенезу. Это ограничение было преодолено после создания методов одноклеточной геномики, обеспечивающих включение и выключение выбранных генов в пределах органов и тканей (система Cre/Lox) [12, 27]. Они предусматривают использование определенных промоторов для модификации клеток, специфических для ткани или органа. Такой технологический прорыв в области генной инженерии позволяет создавать разнообразные модели злокачественных опухолей человека у лабораторных животных и использовать их для достижения лучшей трансляции доклинических исследований. Это значительно приблизило возможность идентификации генов, имеющих решающее значение для инициации РЯ, выявления тканей, подвергшихся злокачественной трансформации, а также оценки молекулярных механизмов реакции опухоли на лекарственные средства [27, 28]. Так были выявлены онкогены, активность которых необходима для трансформации клеток поверхностного эпителия яичников с дисфункцией p53 в низкодифференцированные высоко злокачественные опухоли, напоминающие серозные карциномы высоких грейдов [21, 27]. Были протестированы возможные механизмы канцерогенеза в клетках яичников при инактивации генов *BRCA1* и *TP53* [29]. При этом была показана множественность сигнальных путей, используемых клетками РЯ для ускорения пролиферации. Исследования с применением методов генной инженерии позволили обнаружить популяцию опухолевых стволовых клеток (ОСК), локализованную в области ворот яичника на стыке трех типов эпителия — поверхностного эпителия, эпителия маточных труб и мезотелия. Было показано, что предшественники таких ОСК претерпевают злокачественную трансформацию после нокаута *TP53* и *pRb* значительно быстрее и эффективнее, чем исходные формы других ОСК, участвующих в развитии РЯ [30].

В качестве весьма значительного результата можно рассматривать установление злокачественной трансформации и формирования новообразований яичников в эпителии маточных труб [31, 32]. В этих экспериментах тканеспе-

цифическая генетическая модификация была достигнута с помощью промоторов, которые активируются в мюллеровом эпителии (*MISRII / Amhr2*). В результате развивались высоко злокачественные новообразования в фимбриях маточных труб мышей, которые быстро распространялись на яичники и фенотипически напоминали серозные карциномы высоких грейдов. Однако, при этом не воспроизводилось раннее событие в патогенезе серозных карцином яичников человека — образование в маточных трубах серозных внутриэпителиальных карцином [33]. В то же время формирование последних часто встречалось при сочетанном нокауте генов *BRCA1/2*, *TP53* и *Pten*. Гистология, характер метастазов и профиль экспрессии генов таких новообразований были очень похожи на соответствующие характеристики высоко злокачественных серозных карцином яичников человека. Также было показано, что эндометриоидный рак может происходить из клеток поверхностного эпителия яичников [12].

Вышеописанные модели были получены в результате активации или инактивации конкретных генов в выбранных тканях, выбранных животных и в выбранный момент времени. Добиться этого на генномодифицированных животных, полученных с помощью классического трансгенеза, намного сложнее [33]. В качестве одного из немногочисленных удачных вариантов можно рассмотреть полученную ранее животную модель, при создании которой была модифицирована активность онкогенных последовательностей SV40 (большой и малый Т-антигены) с помощью промотора *MISRII/Amhr2*. Авторы показали, что этот промотор демонстрирует эффективную тканеспецифическую экспрессию в случае опухолей в поверхностном эпителии яичников и гораздо более слабую экспрессию при злокачественном процессе в маточной трубе [12]. В результате у половины трансгенных мышей были отмечены агрессивные, низкодифференцированные опухоли, которые метастазировали в брюшину.

Признавая несомненные успехи применения «общей» и «локальной» генетической модификации при изучении РЯ, необходимо отметить пока еще весьма значительные ограничения информативности таких моделей и неприменимость ряда подходов, успешно используемых при изучении опухолей других локализаций [4, 12, 34]. Современные методы условной модификации экспрессии генов пока несовершенны. Характеристики промоторов, рассматриваемых как тканеспецифические, на самом деле могут не вполне точно соответствовать их тканям-мишеням. Кроме того, существуют технические сложности при введении аденовируса в полость бурсы — образова-

ния, в котором расположены яичники мышей и крысы и которое отсутствует у человека. Высокая вероятность попадания (утечки) вирусных конструкций непосредственно в брюшную полость препятствует идентификации исходной клетки опухоли, подвергающейся малигнизации в результате генетических модификаций.

4. Иммунодефицитные животные с ксенографтами РЯ человека

Исследования, связанные с созданием моделей, обеспечивающих рост злокачественных опухолей человека, имеют полувековую историю [35]. В России данное направление начало разрабатываться значительно позже. Для поддержания роста ксенографтов злокачественных опухолей человека используется целый ряд линий мышей с врожденным иммунодефицитом различной степени выраженности [36, 37]. Наиболее распространенными из них являются линии Balb/c nude, CB17-SCID, NOD/SCID и NSG (NOD scid gamma mouse), перечисленные здесь в порядке усугубления иммунодефицитного состояния. При этом выделяют два основных типа ксенографтов, различающихся источником малигнизированных клеток, в качестве которых могут использоваться постоянные (установленные, иммортализованные) клеточные культуры или клетки/фрагменты ткани опухоли конкретных пациентов, полученные при биопсии или оперативном лечении (patient-derived xenograft, PDX) [12, 38].

4.1. Животные модели с ксенографтами на основе постоянных культур клеток РЯ

Многообразие вариантов злокачественного процесса в яичниках определяет необходимость тщательного выбора адекватной экспериментальной модели. К сожалению, отечественные коллекции содержат весьма ограниченное количество постоянных культур РЯ человека, которые к тому же до последнего времени использовались, главным образом, только в исследованиях *in vitro* [39, 40]. Весьма значительное число иммортализованных линий клеток РЯ человека, применяемых в экспериментах на иммунодефицитных животных, было разработано зарубежными исследователями. При этом большинство клеточных линий были созданы из материала, полученного у пациенток с распространенным процессом. Таким образом, молекулярный профиль клеток установленной культуры мог отличаться от профиля исходной опухоли таких больных вследствие изменений, обусловленных химиотерапией, процессом рецидивирования, а также адаптацией к условиям культивирования

in vitro [41, 42]. К настоящему времени охарактеризованы многие из ранее (начиная с 1975 г.) установленных клеточных культур РЯ с точки зрения их соответствия различным молекулярно-генетическим и гистологическим типам РЯ человека [42, 43]. При этом было показано, что наиболее популярные линии SKOV3 и A2780, а также часто используемые линии OVCAR3, CAOV3 и IGROV1, вопреки распространенному мнению, не являются подходящей моделью для изучения серозных карцином высоких грэйдов. Было установлено, что клетки, полученной из эндометриоидного РЯ линии A2780, при перевивке животным дают начало недифференцированным карциномам, отличающимся высокой пролиферативной активностью, характерным для РЯ в целом метастазированием и значительным сокращением продолжительности жизни животных. Также было показано, что трансплантация клеток линии SKOV3 приводит к развитию светлоклеточных опухолей, которые используются для доклинического тестирования факторов ангиогенной терапии. А в качестве адекватных моделей высоко злокачественных серозных карцином в настоящее время рассматриваются пока еще не имеющие широкого распространения культуры KURAMOCHI и OVSAHO, а также OVPA8 [12, 43].

Хорошо известно о преимуществах ортотопической трансплантации ксенографтов опухолей человека, обусловленной приближением свойств микроокружения опухолей в организме животных к свойствам тканей, граничащих с исходным новообразованием у человека [12, 38]. В случае РЯ вопрос о локализации ксенографта РЯ человека у иммунодефицитных мышей требует особого внимания. При экспериментальном изучении РЯ *in vivo* с помощью постоянных культур обычно используют четыре способа трансплантации — подкожный, внутрибрюшинный, интрабурсальный (cellular orthotopic injection, COI) и непосредственно в ткань яичника (surgical orthotopic implantation, SOI), из которых два последних рассматриваются как ортотопические [12, 44]. Традиционная модель подкожной опухоли является наиболее простой и широко используемой для скрининга противоопухолевых препаратов, но отличается от исходной опухоли снижением способности к инвазии и редким метастазированием. Модель внутрибрюшинной опухоли успешно имитирует процесс перитонеального распространения злокачественного процесса и образования асцита при РЯ, но отличается отсутствием первичных опухолей, то есть инициальных этапов процесса, приводящего к канцероматозу брюшины. Способы ортотопической трансплантации сложны и трудоемки. Они требуют хирургического

вмешательства и сложного мониторинга опухолевого процесса, что создает большие технические трудности в связи с мелкими размерами животных. Наибольшей сложностью отличается SOI, предусматривающая вскрытие капсулы яичника и имплантацию фрагмента ткани опухоли (трансфецированной люциферазой для последующей визуализации) в ткань органа [44, 45]. Результаты непосредственного сравнения группой китайских исследователей эффективности двух разных способов ортотопической трансплантации свидетельствовали о преимуществе SOI над COI по показателям прививаемости, скорости роста, инвазии и метастатической активности [44]. В то же время, несмотря на значительный срок существования методики SOI (более 20 лет) [45] и установленное преимущество таких моделей над моделями, полученными в результате COI, в настоящее время интрабурсальная трансплантация получила большее распространение, чем трансплантация опухоли непосредственно в ткань яичника [12, 46, 47]. Протокол проведения COI включает наркотизацию животных, временное извлечение яичника в жировой подушке из брюшной полости и перемещение его на наружную поверхность брюшной стенки (с соблюдением условий стерильности), введение под микроскопом суспензии клеток РЯ в изгиб канальца яйцевода, ведущий к бурсе (яичниковой сумке крыс и мышей) [46]. При этом в связи с отсутствием бурсы у человека закономерно возникает вопрос об «ортотопичности» интрабурсальной трансплантации ксенографтов. Согласно современным сведениям, данный вид трансплантации имеет существенные ограничения, поскольку опухоль развивается в замкнутом пространстве и не всегда демонстрирует прогрессию и метастазирование, характерные для РЯ человека [12]. Кроме того, при интрабурсальной трансплантации часто имеет место утечка клеток РЯ человека в брюшную полость, с которой bursa имеет сообщение через щелевидное отверстие. Это приводит к сочетанному развитию злокачественного процесса в яичниках и брюшной полости, что снижает информативность модели, полученной с помощью интрабурсальной трансплантации.

Сравнительный анализ известных сведений о развитии ксенографтов на основе различных клеточных линий РЯ человека и при разных видах трансплантации не выявил очевидных преимуществ интрабурсальной перевивки с точки зрения туморогенности, способности к инвазии, пролиферативной и метастатической активности по сравнению с внутрибрюшинной трансплантацией ксенографтов [12, 42, 48]. Напротив, результаты развернутого анализа указывают на перспективность интраперитонеальной трансплантации в

качестве адекватного варианта ортотопической перевивки ксенографтов злокачественных опухолей человека в отношении распространенного РЯ, характеризующегося выраженным канцероматозом брюшины [12, 48, 49].

4.2. Животные модели с ксенографтами на основе ткани опухоли, полученной у пациентов. PDX-модели

Стратегической целью клинической онкологии является формирование эффективной системы персонализированного лечения. Это закономерно приводит к необходимости использования материала, полученного от конкретных пациентов (patient derived xenograft, PDX), для последующего «тестирования» его в организме животного. В случае РЯ материалом могут служить не только резецированные опухоли, но и асцит [8]. PDX-модели призваны обеспечить поддержание характеристик и поведения исходных опухолей, что позволит провести скрининг противоопухолевых средств и оценку химиочувствительности опухоли конкретного пациента [26, 50]. При РЯ такой подход имеет особое значение в связи с наибольшей по сравнению с другими формами РЯ распространенностью и агрессивностью серозных карцином высоких грейдов, не имеющих широко используемых культуральных аналогов [8, 12]. Были получены обнадеживающие результаты использования PDX для изучения механизмов развития лекарственной резистентности при серозных карциномах и других формах РЯ [9, 51].

Интересно, что первые ортотопические PDX-модели SOI с использованием фрагмента ткани опухоли [52] были получены даже ранее, чем соответствующие модели на основе постоянных культур РЯ человека [45]. К сожалению, они также не получили широкого распространения из-за сложной и трудоемкой техники воспроизведения. В случае PDX-моделей так же, как и при использовании постоянных культур, сохраняется вопрос об оптимальном способе трансплантации опухоли в связи с рассмотренными выше проблемами интрабурсальной перевивки ксенографтов РЯ человека [12, 47]. При этом аналогично предыдущему случаю, ксенографты, перевитые интраперитонеально, как правило, демонстрируют большее сходство с распространенным злокачественным процессом, инициируемом в яичниках, по сравнению с PDX, трансплантированными интрабурсально.

Для PDX-моделей РЯ уже более 40 лет известен еще один вид трансплантации — под ренальную капсулу иммунокомпетентных мышей. Ранее он применялся для быстрой оценки чувствительности опухоли человека к химиотерапевтическим агентам, что послужило основанием

для создания специального метода — Subrenal Capsule Assay, (SCA) [53, 54]. SCA позволяет получить активный рост трансплантата уже через 3 дня после перевивки и в течение последующих 3 дней протестировать чувствительность опухоли к химиопрепаратам при отсутствии в течение всего шестидневного периода проявлений трансплантационного иммунитета. Более того, была показана значительно более высокая прививаемость PDX у иммунокомпетентных животных (82%), чем у мышей-нудов (30%) [53], что, очевидно, отражает известный факт участия клеток иммунной системы в механизмах опухолевого роста [55]. Преобладание в последние годы исследований на иммунодефицитных животных, у которых опухоли, перевитые субренально, развиваются хуже, чем опухоли, трансплантируемые подкожно [51], и, возможно, недостаточно высокая чувствительность метода (50%) [54], могли обусловить снижение актуальности SCA в настоящее время.

Проблемы, связанные с ортотопическими трансплантациями, а также необходимость проведения оперативных скрининговых исследований побуждают искать пути повышения информативности PDX-моделей при их гетеротопической трансплантации. Усовершенствование таких моделей, очевидно, может быть получено при воссоздании структурных особенностей стромы и элементов микроокружения исходных опухолей РЯ человека. В частности, эффективность интраперитонеально трансплантируемых PDX-моделей может быть повышена при введении агрегатов опухолевых клеток совместно с ассоциированными с опухолью лимфоцитами и фибробластами [56]. Это позволяет обеспечить высокую степень сходства характеристик и поведения ксенографта и исходной опухоли, развитие метастазов в печени, селезенке и поджелудочной железе с сохранением адекватной функциональной активности человеческих фибробластов и лимфоцитов в течение длительного периода. Такая модель также может способствовать выяснению роли фибробластов и лимфоцитов микроокружения опухоли в её росте и метастазировании, а также позволит оценить эффективность методов лечения, предусматривающих воздействия на эти клетки.

Для улучшения свойств гетеротопически перевиваемых PDX также могут быть использованы различные модели внеклеточного матрикса. Так, в результате проведения масштабного геномного анализа (Large-scale genomic analyses) было показано, что применение матригеля при культивировании клеток серозных карцином высокой степени злокачественности, полученных от пациентов, способствовало заметному усилению сходства молекулярно-генетических харак-

теристик и чувствительности к карбоплатину PDX, перевитых в жировые подушки молочных желез мышам линий NOD/SCID и NSG, с исходными опухолями человека [9]. Разрабатываются подходы к обеспечению подкожно трансплантируемых PDX гуманизированной микросредой яичника. Так, было показано развитие подкожных трансплантатов ткани яичника человека и сохранение ими своих первоначальных свойств в течение 4 нед после имплантации [57]. По мнению авторов работы, такая модель локально гуманизированной мышцы позволит повысить эффективность доклинических исследований РЯ.

Необходимо заметить, что при использовании PDX в экспериментальной разработке проблем РЯ необходимо учитывать ограничения таких моделей даже при оптимальных способах их трансплантации. Эти ограничения отчасти связаны с иммунодефицитным состоянием лабораторных грызунов, качественно отличающим их от состояния большинства онкологических больных. При этом надежды некоторых авторов на животные модели, гуманизированные гемопоэтическими стволовыми клетками человека [47], не кажутся нам оправданными в силу невозможности на современном этапе воссоздать в организме животных основные компоненты иммунной системы человека и преодолеть развитие реакции «трансплантат против хозяина» [37, 58]. Ограничения другого рода обусловлены тем, что изменение молекулярно-генетических особенностей ксено-трансплантатов опухолей конкретных пациентов со временем происходит и под влиянием мышечного микроокружения [59, 60], которое само по себе в настоящее время остается мало изученным [61]. Все это указывает на необходимость систематического мониторинга характеристик PDX и их сравнения с параметрами опухоли пациента для определения сроков (и числа пассажей) в течение которых ксенографт сохраняет исходные свойства в достаточной степени, чтобы воспроизводить реакцию опухоли человека на противоопухолевое лечение.

5. 3D-модели РЯ человека *ex vivo*

Известно, что прогрессирование опухоли и её реакция на лечение в значительной степени определяется взаимодействием между злокачественными клетками, клеточными элементами микроокружения и компонентами внеклеточного матрикса [62, 63]. Появились сведения, расширяющие представления о важной роли отдельных компонентов внеклеточного матрикса в онкогенезе [64]. В последние годы увеличивается поток исследований, направленных на использование указанных закономерностей и создание трехмерных (3D) органотипических моделей РЯ

и других злокачественных опухолей человека, развивающихся вне организма лабораторных животных (*ex vivo*) [65–67]. Эти модели могут включать клетки первичных опухолей, внеклеточный матрикс и первичные стромальные клетки, собранные в трехмерную структуру, имитирующую организацию ткани и воспроизводящую взаимодействия между её компонентами. Было показано, что 3D-культуры способны более точно, чем 2D-культуры, отражать чувствительность исходной опухоли к химиопрепаратам, и обеспечивают возможность проведения быстрого и масштабного тестирования новых противоопухолевых средств, демонстрируя в ряде случаев результаты, по качеству не уступающие тем, которые были получены на животных моделях [68–70].

Как известно, большинство больных РЯ, особенно в случае высоко злокачественных серозных карцином, на момент постановки диагноза уже имеют метастатическую карциному на поздней стадии [62, 71]. Во многом это обусловлено атипичным метастазированием РЯ, включающим прямое отшелушивание клеток и клеточных агрегатов в брюшную полость, их выживанием в сложной жидкой фазе асцита, адгезией к мезотелиальной выстилке органов брюшной полости и последующим образованием вторичных поражений. Органотипические сфероиды на основе первичных клеток РЯ рассматриваются в качестве адекватной экспериментальной платформы для изучения роли внеклеточного матрикса, фибробластов и мезотелиальных клеток в процессах раннего метастазирования, а также для выяснения механизмов химиорезистентности и разработки способов её преодоления [66, 67]. При этом большое значение имеет вопрос о межопухолевой и внутриопухолевой гетерогенности РЯ, в связи с чем были предложены соответствующие варианты органоидных культур, призванные повысить эффективность скрининга лекарственных средств [69, 70]. Дальнейшее совершенствование 3D-моделей РЯ должно быть направлено на снижение имеющихся ограничений, обусловленных небольшими сроками существования органоидных культур, отсутствием в их составе функциональной сосудистой сети и клеток иммунной системы [62]. Кроме того, 3D-модели РЯ могут быть использованы в качестве усовершенствованного варианта PDX у иммунодефицитных животных [70].

Заключение

Многообразие форм РЯ человека при неясности его патогенеза, быстрое метастазирование и высокая летальность, развитие множественной лекарственной резистентности у большинства пациентов и острая потребность в разработке эффек-

тивных методов персонализированного лечения определяют высокую актуальность вопроса экспериментального изучения данного заболевания. Существование беспрецедентно широкого спектра моделей РЯ *in vitro*, *in vivo* и *ex vivo*, обусловленного молекулярно-генетической и гистологической гетерогенностью заболевания, а также уникальными особенностями его развития, использование традиционных и нетрадиционных животных моделей, позволяет вести исследования по многим направлениям. В то же время, наибольшее число работ так же, как и в случае опухолей других локализаций, посвящено оптимизации развития ксенографтов РЯ человека у иммунодефицитных животных, разработке генномодифицированных животных моделей с акцентом на одноклеточную геномику и созданию адекватных 3D-моделей *ex vivo*. При этом для решения ряда фундаментальных вопросов остаются актуальными исследования на мелких лабораторных грызунах с сингенными опухолями яичников.

Анализ эффективности и ограничений, имеющих иммунодефицитных животных моделей РЯ, позволяет выделить направления, которые на данном этапе кажутся наиболее перспективными для решения вопросов, связанных с оптимизацией лекарственного лечения больных РЯ. По нашему мнению, при работе с PDX-моделями в качестве варианта, приближающегося к ортотопической трансплантации, целесообразно использовать интраперитонеальную имплантацию ксенографтов РЯ, приводящую к развитию канцероматоза брюшины и метастазированию, демонстрирующих высокую степень сходства с процессами при распространенном РЯ человека. Также представляется целесообразным применение различных вариантов локальной гуманизации иммунодефицитных животных, направленных на улучшение микросреды PDX, путем дополнительного введения агрегатов ассоциированных с опухолью лейкоцитов и фибробластов и использованию в качестве PDX органотипических сфероидов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Городнова Т.В., Соколенко А.П., Кулигина Е.Ш. и др. Особенности рецидивирования распространенного BCRA-позитивного рака яичников // Вопросы онкологии. 2017;63(2):298–303 [Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Kuligina E.Sh. et al. Features of recurrence of BCRA-positive ovarian cancer // Problems in oncology. 2017;63(2):298–303. In Russ.].

2. Румянцев А.А., Тюляндина А.С., Покатаев И.А., Тюляндин С.А. Спорные вопросы оптимальной тактики хирургического лечения больных распространенным раком яичников // Злокачественные опухоли. 2017;7(3):13–22. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-7-3-13-22> [Rumyantsev A.A., Tjulandina A.S., Pokataev I.A., Tjulandin S.A. Controversies in surgical treatment of advanced ovarian cancer // *Malignant Tumours*. 2017;7(3):13–22. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-7-3-13-22> (In Russ.)].
3. Mihanfar A, Fattahi A, Nejabati HR. MicroRNA-mediated drug resistance in ovarian cancer // *J Cell Physiol*. 2019;234(4):3180–3191. <https://doi.org/10.1002/jcp.26060>
4. Lengyel E, Burdette JE, Kenny HA, Matei D, Pilrose J, Haluska P, Nephew KP, Hales DB, Stack M.S. Epithelial Ovarian Cancer Experimental Models // *Oncogene*. 2014 Jul 10;33(28):3619–3633. <https://doi.org/10.1038/onc.2013.321>
5. Cortez AJ, Tudrej P, Kujawa KA, Lisowska KM. Advances in ovarian cancer therapy // *Cancer Chemother. Pharmacol*. 2018;81(1):17–38. <https://doi.org/10.1007/s00280-017-3501-8>
6. Виллерт А.Б., Коломиец Л.А., Юнусова Н.В., Фесик Е.А. Молекулярно-генетические подтипы рака яичников: перспективы дальнейших исследований // Вопросы онкологии. 2019;65(1):56–62 [Villert A.B., Kolomiets L.A., Unusova N.V., Fesik E.A. Molecular and genetic subtypes of ovarian cancer: prospects for further studies // *Problems in oncology*. 2019; 65(1): 56–62 (In Russ.)].
7. Горошинская И.А., Сурикова Е.И., Шалашная Е.В. и др. Состояние свободнорадикальных процессов при раке яичников с разной распространенностью и течением заболевания. Известия высших учебных заведений // Северо-Кавказский регион. Серия: естественные науки. 2017;(4–2):10–19. <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2017-4-2-10-19> [Goroshinskaya I.A., Surikova E.I., Shalashnaya E.V. et al. State of free radical processes in ovarian cancer with different prevalence and course of the disease. *Izvestiya vuzov // Severo-Kavkazskii Region. Natural Science*. 2017;(4–2): 10–19. <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2017-4-2-10-19> (In Russ.)].
8. Maru Y, Hippo Y. Current Status of Patient-Derived Ovarian Cancer Models // *Cells*. 2019;8(5):505. <https://doi.org/10.3390/cells8050505>.
9. Cybulska P, Stewart JM, Sayad A et al. A Genomically Characterized Collection of High-Grade Serous Ovarian Cancer Xenografts for Preclinical Testing // *Am. J. Pathol*. 2018;188(5):1120–11. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2018.01.019>
10. Damia G, Broggin M. Platinum Resistance in Ovarian Cancer: Role of DNA Repair // *Cancers* 2019, 11(1):119. <https://doi.org/10.3390/cancers11010119>
11. Rosales-Nieves AE, Gonzalez-Reyes A. Genetics and mechanisms of ovarian cancer: Parallels between *Drosophila* and humans // *Semin. Cell Dev. Biol*. 2014;28:104–109. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2014.03.031>
12. Tudrej P, Kujawa KA, Cortez AJ, Lisowska KM. Characteristics of in Vivo Model Systems for Ovarian Cancer Studies // *Diagnostics (Basel)*. 2019;9(3):120. <https://doi.org/10.3390/diagnostics9030120>
13. Hardwick LJA, Philpott A. *Xenopus* Models of Cancer: Expanding the Oncologist's Toolbox. *Front Physiol*. 2018;9:1660. [doi: 10.3389/fphys.2018.01660](https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01660)
14. Barua A, Bitterman P, Abramowicz JS et al. Histopathology of ovarian tumors in laying hens a preclinical model of human ovarian cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2009;19(4):531–539. <https://doi.org/10.1111/IGC.0b013e3181a41613>
15. Bernardo AM, Thorsteinsdottir S, Mummery CL. Advantages of the avian model for human ovarian cancer // *Mol. Clin. Oncol*. 2015;3(6):1191–1198. <https://doi.org/10.3892/mco.2015.619>
16. Ribatti D. The chick embryo chorioallantoic membrane (CAM). A multifaceted experimental model // *Mech. Dev*. 2016;141:70–77. <https://doi.org/10.1016/j.mod.2016.05.003>. Труд. Мод. 1 Синг.
17. Daniel D. Development. ID8: A syngeneic mouse model for testing ovarian cancer immunotherapies. 07.11.2017. The site of Covance. Available at <https://www.covance.com/industry-solutions/oncology/preclinical/tumor-spotlights/id8-syngeneic-mouse-model-testing-ovarian-cancer-immunotherapies.html> 10.06.2020. Accessed 10.09.2020.
18. Fan L, Liu Y, Zhang X et al. Establishment of Fischer 344 rat model of ovarian cancer with lymphatic metastasis // *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(1):149–154. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-2937-2>
19. Беспалов В.Г., Вышинская Е.А., Васильева И.Н. и др. Повышение эффективности лечения канцероматоза брюшной полости с помощью интраперитонеальной полихимиотерапии на модели диссеминированного рака яичника // Вопросы онкологии. 2018;64(3):440–444 [Bespalov V.G., Vyshinskaya E.A., Vasilyeva I.N. et al. Improvement of efficiency of treatment of abdominal canceromatosis by intraperitoneal polychemotherapy on model of disseminated ovarian cancer // *Problems in oncology*. 2018; 64(3):440–444 (In Russ.)].
20. Sawyer TW, Koevary JW, Rice PFS, Barton JK. In Vivo Optical Coherence Tomography of a Mouse Model of Spontaneous Ovarian Cancer. In «Clinical and Preclinical Optical Diagnostics» II, Vol. EB101 of SPIE Proceedings (Optical Society of America, 2019), paper 11073_49. Available at https://www.osapublishing.org/abstract.cfm?URI=ECBO-2019-11073_4. Accessed 19.08.2020
21. House CD, Hernandez L, Annunziata CM. Recent technological advances in using mouse models to study ovarian cancer // *Front. Oncol*. 2014;4:26. <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00026>
22. Погосянц Е.Е., Пригожина Е.Л., Еголина Н.А. Перевиваемая опухоль яичника крысы // Вопросы онкологии. 1962;11:29–36 [Pogosyants Ye.Ye., Prigozhina Ye.L., Yegolina N.A. Transplanted ovarian rat tumor // *Problems in Oncology*. 1962; 11:29–36 (In Russ.)].
23. Киреева Г.С., Беляева О.А., Сенчик К.Ю. и др. Асцитная опухоль яичников у крыс — адекватная доклиническая модель канцероматоза для изучения интраперитонеального химиоперфузионного лечения. Современное состояние вопроса // Сибирский онкологический журнал. 2019;18(1):71–78. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-1-71-78> [Kireeva G.S., Belyaeva O.A., Senchik K.Y., Bespalov V.G., Stukov A.N., Gubareva E.A., Maydin M.A. Ascitic ovarian cancer is an adequate preclinical model of carcinomatosis to study intraperitoneal chemoperfusion treatment // *Siberian Journal of Oncology*. 2019;18 (1):71–78. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-1-71-78> (In Russ.)].
24. Cai Q, Yan L, Xu Y. Anoikis resistance is a critical feature of highly aggressive ovarian cancer cells // *Oncogene*. 2015;34(25):3315–3324. <https://doi.org/10.1038/onc.2014.264>
25. McCloskey CW, Goldberg RL, Carter LE et al. A new spontaneously transformed syngeneic model of high-grade serous ovarian cancer with a tumor-initiating cell popula-

- tion // *Front. Oncol.* 2014;4:53. <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00053>
26. Kuhn E, Tisato V, Rimondi E, Secchiero P. Current Pre-clinical Models of Ovarian Cancer // *J Carcinog Mutagen* 2015, 6(2):1-9. <https://doi.org/10.4172/2157-2518.1000220>
 27. Gargiulo G. Next-Generation in vivo Modeling of Human Cancers. Review article // *Front. Oncol.* 2018;8:429. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00429>
 28. Mullany LK, Richards JS. Minireview: Animal Models and Mechanisms of Ovarian Cancer Development // *Endocrinology.* 2012;153(4):1585–1592. <https://doi.org/10.1210/en.2011-2121>
 29. Harlan B, Nikitin AY. A Quest for Better Mouse Models of Breast and Ovarian Cancers // *EBioMedicine.* 2015;2(10):1268–1269. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.09.017>
 30. Flesken-Nikitin A, Hwang C-I, Cheng C-Y et al. Ovarian surface epithelium at the junction area contains a cancer-prone stem cell niche // *Nature.* 2013;495(7440):241–245. <https://doi.org/10.1038/nature11979>
 31. Kim J, Coey DM, Creighton CJ et al. High-grade serous ovarian cancer arises from fallopian tube in a mouse model // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012;109:3921–3926. <https://doi.org/10.1073/pnas.1117135109>
 32. Purnell BA. Modeling Ovarian Cancer // *Science.* 2012;335(6074):1280–1281. <https://doi.org/10.1126/science.335.6074.1280-d>
 33. Perets R, Wyant GA, Muto KW et al. Transformation of the fallopian tube secretory epithelium leads to high-grade serous ovarian cancer in BRCA, Trp53, Pten models // *Cancer Cell* 2013, 24(6):751–765. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.10.013>
 34. Fong MY, Kakar SS. Ovarian cancer mouse models: a summary of current models and their limitations // *J Ovarian Res.* 2009;2(1):12. <https://doi.org/10.1186/1757-2215-2-12>
 35. Rygaard J, Povlsen CO. Heterotransplantation of a human malignant tumour to «Nude» mice // *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1969;77(4):758–760. <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1969.tb04520.x>
 36. Szadvari I, Krizanova O, Babula P. Athymic nude mice as an experimental model for cancer treatment // *Physiol. Res.* 2016;65 (4):441–453. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933526>
 37. De La Rochere P, Guil-Luna S, Decaudin D, Azar G, Sidhu SS, Piaggio E. Humanized Mice for the Study of Immunology // *Trends in Immunology.* 2018;39(9):748–63. <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.07.00>
 38. Кит О.И., Жукова Г.В., Максимов А.Ю. и др. Ортопические ксенотрансплантаты глиальных опухолей человека: история, технологии, достижения и проблемы // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2020;15(1):133–139. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15034> [Kit O.I., Zhukova G.V., Maximov A.Yu. et al. Orthotopic grafts of human malignant gliomas: history, technologies, achievements and problems // *Medical News of North Caucasus.* 2020;15(1):133–139. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15034>] (In Russ.).]
 39. Балдуева И.А., Данилова А.Б., Нехаева Т.Л., Беляев А.М. Клеточная линия рака яичника человека 533 OOS. Патент на изобретение RU 2650759 C1, 17.04.2018. Заявка № 2017126922 от 26.07.2017 [Baldueva I.A., Danilova A.B., Nekhaeva T.L., Belyaev A.M. Human ovarian cancer cell line 533 OOS. Invention patent. RU 2650759 C1, 17.04.2018]. (in Russ.).]
 40. Генетические и биологические коллекции Российской Федерации. Российская коллекция клеточных культур позвоночных. <https://doi.org/www.sevin.ru/collections/cellcolls/rcccm.html>. Accessed 07.09.2020 [Geneticheskie i biologicheskie kollektsii Rossiiskoi Federatsii. Rossiiskaia kollektsiia kletochnykh kultur pozvonochnykh. Genetic and biological collections of the Russian Federation. Russian collection of vertebrate cell cultures]. (in Russ.). <https://doi.org/www.sevin.ru/collections/cellcolls/rcccm.html>. Accessed 07.09.2020].
 41. Letourneau IJ, Quinn MC, Wang LL et al. Derivation and characterization of matched cell lines from primary and recurrent serous ovarian cancer // *BMC Cancer.* 2012;12:379. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-37912>, 379
 42. Tudrej P, Kujawa KA, Cortez AJ, Lisowska KM. Characteristics of in vitro model systems for ovarian cancer studies // *Oncol. Clin. Pract.* 2019;15(5):246–259. <https://doi.org/10.5603/OCP.2019.0024>.
 43. Tudrej P, Olbryt M, Zembala-Nozynska E et al. Establishment and characterization of the novel high-grade serous ovarian cancer cell line OVPA8 // *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(7):1–26. <https://doi.org/10.3390/ijms19072080>
 44. Guo J, Cai J, Zhang Y et al. Establishment of two ovarian cancer orthotopic xenograft mouse models for in vivo imaging: A comparative study // *International Journal of Oncology.* 2017;1199–1208. <https://doi.org/10.3892/ijo.2017.411>
 45. Kiguchi K, Kubota T, Aoki D et al. A patient-like orthotopic implantation nude mouse model of highly metastatic human ovarian cancer // *Clin. Exp. Metastasis.* 1998;16:751–756. 1998. <https://doi.org/10.1023/A:1006537013317>
 46. Cordero AB, Kwon Y, Hua X, Godwin AK. In vivo Imaging and Therapeutic Treatments in an Orthotopic Mouse Model of Ovarian Cancer // *J. Vis. Exp.* 2010;42:e2125. <https://doi.org/10.3791/2125>
 47. Magnotti E, Marasco WA. The latest animal models of ovarian cancer for novel drug discovery // *Expert. Opin. Drug Discov.* 2018;13:249–257. <https://doi.org/10.1080/17460441.2018.1426567>
 48. Hernandez L, Kim MK, Lyle LT et al. Characterization of ovarian cancer cell lines as in vivo models for preclinical studies // *Gynecol. Oncol.* 2016;142(2):332–340. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.05>
 49. Zhao Ya, Cao J, Melamed A et al. Losartan treatment enhances chemotherapy efficacy and reduces ascites in ovarian cancer models by normalizing the tumor stroma // *PNAS.* 2019;116 (6):2210–2219. <https://doi.org/10.1073/pnas.1818357116>
 50. Hasan N, Ohman AW, Dinulescu DM. The promise and challenge of ovarian cancer models // *Transl Cancer Res.* 2015;4(1):14–28. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-676X.2015.01.02>
 51. Dobbin ZC, Katre AA, Steg AD et al. Using Heterogeneity of the Patient-Derived Xenograft Model to Identify the Chemoresistant Population in Ovarian Cancer // *Oncotarget.* 2014;5(18):8750–64. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2373>
 52. Fu X, Hoffman RM. Human ovarian carcinoma metastatic models constructed in nude mice by orthotopic transplantation of histologically-intact patient specimens // *Anticancer Res.* 1993;13(2):283–286.
 53. Bogden AE, Haskell PM, LePage DJ et al. Growth of human tumor xenografts implanted under the renal capsule of normal immunocompetent mice // *Exp Cell Biol.* 1979;47(4):281–93. <https://doi.org/10.1159/000162947>
 54. Maeda K, Ushijima H, Shimamoto T et al. Clinical application of subrenal capsule assay in ovarian cancer // *Nihon Sanka Fujinka Gakkai zasshi.* 1989;41(12):1896–1902. Japanese.
 55. Gonzalez H, Hagerling C, Werb Z. Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic

- progression // *Genes Dev.* 2018;32(19–20):1267–1284. <https://doi.org/10.1101/gad.314617.118>
56. Bankert RB, Balu-lyer SV, Odunsi K et al. Humanized mouse model of ovarian cancer recapitulates patient solid tumor progression, ascites formation, and metastasis // *PLoS ONE.* 2011, 6(9):e24420. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024420>
 57. Fu SH, Wang J, Sun W et al. Preclinical humanized mouse model with ectopic ovarian tissues // *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2014;8(3):742–746. <https://doi.org/10.3892/etm.2014.1819>
 58. Непомнящих Т.С., Гаврилова Е.В., Максютов Р.А. Некоторые аспекты использования алло- и ксенографтных моделей при разработке противораковых вакцин и онколитических вирусов // *Медицинская иммунология.* 2019, 21(2):221–230. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-2-221-230> [Непомнящих Т.С., Гаврилова Е.В., Максютов Р.А. Some applications of allo- and xenograft models for developing novel anticancer vaccines and oncolytic viruses // *Medical Immunology (Russia).* 2019;21(2):221–230. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-2-221-230> (In Russ.)].
 59. Villacorta-Martin C, Craig AJ, Villanueva A. Divergent evolutionary trajectories in transplanted tumor models // *Nat Genet.* 2017;49(11):1565–1566. <https://doi.org/10.1038/ng.3983>. PMID: 29074950
 60. Ben-David U, Beroukhi R, Golub TR. Genomic evolution of cancer models: perils and opportunities // *Nat Rev Cancer.* 2019;19:97–109. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0095>
 61. Maniati E, Berlato C, Gopinathan G et al. Mouse Ovarian Cancer Models Recapitulate the Human Tumor Microenvironment and Patient Response to Treatment // *Cell Rep.* 2020;30(2):525–540.e7. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.12.034>
 62. White EA, Kenny HA, Lengyel E. Three-dimensional modeling of ovarian cancer // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2014;79–80:184–192. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.07.003>
 63. Prina-Mello A, Jain N, Liu B et al. Culturing substrates influence the morphological, mechanical and biochemical features of lung adenocarcinoma cells cultured in 2D or 3D // *Tissue Cell.* 2018;50:15–30. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2017.11.003>
 64. Tzanakakis GN, Giatagana EM, Kuskov A, Nikitovic D. Proteoglycans in the Pathogenesis of Hormone-Dependent Cancers: Mediators and Effectors // *Cancers.* 2020;12(9). <https://doi.org/10.3390/cancers12092401>
 65. Просекина Е.А., Данилова А.Б., Нехаева Т.Л., Балдуева И.А. Создание трёхмерных клеточных моделей для решения теоретических и практических задач современной онкологии // *Вопросы онкологии.* 2019;65(5):629–637 [Prosekina E.A., Danilova A.B., Nehaeva T.L., Baldueva I.A. The creating of three-dimensional cellular models to solve theoretical and practical problems of modern oncology // *Problems in oncology.* 2019;65(5):629–637 (In Russ.)].
 66. Watters KM, Bajwa P, Kenny HA. Organotypic 3D Models of the Ovarian Cancer Tumor Microenvironment // *Cancers.* 2018;10(8):265–274. <https://doi.org/10.3390/cancers10080265>
 67. Lu M, Henry CE, Lai H, Khine YY et al. A new 3D organotypic model of ovarian cancer to help evaluate the antimetastatic activity of RAPTA-C conjugated micelles // *Biomater Sci.* 2019;7(4):1652–1660. <https://doi.org/10.1039/c8bm01326h>
 68. Полозников А.А., Никулин С.В., Болотина Л.В. и др. Сравнение 2d- и 3d-культур аденокарциномы прямой кишки как моделей для тестирования лекарственных препаратов // *Известия Академии наук. Серия химическая.* 2019;12:2377–2380 [Poloznikov A.A., Alexeev B.Y., Nikulin S.V. et al. Comparison of 2d and 3d cell cultures of colorectal adenocarcinoma as models for drug screening // *Russian chemical bulletin.* 2019;68(12):2377–2380 (In Russ.)].
 69. Kopper O, de Witte CJ, Löhmußaar K et al. An organoid platform for ovarian cancer captures intra- and interpatient heterogeneity // *Nat Med.* 2019;25(5):m838–849. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0422-6>
 70. Maru Y, Tanaka N, Itami M, Hippo Y. Efficient use of patient-derived organoids as a preclinical model for gynecologic tumors // *Gynecol Oncol.* 2019;154(1):189–198. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.05.005>
 71. Lengyel E, Burdette JE, Kenny HA et al. Epithelial Ovarian Cancer Experimental Models // *Oncogene.* 2014;33(28):3619–3633. <https://doi.org/10.1038/onc.2013.321>

Поступила в редакцию 24.12.2020 г.

*G.V. Zhukova, E.V. Verenikina, T.P. Protasova,
D.Yu Yakubova, A.V. Volkova*

Experimental models in the study of pathogenesis and the development of treatments for ovarian cancer (systematic review)

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

A systematic review of modern methods of experimental study of ovarian cancer using traditional (immunocompetent, genetically engineered and immunodeficient) and non-traditional (that don't belong to the mammals) animal models, established and primary cultures of human ovarian cancer, including three-dimensional organotypic spheroids (3D-models ex vivo) is presented. The prospects of the considered models for studying of the pathogenesis of various molecular-genetic and histological variants of ovarian cancer, as well as for developing methods of personalized treatment, are discussed. The limitations of modern animal models are indicated. The greatest attention is paid to studies on immunodeficient animals using xenografts based on established cultures of human ovarian cancer cells and on tumor tissue obtained directly from the patients (patient derived xenografts, PDX). The questions of various variants of xenograft transplantation with an emphasis on the problems of orthotopic transplantation of human ovarian cancer into immunodeficient mice and the relevance of methods for local humanization in heterotopic transplantation are considered. The most promising, from the point of the author's view, approaches to studying the effectiveness of drug therapy for ovarian cancer in immunodeficient animal models are outlined. To prepare a systematic review, a literature search was carried out on the Scopus, Web of Science, Med Line, PubMed, Cyber Leninka, RSCI databases. The analysis used literature sources indexed in the Scopus and Web of Science databases (97%) and the RSCI. More than 60% of the works amount has been published over the past 5 years.

Key words: ovarian cancer, 2D and 3D cultures of malignant cells, xenografts of human malignant tumors, immunodeficient animals, genetically engineered animals, orthotopic transplantation of human tumors

А.Д. Гафиуллина^{1,2}, З.А. Афанасьева^{1,2}, К.А. Гарипов^{1,2}, З.И. Абрамова³

Влияние некоторых белков аутофагии (LC3b и Beclin) и апоптоза (Casp8 и Bcl-2) на клиническое течение рака яичников

¹ ФГБУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казанская государственная медицинская академия

² ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан», г. Казань

³ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Институт фундаментальной медицины и биологии, г. Казань

Лечение рака яичников остается важной проблемой практической онкологии в связи с ростом заболеваемости и смертности от данного заболевания.

Цель — обобщение имеющихся данных литературы о молекулярных механизмах участия различных белков аутофагии и апоптоза в развитии, прогрессировании, формировании химиорезистентности и в оценке прогноза эпителиального рака яичников.

Материалы и методы. Поиск информации осуществлялся в материалах баз данных Medline, Cochrane Library, Elibrary, NCBI, РИНЦ, инструкциях по медицинскому применению лекарственных средств, по ключевым словам, вынесенным в заголовок. Использовано 40 статей для написания данного систематического обзора.

Результаты. В обзоре рассмотрены молекулярные механизмы аутофагии и апоптоза, участвующие в прогрессии рака яичников и в формировании резистентности к противоопухолевой лекарственной терапии. Показано, что модуляция аутофагии и апоптоза может изменить эффективность проводимого лекарственного лечения данной опухоли.

Заключение. Учитывая данные литературы о неоднозначной роли аутофагии и апоптоза в течении рака яичников и формировании резистентности к противоопухолевому лечению, требуется дальнейшее их изучение и поиск новых молекулярных мишеней для их модуляции.

Ключевые слова: обзор, эпителиальный рак яичников, аутофагия, апоптоз, препараты платины, химиорезистентность

Введение

Лечение рака яичников остается важной проблемой практической онкологии в связи с ростом смертности от данного заболевания [1, 2, 3]. Несмотря на внедрение новых методов

лечения (фотодинамическая терапия, интраперитонеальная гипертермическая химиотерапия) и новых схем лекарственного лечения прорыва в терапии данной злокачественной опухоли не произошло. 5-летняя выживаемость, по данным различных авторов, составляет не более 30% при 3 стадии заболевания и 4,6% — при 4 стадии заболевания [2]. Первой линией в терапии эпителиального рака яичников (ЭРЯ), в настоящее время, остаются препараты платины и таксаны. Несмотря на некоторые успехи химиотерапии, эта карцинома остается резистентной к существующим препаратам [4, 5]. В связи с этим актуален поиск новых молекулярных мишеней для лекарственной терапии ЭРЯ и преодоления химиорезистентности [6, 7].

Цель — обобщение имеющихся данных литературы о молекулярных механизмах участия различных белков аутофагии и апоптоза в развитии, прогрессировании, формировании химиорезистентности и в оценке прогноза эпителиального рака яичников.

Материалы и методы

Поиск информации осуществлялся в материалах баз данных Medline, Cochrane Library, Elibrary, NCBI, РИНЦ, инструкциях по медицинскому применению лекарственных средств, по ключевым словам, вынесенным в заголовок. Из 390 найденных исследований 40 были использованы для написания данного систематического обзора.

Результаты

По сведениям IARC в 2018 г. рак яичников является третьим из наиболее распространенных гинекологических раков в мире, ежегодно регистрируется более 295 тыс. новых случаев или в интенсивных показателях 6,6 на 100 тыс. женщин [1]. За последние 10 лет эти показатели неуклонно росли. Смертность от рака яичников в доле всей онкогинекологической патологии находится на втором месте, при этом 5-летняя выживаемость составляет менее 50% [2]. Заболева-

емость в РФ, по данным А.Д. Каприна и соавт., в 2018 г. составила 11,14 на 100 тыс., что выше на треть среднемирового уровня [3]. На долю серозного рака приходится 75% эпителиальных опухолей данного органа.

Наиболее часто (66–88%) опухоль выявляется в поздние сроки — на III–IV стадиях, когда уже имеются метастатические поражения. Вероятность рака данной локализации увеличивается с возрастом. Средний возраст умерших от рака яичников в России в 2018 г. составил 65,1 лет (2008 г. — 63,4 года) [3, 4].

Доля женского населения, которая подвергается хирургическому лечению по поводу опухолей яичников, составляет 5–10%, причем у 13–21% оперированных обнаруживаются злокачественные опухоли. При лечении злокачественных новообразований яичника чаще использовался комбинированный метод лечения (64,5%). Несмотря на проводимую комбинированную терапию, в течение полутора лет в 80% случаев развивается рецидив заболевания как результат резистентности [5]. Существенное значение для успешного лечения ЭРЯ имеет не только ранняя диагностика заболевания, но и преодоление резистентности опухоли к лекарственному лечению. Последнее требует изучения молекулярных основ химиорезистентности опухоли и поиска новых молекулярных мишеней для терапии. Новые возможности в преодолении лекарственной устойчивости злокачественных опухолей, в том числе и рака яичников, многие авторы связывают с изучением молекулярных механизмов аутофагии и апоптоза [6–8].

Трудности в изучении молекулярных основ аутофагии и апоптоза при раке яичника связаны с тем, что в настоящее время принято считать, что рак данной локализации является общим термином для ряда молекулярно и этиологически различных заболеваний, которые имеют одно анатомическое расположение. Патоморфологические и геномные открытия доказывают, что многие виды рака яичников происходят из не яичниковых тканей, и при этом разные гистотипы имеют мало молекулярных сходств. Следовательно, рак яичников — это собирательный термин для обозначения инвазивных видов рака, происходящих из разных тканей [5–7].

Это явилось наиболее революционным моментом в изучении патогенеза карциномы яичника. Так, основным источником ЭРЯ низкой степени злокачественности в настоящее время считается эпителий фимбриальных отделов маточных труб, при муцинозных раках — тератомы яичников, при эндометриоидных и светлоклеточных раках — очаги эндометриоза. Таким образом, господствующий в прошлом взгляд на поверхностный эпителий яичника как на глав-

ный источник развития ЭРЯ кардинальным образом изменился. Теперь к истинно первичным опухолям яичника ученые склонны относить лишь стромальные и зародышево-клеточные опухоли [5–10].

Кроме того, ЭРЯ на основании морфологических критериев подразделяется на высокую, умеренную и низкую степень злокачественности, которые представляют собой разные опухоли, имеющие различный патогенез и характеризующиеся различным набором мутаций [5, 7, 8, 10–12]. Эти обстоятельства существенным образом могут повлиять на результаты изучения молекулярных особенностей аутофагии и апоптоза и на выбор лечебной тактики в отношении разных групп пациентов с ЭРЯ.

На сегодня известно 12 видов программированной клеточной гибели. Самыми распространенными видами запрограммированной гибели клетки являются апоптоз, аутофагия, некроз, кератинизация [13].

Первый тип клеточной гибели — апоптоз, характеризуется сморщиванием цитоплазмы, конденсацией хроматина с вовлечением ядра и дальнейшей его фрагментацией, «подобно вскипанию», с сохранением целостности плазматической мембраны. Частным случаем клеточной гибели путём апоптоза является аноиксис, который наступает в ответ на неправильную адгезию клеток или её утрату и характерен для эпителиальных тканей [13]. Второй тип гибели клеток — аутофагия. Аутофагия характеризуется обширной вакуолизацией цитоплазмы и образованием аутофагосом, последние сливаясь с лизосомой, образуют аутолизосомы, в которых утилизируются клеточные органеллы и макромолекулы [13]. Третий тип клеточной гибели — некроз, имеет признаки, отличные от апоптоза и аутофагии [14, 15]. Кератинизация — процесс постепенной дегенерации эпителиоцитов, который заканчивается их гибелью и превращением в роговые чешуйки [13].

С биохимической точки зрения апоптоз определяется как каспаза-зависимый вариант регулируемой гибели клеток. Апоптоз может быть инициирован внутриклеточными раздражителями. Это — внутренний апоптоз, который критически зависит от пермеабилитации (изменение прозрачности мембраны) митохондриальной наружной мембраны, при которой запускается каскад реакций, активирующий каспазы 9 и 3 (Casp 9, Casp 3) [22].

По мнению Нобелевского лауреата, японского исследователя Yoshinori Ohsumi, аутофагия — это процесс саморазрушения клеток, который важен для балансирования источников энергии в критические моменты развития и в ответ на стресс со стороны питательных веществ

[14–16]. Биологи выделили несколько критериев, которые позволяют утверждать, что аутофагия является видом клеточной смерти: должны отсутствовать признаки апоптоза, не должны быть активированы каспазы, не должен конденсироваться хроматин, в клетке должно увеличиваться число аутофагосом (аутолизосом). Кроме того, ингибирование белков аутофагии должно предотвращать смерть клетки [17–19].

Согласно руководству по использованию и интерпретации анализов для мониторинга аутофагии 2016 г. (3-е издание), среди наиболее широко используемых белков для мониторинга аутофагии и апоптоза являются LC3b, Beclin-1, BCL-2, Casp3 и GAPDH [19–22].

Первоначально аутофагия считалась процессом, который подавлял злокачественную трансформацию. Аутофагосома сливается с лизосомой, образуя аутолизосому, которая разлагает макромолекулы на аминокислоты, жирные кислоты и нуклеотиды. Инициация процесса происходит главным образом посредством киназы ULK1 [23, 24]. При увеличении количества опухолевых клеток сосудистая сеть не справляется с питанием и не может доставлять достаточное количество кислорода, нарушается баланс между потреблением и поставкой кислорода, развивается гипоксия. Пролиферирующие раковые клетки должны поддерживать внутриклеточную энергию и уровни питательных веществ, чтобы выжить, но необходимые ингредиенты в микроокружении на ранней стадии онкогенеза недостаточны для выживания раковых клеток. Таким образом, раковые клетки лишены питательных веществ, и чтобы выжить, они должны справиться с этим стрессом, используя доступные метаболические пути. Недостаток питательных веществ, включая аминокислоты и глюкозу, служит наиболее мощным физиологическим индуктором аутофагии [24–27]. Однако модуляция аутофагии оказывает большее влияние на процесс канцерогенеза, в зависимости от того, считается ли стадия предраковой или более поздней, повышение или понижение аутофагии может вызывать либо опухолевые, либо подавляющие опухоль, эффекты [27]. Это — двойственная роль аутофагии в онкогенезе. На ранних стадиях онкогенеза воздействие на аутофагию путем ее ингибирования может способствовать росту опухоли, тогда как на более поздних стадиях аутофагия индуцируется в раковых клетках во внутренней части опухоли из-за ограничения питательных веществ, позволяя этим клеткам жить в экстремальных ситуациях [28–30].

Среди многих белков, которые прямо или косвенно регулируют процесс аутофагии, Beclin-1, по-видимому, имеет особое значение

в канцерогенезе яичников. Чтобы вызвать аутофагию, Beclin-1 высвобождает BCL-2 и, образуя димеры, взаимодействует с PI3-киназой класса III (или Vps34), формируя, таким образом, олигомерный комплекс. Но прогностическая значимость экспрессии Beclin-1 в карциномах яичников представляется противоречивой [30–33]. Экспрессия Beclin-1 была значительно выше в доброкачественных и пограничных опухолях яичников, чем в злокачественных, что согласуется с суждением о том, что снижение способности к аутофагии может способствовать онкогенезу в яичнике. Низкая экспрессия Beclin-1 и высокий уровень экспрессии BCL-2 были связаны с поздней клинической стадией ЭРЯ при диагностике и неблагоприятным прогнозом. С одной стороны, повышенная регуляция базальной аутофагии, связанная с более высоким соотношением экспрессии белков Beclin-1 по сравнению с BCL-2, позволяет раковым клеткам преодолевать метаболические стрессы, вызванные нехваткой кислорода и питательных веществ. С другой стороны, это также делает клетки карциномы более восприимчивыми к химиотерапевтическим препаратам, которые чрезмерно стимулируют аутофагию [34]. Таким образом, чтобы повысить вероятность излечения карцином яичников, необходимо тщательно продумать, применять ли ингибиторы аутофагии или препараты, усиливающие аутофагию, в химиотерапевтическом коктейле в зависимости от соотношения экспрессии Beclin-1 и BCL-2 и фактического уровня аутофагии при ЭРЯ [34–36].

Одновременно BCL-2 является самым сильным индивидуальным предиктором чувствительности к лекарственным средствам. Уровни белка BCL-2 значительно коррелировали с чувствительностью к лекарственным средствам в клеточных линиях рака яичников (коэффициент корреляции Pearson $r=0,7$, $p=0,004$). Обнаружение BCL-2 может быть потенциальным биомаркером в клинических исследованиях рака яичников [37, 38]. BCL-2 регулирует аутофагию посредством своих взаимодействий с Beclin-1, через посредничество кофактора PI3-киназы III класса Vps34, которая генерирует фосфоинозитиды, необходимые для формирования аутофагосом.

Препараты платины и таксаны вызывают гибель клеток, главным образом, через внутренний путь апоптоза, активность которого сдерживается антиапоптотическими белками семейства BCL-2.

Наиболее важным биохимическим признаком апоптоза, как на ранних, так и на его поздних стадиях, является активация цистеиновых протеаз (каспаз). Обнаружение активной каспазы-3

в клетках и тканях является важным фактором для апоптоза, индуцированного широким разнообразием апоптотических сигналов [36]. Каспаза ответственна за большую часть протеолиза в процессе апоптоза, и поэтому обнаружение расщепленной каспазы-3 считается надежным маркером для клеток, которые умирают или умерли от апоптоза [37]. Каспазы, как и другие маркеры клеточной гибели, обнаруживаются с помощью вестерн-блоттинга.

В контексте лечения рака яичника методами химиотерапии (ХТ) можно сформулировать вывод, что при ХТ аутофагия усиливается и имеет тенденцию ограничивать функцию ХТ, которая заканчивается резистентностью к этому способу лечения. В дальнейшем, при ХТ наступает торможение аутофагии. Тем не менее, перспектива противоречива, налицо сложное поведение аутофагии при раке яичника [10, 27, 39].

Подробно был изучен механизм действия дазатиниба, препарата, одобренного Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения хронического миелоидного лейкоза, который также ингибировал рост клеток рака яичника, и частично это было вызвано аутофагией с подключением Beclin-1. Важно отметить, что аутофагия является одним из механизмов, ответственным за ингибирование роста, а не только клеточной защитой от вредных эффектов дазатиниба. Добавление субероиланилидгидроксамовой кислоты (SAHA) усиливало вызванную децитабином аутофагию, что подтверждает влияние механизма аутофагии на синергию препаратов [39, 40].

Микроокружение опухоли играет важную роль в управлении ее судьбой. Аутофагия, вызванная микроокружением опухоли, привлекает все больше внимание. Кроме того, в микроокружении опухоли аутофагия также активируется в ответ на множественные метаболические стрессоры, такие, как недостаток кислорода или питательных веществ. Аутофагия приносит пользу клеткам, страдающим в неблагоприятной микроокружающей среде, устраняя «мусор» и предотвращая накопление токсинов, и одновременно способствует поставке энергии для выживания и метаболизма клеток, т. е. аутофагия по своей природе служит цитопротективным механизмом самопоедания [27, 29, 40].

Заключение

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что аутофагия и апоптоз играют важную роль в течении эпителиального рака яичников, а также в формировании

химиорезистентности опухоли к применяемым препаратам платины и таксанов. Следовательно, молекулярные модуляторы аутофагии и апоптоза, нацеленные на определенные молекулярные мишени данных процессов, могут иметь большой терапевтический потенциал. Комплексное изучение молекулярных особенностей аутофагии и апоптоза при раке яичников является перспективным направлением для оценки развития химиорезистентности опухоли и поиска новых мишеней для лечения и прогноза заболевания. Учитывая сложность и многоступенчатость аутофагии и апоптоза, перекрытие сигнальных путей этих процессов, а также противоречивость получаемых исследователями данных, необходимо проведение новых исследований в данном направлении с учетом разных гистотипов и различной степени злокачественности ЭРЯ. На наш взгляд, будущее за трансляционной персонифицированной онкологией, когда указанные процессы будут изучаться у конкретного пациента, и химиотерапевтический коктейль будет подбираться индивидуально в зависимости от найденных, задействованных в этих процессах, молекулярных мишеней.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. International agency for research in cancer. World health organization // Source Globocan 2018. <https://doi.org/10.11.2020>. <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers> (дата обращения: 10.11.2020).
2. National cancer institute. Statistic in ovarian cancer, survival by stage. 2020. URL: <https://seer.cancer.gov/stat-facts/html/ovary.html> (дата обращения: 10.11.2020).
3. Каприн А.Д., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2009, 2018 гг. (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. МНИОИ им. П.А.Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
4. Сенков Н.К., Чечушков А.В., Кожин П.М. и др. Аутофагия как механизм защиты при окислительном стрессе // Бюллетень сибирской медицины. 2019;18(2):195–214. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-195-214>
5. Graham L. ACOG Releases Guidelines on Management of Adnexal Masses // Am Fam Physician. 2008;77(9):1320–1323.
6. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. М.: Медицина, 1989;464 [Bohman Y.V. Rukovodstvo po onkoginekologii. M.: Meditsina, 1989;464 (In Russ.)].

7. Карелина О.Б., Артымук Н.В., Фетисова Т.И. Факторы риска рака яичника и возможные превентивные стратегии // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018;3(3):91–96. [https:// doi: 10.23946/2500-0764-2018-3-3-91-96](https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-91-96) [Karelina O.B., Artymuk N.V., Fetisova T.I. Risk factors of ovarian cancer and possible preventive strategies // *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2018;3(3):91–96. [https:// doi: 10.23946/2500-0764-2018-3-3-91-96](https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-91-96). (In Russ.)].
8. Elmasry K, Gayther S. Epidemiology of Ovarian Cancer. In: *Cancer of the Ovary*. Ed. by Reznick R. Cambridge: Cambridge University Press; 2006: 1–19. [https:// doi: 10.1017/CBO9780511545887.003](https://doi.org/10.1017/CBO9780511545887.003)
9. Вишневецкая Е.Е., Бохман Я.В. Ошибки в онкогинекологической практике. Минск: Выш. шк., 1994 [Vishnevskaya E.E., Bohman YaV. Oshibki v onkoginekologicheskoy praktike. Minsk: Vysh. shk.; 1994. (In Russ.)].
10. Харитоновна Т.В., Чекалова М.А., Поддубная Т.В. Опухоли яичника (усовершенствование возможностей раннего выявления). М.; 2005 [Haritonova T.V., Chekalova M.A., Poddubnaya T.V. Opuholi yaichnika (usovershenstvovanie vozmozhnostej rannego vyavleniya). M.; 2005. (In Russ.)].
11. Асатурова А.В. Современные представления о ранних этапах патогенеза рака яичников // *Современные проблемы науки и образования*. 2015;5. [https:// doi: www.science-education.ru/ru/article/view?id=22667](https://doi.org/www.science-education.ru/ru/article/view?id=22667) [Asaturova A.V. Sovremennyye predstavleniya o rannih etapah patogeneza raka yaichnikov // *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;5. [https:// doi: www.science-education.ru/ru/article/view?id=22667](https://doi.org/www.science-education.ru/ru/article/view?id=22667) (In Russ.)].
12. Vaughan S, Coward JI, Bast Jr.RC et al. Rethinking Ovarian Cancer: Recommendations for Improving Outcomes // *Nat Rev Cancer*. 2011;11(10):719–725. [https:// doi: 10.1038/nrc3144](https://doi.org/10.1038/nrc3144)
13. Galluzzi L, Vitale I, Abrams J et al. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012 // *Cell Death Differ*. 2012;19:107–120. [https:// doi: 10.1038/cdd.2011.96](https://doi.org/10.1038/cdd.2011.96)
14. Yang JS, Hsu JW, Park SY et al. GAPDH inhibits intracellular pathways during starvation for cellular energy homeostasis // *Nature*. 2018;561(7722):263–267. [https:// doi: 10.1038/s41586-018-0475-6](https://doi.org/10.1038/s41586-018-0475-6)
15. Дворяшина И.А., Великородная Ю.И., Почепцов А.Я., Федорова О.В. Современный взгляд на механизмы и классификацию клеточной гибели // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2016;3(59):137–139 [Dvoryashina I.A., Velikorodnaya Yu.I., Pocheptsov A.Y., Fedorova O.V. A modern view on the mechanisms and classification of cell death // *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2016;3(59):137–139. (In Russ.)].
16. Wang H, Peng Y, Wang J et al. Effect of autophagy on the resveratrol-induced apoptosis of ovarian cancer SKOV3 cells // *J Cell Biochem*. 2018. [https:// doi: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30450764](https://doi.org/pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30450764) (дата обращения: 10.11.2020). [https:// doi: 10.1002/jcb.28053](https://doi.org/10.1002/jcb.28053)
17. Harris HR, Titus LJ, Cramer DW, Terry KL. Long and irregular menstrual cycles, polycystic ovary syndrome, and ovarian cancer risk in a population-based case-control study // *Int J Cancer*. 2017;140(2):285–291. [https:// doi: 10.1002/ijc.30441](https://doi.org/10.1002/ijc.30441)
18. Stover EH, Baco MB, Cohen O. et al. Pooled genomic screens identify anti-apoptotic genes as targetable mediators of chemotherapy resistance in ovarian cancer // *Mol Cancer Res*. 2019;17(11):2281–2293. [https:// doi: 10.1158/1541-7786.MCR-18-1243](https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-18-1243)
19. Klionsky DJ, Abdelmohsen K, Abe A et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition) // *Autophagy*. 2016;12(1):1–222. [https:// doi: 10.1080/15548627.2015.1100356](https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1100356)
20. Orfanelli T, Jeong JM, Doulaveris G et al. Involvement of autophagy in cervical, endometrial and ovarian cancer // *J Cancer*. 2014;135(3):519–528. [https:// doi: 10.1002/ijc.28524](https://doi.org/10.1002/ijc.28524)
21. Glick D, Barth S, Macleod KF. Autophagy: cellular and molecular mechanisms // *J Pathol*. 2010;221(1):3–12. [https:// doi: 10.1002/path.2697](https://doi.org/10.1002/path.2697)
22. Titone R, Morani F, Follo C et al. Epigenetic Control of Autophagy by MicroRNAs in Ovarian Cancer // *Biomed Res Int*. 2014;343542. [https:// doi: 10.1155/2014/343542](https://doi.org/10.1155/2014/343542)
23. Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis // *Nature*. 2000;407(6805):770–776.
24. Yoshii SR, Mizushima N. Monitoring and Measuring Autophagy // *Int J Mol Sci*. 2017;18(9):1865. [https:// doi: 10.3390/ijms18091865](https://doi.org/10.3390/ijms18091865)
25. Wei Y, Pattingre S, Sinha S et al. JNK1-Mediated Phosphorylation of Bcl-2 Regulates Starvation-Induced Autophagy // *Mol Cell*. 2008;30(6):678–688. [https:// doi: 10.1016/j.molcel.2008.06.001](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2008.06.001)
26. Yang JS, Hsu JW, Park SY et al. GAPDH inhibits intracellular pathways during starvation for cellular energy homeostasis // *Nature*. 2018;561(7722):263–267. [https:// doi: 10.1038/s41586-018-0475-6](https://doi.org/10.1038/s41586-018-0475-6)
27. Mizushima N, Yoshimori T, Levine B. Methods in Mammalian Autophagy // *Research. Cell*. 2010;140(3):313–326. [https:// doi: 10.1016/j.cell.2010.01.028](https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.028)
28. Yang X, Yu D-D, Yan F et al. The role of autophagy induced by tumor microenvironment in different cells and stages of cancer // *Cell Biosci*. 2015;5:14. [https:// doi: 10.1186/s13578-015-0005-2](https://doi.org/10.1186/s13578-015-0005-2)
29. Valente G, Morani F, Nicotra G et al. Expression and clinical significance of the autophagy proteins BECLIN 1 and LC3 in ovarian cancer // *Biomed Res Int*. 2014;2014:462658. [https:// doi: 10.1155/2014/462658](https://doi.org/10.1155/2014/462658)
30. Zhao Z, Xue J, Zhao X. et al. Prognostic role of autophagy-related proteins in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of observational studies // *Minerva Med*. 2017;108(3):277–286. [https:// doi: 10.23736/S0026-4806.16.04767-4](https://doi.org/10.23736/S0026-4806.16.04767-4)
31. Correa RJ, Valdes YR, Shepherd TG, DiMattia GE. Beclin-1 expression is retained in high-grade serous ovarian cancer yet is not essential for autophagy induction in vitro // *J Ovarian Res*. 2015;8:52. [https:// doi: 10.1186/s13048-015-0182-y](https://doi.org/10.1186/s13048-015-0182-y)
32. Peracchio C, Alabiso O, Valente G, Isidoro C. Involvement of autophagy in ovarian cancer: a working hypothesis // *Journal of Ovarian Research*. 2012;5(1):22. [https:// doi: 10.1186/1757-2215-5-22](https://doi.org/10.1186/1757-2215-5-22)
33. Wang Y, Yu H, Zhang J et al. Anti-tumor effect of emodin on gynecological cancer cells // *Cell Oncol (Dordr)*. 2015;38(5):353–363. [https:// doi: 10.1007/s13402-015-0234-8](https://doi.org/10.1007/s13402-015-0234-8)

34. Zervantonakis IK, Iavarone C, Chen HY et al. Systems analysis of apoptotic priming in ovarian cancer identifies vulnerabilities and predictors of drug response // *Nat Commun.* 2017;8(1):365. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00263-7>
35. Хохлова С.В. Фальстарты в лечении рецидивов: оптимальное наблюдение за больными после первой линии ХТ / *Мат. 3-й Международной междисциплинарной конф. «Рак яичников».* Москва 25–26 марта 2016 г. М., 2016:22–28.
36. Vergote I, von Moos R, Manso L et al. Tumor Treating Fields in combination with paclitaxel in recurrent ovarian carcinoma: Results of the INNOVATE pilot study // *Gynecol Oncol.* 2018;150(3):471–477. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.07.018>
37. Qiu S, Sun L, Zhang Y, Han S. Downregulation of BAG3 attenuates cisplatin resistance by inhibiting autophagy in human epithelial ovarian cancer cells // *Oncol Lett.* 2019;18(2):1969–1978. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10494>
38. Zhan L, Zhang Y, Wang W et al. Autophagy as an emerging therapy target for ovarian carcinoma // *Oncotarget.* 2016;7(50):83476–83487. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13080>
39. Choudhary GS, Al-Harbi S, Almasan A. Caspase-3 activation is a critical determinant of genotoxic stress-induced apoptosis // *Methods Mol Biol.* 2015;1219:1–9. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1661-0_1
40. An Y, Bi F, You Y, Liu X, Yang Q. Development of a Novel Autophagy-related Prognostic Signature for Serous Ovarian Cancer // *J Cancer.* 2018 Oct 18;9(21):4058–4071. <https://doi.org/10.7150/jca.25587>. PMID: 30410611;PMCID: PMC6218776

Поступила в редакцию 28.03.2021 г.

A.D. Gafullina^{1, 2}, Z.A. Afanasieva^{1, 2}, K.A. Garipov^{1, 2}, Z.I. Abramova³

The effect of certain autophagy proteins (LC3b and Beclin) and apoptosis (Casp8 and Bcl-2) on the clinical course of ovarian cancer

¹ Federal State Budgetary institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan State Medical Academy

² Republican Clinical Oncological Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russian Federation

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Kazan (Volga Region) Federal University”, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Russian Federation

Treatment of ovarian cancer remains an important problem in practical oncology due to the increase in morbidity and mortality from this disease.

The aim is to summarize the available literature data on the molecular mechanisms of the participation of various proteins of autophagy and apoptosis in the development, progression, formation of chemoresistance and in the assessment of the prognosis of epithelial ovarian cancer.

Materials and methods. The search for information was carried out in the materials of the databases Medline, Cochrane Library, Elibrary, NCBI, RSCI, instructions for the medical use of drugs, using keywords in the title. Used 39 articles to write this systematic review.

Results. The review examines the molecular mechanisms of autophagy and apoptosis involved in the progression of ovarian cancer and in the formation of resistance to anticancer drug therapy. It has been shown that modulation of autophagy and apoptosis can change the effectiveness of drug treatment for this tumor.

Conclusion. Considering the literature data on the ambiguous role of autophagy and apoptosis in the course of ovarian cancer and the formation of resistance to antitumor treatment, further study is required and the search for new molecular targets for their modulation is required.

Key words: review, epithelial ovarian cancer, autophagy, apoptosis, platinum preparations, chemoresistance

*Ю.С. Таскаева^{1,2}, А.Ю. Шатрук^{1,2}, Н.П. Бгатова¹***Роль аутофагии и везикулярного транспорта в развитии меланомы**¹ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ ФИЦ Института цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск² ФГАОУ ВО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет

Роль аутофагии и везикулярного транспорта в канцерогенезе, в том числе меланомы, неоднозначна: с одной стороны, они способствуют поддержанию внутриклеточного гомеостаза и прогрессированию рака, с другой стороны, могут быть направлены на инициацию клеточной гибели. Данные процессы оказывают значительное влияние на метаболизм клеток меланомы и ассоциируются с метастазированием, ростом и прогрессированием опухоли. В обзоре рассматриваются механизмы аутофагии и везикулярного транспорта и представлены современные литературные данные, демонстрирующие роль внутриклеточной транспортной системы в онкогенезе и развитии меланомы. Поиск научной литературы был выполнен в базе данных PubMed.

Ключевые слова: обзор, аутофагия, везикулярный транспорт, эндоцитоз, меланома кожи, увеальная меланома

Введение

Меланомы представляют собой группу опухолей, возникающих из меланоцитов — пигментных клеток [1]. Меланомы различаются своей локализацией и гистологической характеристикой и могут быть классифицированы как меланомы кожной и внекожной локализации [2], последние включают в себя меланому глаза, слизистых оболочек и лептоменингеальную меланому. Меланома кожи является наиболее часто встречающимся типом рака кожи и составляет 91,2% всех случаев, в то время как меланома глаза — 5,2%, меланома слизистых оболочек — 1,3% и меланома с неустановленным первичным очагом — 2,2% [3].

Аутофагия и везикулярный транспорт — эволюционно заложенные процессы, направленные на поддержание гомеостаза клетки. Роль аутофагии и везикулярного транспорта в канцерогенезе, в том числе меланомы, неоднозначна: с одной стороны, они способствуют поддержанию внутриклеточного гомеостаза и прогрессированию рака, с другой стороны, могут быть направлены на активацию процессов, ведущих к клеточной гибели. При очевидной фундаментальной значи-

мости для жизнедеятельности клетки, взаимодействие аутофагии и эндо-лизосомальной системы, как единого функционального комплекса везикулярного внутриклеточного транспорта, и их влияние на прогрессию и метастазирование рака до сих пор являются достаточно малоизученными областями в клеточной биологии меланомы.

Аутофагия и везикулярный транспорт

Аутофагия — консервативный внутриклеточный механизм, обеспечивающий поддержание гомеостаза клетки за счет переработки поврежденных органелл [4]. Выделяют три типа аутофагии: макроаутофагия, микроаутофагия и опосредованная шаперонами аутофагия. Известно, что аутофагию запускает истощение запасов питательных веществ, гипоксия, инфекция, стресс и aberrantный рост клеток во время онкогенеза [5]. Макроаутофагия (далее — аутофагия) состоит из следующих этапов: инициация и образование фагофора, секвестрация груза, созревание аутофагосомы и слияние ее с лизосомой, деградация поглощенного материала в лизосомах и его транспорт обратно в цитоплазму для последующего потребления клеткой. Аутофагия запускается в ответ на внешние клеточные сигналы и на начальном этапе включает в себя образование фагофора, который представляет собой первичную изолирующую структуру с двойной мембраной. Источником материала для формирования фагофора могут являться митохондрии, аппарат Гольджи, эндоплазматический ретикулум (ЭР) и плазматическая мембрана [6]. Растущий фагофор обволакивает цитоплазматический материал, предназначенный для деградации, до тех пор, пока не замкнется, образуя двумембранную структуру — аутофагосому [7]. Впоследствии аутофагосома сливается с лизосомой, содержащей гидролитические ферменты, с образованием аутолизосомы, где происходит дальнейшая деградация внутриклеточного материала [6].

Везикулярный транспорт — один из основных типов клеточной активности, обеспечивающий селективный трафик между различными

специфическими мембранно-закрытыми компартментами и играющий фундаментальную роль в поддержании клеточного и тканевого гомеостаза [8]. Селективность этой транспортной системы определяется избирательной упаковкой предполагаемого груза в везикулы, которые распознают и сливаются только с соответствующей целевой мембраной. Значимость везикулярного транспорта для клетки невероятно обширна: поглощение и участие в метаболизме или деградации питательных веществ и чужеродных патогенов, транспорт вновь синтезированных молекул и комплексов по различным внутриклеточным направлениям, секретирование сигнальных молекул и внеклеточных везикул, участие в формировании органелл, а также в аутофагических и апоптотических процессах [8]. Функционально везикулярный транспорт может быть направлен по двум взаимосвязанным путям: путь секреции (экзоцитоза), определяющий перенос груза из внутренней части клетки к плазматической мембране, и эндоцитарный путь, связанный с везикулярным переносом веществ из плазматической мембраны во внутреннюю часть клетки [8, 9].

Эндоцитоз — это многоуровневый процесс интернализации рецепторов, макромолекул и белков с плазматической мембраны. Существует множество механизмов, с помощью которых груз может проникнуть в клетки при эндоцитозе. Наиболее изученными из них являются эндоцитоз опосредованный кавеолами и клатрин-зависимый тип эндоцитоза [10]. Кроме того, существуют различные варианты клатрин-независимого эндоцитоза: макропиноцитоз, фагоцитоз, *arfb*- и флотилин-зависимый эндоцитоз и другие [10]. Рецепторы, интернализированные в процессе эндоцитоза, за счет повышения активности различных сигнальных молекул и путей, способствуют вовлечению эндоцитоза во множество патофизиологических процессов, включая рак [11].

Эндоцитоз инициируется образованием небольших колбовидных структур, возникающих из плазматической мембраны; данные структуры могут содержать комплекс адаптивных белков на своей внешней поверхности, включающий в себя белки адаптин, клатрин и др. [12]. После образования эти везикулы, содержащие в себе интернализированный груз, перемещаются в цитоплазму для слияния с тубуло-везикулярными структурами, называемыми эндосомами. Эндосомы подвергаются созреванию до поздних эндосом, которые впоследствии могут слиться с лизосомами, где полученный груз будет подвержен деградации [13]. Кроме того, поглощенный материал может быть возвращен обратно в плазматическую мембрану для повторного использования.

Предполагается, что пути аутофагии и везикулярного транспорта могут активно пересекаться между собой. Внутриклеточная везикулярная коммуникация между органеллами опосредована различными мембранными компартментами, обеспечивающими доставку и обмен мембран и белков. Известно, что мембраны ЭР являются источником и каркасом для биогенеза аутофагосом, белок *Rab1* участвующий в формировании специфичных СОРП-везикул на участках гладкого ЭР (доставляющих груз из ЭР в аппарат Гольджи) также, как и компоненты этих везикул, важны для образования аутофагосом [14]. Было также показано, что компартмент рециклирующего эндосом участвует на ранних стадиях биогенеза аутофагосом [15]. Несмотря на достигнутые в настоящее время успехи по исследованию взаимодействия процессов аутофагии и везикулярного транспорта до сих пор не ясно, какие эффекты на аутофагию будут оказывать пертурбации отдельных элементов или целых путей системы везикулярного транспорта [14].

Внутриклеточный транспорт и канцерогенез

Аутофагия регулирует клеточный гомеостаз, поддерживая баланс синтеза и деградации. Как дефицитная, так и чрезмерная аутофагия могут привести к патологическим состояниям. Нарушение регуляции процессов аутофагии тесно связано с развитием таких патологических состояний, как инфекции, нейродегенерация и рак. С одной стороны, аутофагия выполняет функцию подавления пролиферации раковых клеток, удаляя поврежденные органеллы, с другой стороны, может способствовать прогрессированию опухоли, обеспечивая клетки питательными веществами в неблагоприятных условиях; таким образом, аутофагия играет двойную роль в канцерогенезе [16].

Захват рецептора с клеточной поверхности посредством эндоцитоза и последующая его внутриклеточная сортировка регулируют силу и специфичность передачи внеклеточных сигналов, что, в свою очередь, модулирует ранний эндоцитарный трафик. Эта взаиморегуляция предоставляет возможности для создания петель обратной связи для усиления или подавления сигналов, происходящих из плазматической мембраны клетки [17]. Предполагается, что, пользуясь преимуществом перекрестного взаимодействия между передачей сигналов и эндоцитозом, раковые клетки вырабатывают механизмы усиления эндоцитоза и рециклирования отдельных рецепторов путем количественного или качественного изменения эндоцитозного трафика для повышения их выживаемости, пролиферативных и миграционных свойств [18].

Таким образом, учитывая взаимосвязь между передачей сигналов и эндоцитозом, вероятнее всего, перенос рецепторов в раковых клетках модифицируется для изменения путей передачи сигналов и повышения онкогенеза и метастазирования [19].

С точки зрения передачи сигналов эндоцитоз также, как и аутофагия, может играть двойную роль в канцерогенезе. С одной стороны, эндоцитоз может способствовать онкогенному пути, поддерживая передачу сигнала рециклированием рецепторов, с другой стороны, он является механизмом ослабления внеклеточных сигналов за счет деградации поверхностных рецепторов, выступая супрессором опухоли [20].

Значение процессов аутофагии и везикулярного транспорта в развитии меланомы

Литературные данные свидетельствуют об активной вовлеченности транспортных внутриклеточных процессов в патогенез меланомы. При развитии меланомы было показано, что экспрессия некоторых генов и белков, связанных с аутофагией, изменяется в процессе роста опухоли, так на ранних стадиях выявлялась низкая активность аутофагии, а на поздних — высокая, при этом данные об активности механизмов аутофагии на разных стадиях меланомы противоречивы [21].

Так, Giatromanolaki и соавт. [22], исследуя гистологические препараты увеальной меланомы, выявили, что аутофагия была повышена в 40–50% всех случаев и была связана с гипоксией опухоли, кроме того, сверхэкспрессия BECN1 в образцах коррелировала с плохим прогнозом для пациента. Однако Broggi и соавт. [23] показали, что высокие иммуногистохимические уровни Beclin-1 коррелируют с низким риском метастазирования и более длительным безрецидивным периодом у пациентов с увеальной меланомой, предполагая позитивную прогностическую значимость для Beclin-1. Lazova и соавт. [24] наблюдали связь высоких уровней LC3 (microtubule-associated proteins 1A/1B light chain 3) с пролиферацией опухолевых клеток, метастазированием и худшим исходом для пациентов. Исследование Ma и соавт. [25] показало высокую гетерогенность развития аутофагии в клетках меланомы человека; авторы пришли к выводу, что пациенты с агрессивной меланомой с большей вероятностью будут иметь более высокий уровень аутофагии в опухоли и, вероятно, будут более восприимчивы к ингибированию аутофагии химиотерапевтическими препаратами. Mirasso и соавт. [26] выявили, что уровни Beclin1 и LC3 II снижались на поздних стадиях

меланомы; Tang и соавт. [16] продемонстрировали ступенчатое увеличение экспрессии белка p62 (sequestosome-1) в меланомах на ранней стадии (что отражает низкую активность аутофагии) и его последующее снижение в метастатических опухолях последних стадий. Ретроспективное исследование более 400 образцов меланомы кожи и нормальной кожи и анализ экспрессии генов, связанных с аутофагией в этих образцах, показали наличие сложной регуляции аутофагии в опухоли и ее участие в подавлении прогрессирования меланомы [27].

Неоднозначные данные были также получены при исследовании меланомы кожи с наиболее часто встречающейся мутацией BRAF^{V600E} [28, 29]. Предполагается, что аутофагия вовлечена в патогенез резистентности меланомы кожи с BRAF-мутацией к ингибиторам BRAF, комбинация ингибиторов BRAF и ингибиторов аутофагии может иметь потенциальную перспективу для лучшего клинического исхода пациентов [30].

Вероятно, что избыточная аутофагия может способствовать клеточной гибели и снижению миграции опухолевых клеток увеальной меланомы [31]. Онкогенные мутации в GNAQ и GNA11 генах, одни из самых часто встречаемых при увеальной меланоме, способствуют высокой активности сигнальных путей MAPK/ERK (mitogen-activated protein kinases/extracellular signal-regulated kinases) и PI3K/AKT/mTOR (phosphoinositide 3-kinases/protein kinase B/mechanistic target of rapamycin); комбинированное фармакологическое ингибирование данных путей снижало жизнеспособность опухолевых клеток и индуцировало аутофагическую клеточную гибель [32]. Схожие результаты были получены и для меланомы кожи: ингибирование пути PI3K/AKT/mTOR и запуск аутофагии уменьшали жизнеспособность, миграцию и инвазию опухолевых клеток [33]. При этом относительно редкая для увеальной меланомы мутация BRAF^{V600E} была ассоциирована с повышенным уровнем аутофагии; более того, было показано, что гиперактивация аутофагии наблюдалась в BRAF^{V600E}-мутантном типе увеальной меланомы после введения ингибитора BRAF, но не в диком типе BRAF, авторы исследования заключают, что применение вемурафениба (ингибитора BRAF) способствует аутофагической клеточной гибели [34].

Известно, что в клетках меланомы везикулярный транспорт обеспечивает секрецию цитокинов и факторов роста, способствующих росту опухоли, инвазии и ангиогенезу [20]. Было показано повышение уровней белка Rab7 (Ras-related protein Rab-7a, маркер поздних эндосом) на ранних стадиях развития меланомы и его взаимос-

вязь с пролиферацией опухолевых клеток; в то же время, в инвазивных первичных меланомах определялась прогрессивно снижающаяся экспрессия Rab7 и корреляция с повышенным риском метастазирования при низкой макропиноцитарной активности нормальных меланоцитов [35]. Предполагается, что клетки меланомы во время прогрессирования опухоли активно используют отдельные внутриклеточные механизмы для адаптации и поддержания пластичности в гораздо большей степени, чем нормальные меланоциты, такие как пути развернутого белкового ответа, везикулярного транспорта и лизосомальные пути (аутофагия) [36]. Несмотря на крайне ограниченное количество исследований в отношении транспортной системы клеток меланомы, накопленные данные свидетельствуют о том, что, хотя эндо-лизосомальная система вероятно не является прямым фактором прогрессирования меланомы, повышение ее активности может косвенно стимулировать онкопроцесс за счет ускорения и облегчения инвазии или метастазирования и путем предоставления дополнительных материалов, необходимых для роста и распространения меланомы [36].

Заключение

Из данных литературы следует, что процессы аутофагии и везикулярного транспорта оказывают значительное влияние на метаболизм клеток меланомы и ассоциируются с метастазированием, ростом и прогрессированием опухоли. Двойственная роль этих важнейших внутриклеточных процессов подтверждается противоречивыми данными различных исследований. Концепция комплексной оценки аутофагии и везикулярного транспорта в клетках меланомы представляет интерес с точки зрения патофизиологии опухоли: меланомы, в частности, несущие мутации BRAF, связаны с дезорганизацией фолдинга белков в ЭР и стрессом ЭР [37]. Дефектные белковые компоненты утилизируются путем лизосомальной деградации, что напрямую связано с аутофагией и везикулярным транспортом. Учитывая наличие такой сложной взаимосвязи и уже выявленных изменений в регуляции эндо-лизосомальной системы и аутофагии при меланоме, представляется актуальным исследование маршрутизации внутриклеточных везикул и изучение их контекст-зависимой роли в канцерогенезе меланомы. Результаты таких исследований могут быть использованы для разработки новых терапевтических подходов (включая таргетную и комбинированную химиотерапию), направленных на конкретные компоненты этих систем, а также для стратификации пациентов на группы, подходящие для такой терапии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена за счет бюджетного финансирования в рамках государственного задания по теме № 0324-2019-0045.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kozar I, Margue C, Rothengatter S et al. Many ways to resistance: how melanoma cells evade targeted therapies // *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2019;1871(2):313–322. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.02.002>
2. Chopra A, Sharma R, Rao UNM. Pathology of melanoma // *Surg Clin North Am*. 2020;100(1):43–9. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.09.004>
3. Carr S, Smith C, Wernberg J. Epidemiology and risk factors of melanoma // *Surg Clin North Am*. 2020;100(1):1–12. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.09.005>
4. Glick D, Barth S, Macleod KF. Autophagy: cellular and molecular mechanisms // *J Pathol*. 2010;221(1):3–12. <https://doi.org/10.1002/path.2697>
5. Hurley JH, Young L.N. Mechanisms of autophagy initiation // *Annu Rev Biochem*. 2017;86:225–244. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-044820>
6. Takahashi Y, Meyerkord CL, Hori T et al. Bif-1 regulates Atg9 trafficking by mediating the fission of Golgi membranes during autophagy // *Autophagy*. 2011;7(1):61–73. <https://doi.org/10.4161/auto.7.1.14015>
7. Parzych KR, Klionsky DJ. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation // *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(3):460–473. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5371>
8. Muro S. Alterations in cellular processes involving vesicular trafficking and implications in drug delivery // *Biomimetics*. 2018;3(3):19–56. <https://doi.org/10.3390/biomimetics3030019>
9. Vassilieva EV, Nusrat A. Vesicular trafficking: molecular tools and targets // *Methods Mol Biol*. 2008;440:3–14. <https://doi.org/10.1007/978-1-59745-178-9-1>
10. Doherty GJ, McMahon HT. Mechanisms of endocytosis // *Annu Rev Biochem*. 2009;78:857–902. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.78.081307.110540>
11. Elkin SR, Bendris N, Reis CR et al. A systematic analysis reveals heterogeneous changes in the endocytic activities of cancer cells // *Cancer Res*. 2015;75(21):4640–4650. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0939>
12. Smythe E, Warren G. The mechanism of receptor-mediated endocytosis // *Eur J Biochem*. 1991;202(3):265–275. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1991.tb16424.x>
13. Huotari J, Helenius A. Endosome maturation // *EMBO J*. 2011;30(17):3481–3500. <https://doi.org/10.1038/emboj.2011.286>
14. Zahoor M, Farhan H. Crosstalk of autophagy and the secretory pathway and its role in diseases // *Int Rev Cell Mol Biol*. 2018;337:153–184. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2017.12.004>
15. Puri C, Renna M, Bento CF et al. Diverse autophagosome membrane sources coalesce in recycling endosomes // *Cell*. 2013;154(6):1285–99. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.08.044>

16. Tang DY, Ellis RA, Lovat PE. Prognostic impact of autophagy biomarkers for cutaneous melanoma // *Front Oncol.* 2016;6:236–257. <https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00236>
17. Caswell PT, Vadrevu S, Norman JC. Integrins: masters and slaves of endocytic transport // *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2009;10(12):843–853. <https://doi.org/10.1038/nrm2799>
18. Mellman I, Yarden Y. Endocytosis and cancer // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013;5(12):345–351. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016949>
19. Barbieri E, Di Fiore PP, Sigismund S. Endocytic control of signaling at the plasma membrane // *Curr Opin Cell Biol.* 2016;39:21–27. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2016.01.012>
20. Mahabeleshwar GH, Feng W, Reddy K et al. Mechanisms of integrin–vascular endothelial growth factor receptor cross-activation in angiogenesis // *Circ Res.* 2007;101(6):570–580. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.155655>
21. Rahmati M, Ebrahim S, Hashemi S et al. New insights on the role of autophagy in the pathogenesis and treatment of melanoma // *Mol Biol Rep.* 2020;47(11):9021–9032. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05886-6>
22. Giatromanolaki AN, Charitoudis GS, Bechrakis N.E et al. Autophagy patterns and prognosis in uveal melanomas // *Mod Pathol.* 2011;24(8):1036–45. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.63>
23. Broggi G, Ieni A, Russo D et al. The macro-autophagy-related protein Beclin-1 immunohistochemical expression correlates with tumor cell type and clinical behavior of uveal melanoma // *Front Oncol.* 2020;10:589849. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.589849>
24. Lazova R, Camp RL, Klump V et al. Punctate LC3B expression is a common feature of solid tumors and associated with proliferation, metastasis, and poor outcome // *Clin Cancer Res.* 2012;18(2):370–379. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1282>
25. Ma X.H, Piao S, Wang D et al. Measurements of tumor cell autophagy predict invasiveness, resistance to chemotherapy, and survival in melanoma // *Clin Cancer Res.* 2011;17(10):3478–3489. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-2372>
26. Miracco C, Cevenini G, Franchi A et al. Beclin 1 and LC3 autophagic gene expression in cutaneous melanocytic lesions // *Hum Pathol.* 2010;41(4):503–512. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2009.09.004>
27. Ren M, Wei CY, Wang L et al. Integration of individual prediction index based on autophagy-related genes and clinical phenomes in melanoma patients // *Clin Transl Med.* 2020;10(4):e132. <https://doi.org/10.1002/ctm2.132>
28. Xie X, Koh JY, Price S et al. Atg7 overcomes senescence and promotes growth of BrafV600E-driven melanoma // *Cancer Discov.* 2015;5(4):410–423. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-1473>
29. Li S, Song Y, Quach C et al. Transcriptional regulation of autophagy-lysosomal function in BRAF-driven melanoma progression and chemoresistance // *Nat Commun.* 2019;10(1):1693. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09634-8>
30. Liu X, Wu J, Qin H, Xu J. The role of autophagy in the resistance to BRAF inhibition in BRAF-mutated melanoma // *Target Oncol.* 2018;13(4):437–446. <https://doi.org/10.1007/s11523-018-0565-2>
31. Li P, He J, Yang Z et al. ZNNT1 long noncoding RNA induces autophagy to inhibit tumorigenesis of uveal melanoma by regulating key autophagy gene expression // *Autophagy.* 2020;16(7):1186–1199. <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1659614>
32. Ambrosini G, Musi E, Ho AL et al. Inhibition of mutant GNAQ signaling in uveal melanoma induces AMPK-dependent autophagic cell death // *Mol Cancer Ther.* 2013;12(5):768–76. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-12-1020>
33. Gong C, Xia H. Resveratrol suppresses melanoma growth by promoting autophagy through inhibiting the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway // *Exp Ther Med.* 2020;19(3):1878–1886. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8359>
34. Zhao Y, Wang W, Min I et al. BRAF V600E-dependent role of autophagy in uveal melanoma // *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017;143(3):447–455. <https://doi.org/10.1007/s00432-016-2317-y>
35. Alonso-Curbelo D, Soengas MS. Hyperactivated endolysosomal trafficking in melanoma // *Oncotarget.* 2015;6(5):2583–2584. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3141>
36. Demirsoy S, Martin S, Maes H, Agostinis P. Adapt, recycle, and move on: proteostasis and trafficking mechanisms in melanoma // *Front Oncol.* 2016;6:240–254. <https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00240>
37. Rather RA, Bhagat M, Singh SK. Oncogenic BRAF, endoplasmic reticulum stress, and autophagy: Crosstalk and therapeutic targets in cutaneous melanoma // *Mutat Res.* 2020;785:108321. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2020.108321>

Поступила в редакцию 15.02.2021 г.

Iu.S. Taskaeva^{1,2}, A.Iu. Shatruck^{1,2}, N.P. Bgatova¹

The role of autophagy and vesicular trafficking in melanoma development

¹ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

² Novosibirsk State University

The role of autophagy and vesicular trafficking in carcinogenesis, including melanoma, is ambiguous: on the one hand, they contribute to the maintenance of intracellular homeostasis and the tumor progression, on the other hand, they can initiate cancer cell death. These processes have a significant impact on the metabolism of melanoma cells and could be associated with metastasis, tumor growth and progression. The review examines the mechanisms of autophagy and vesicular trafficking and presents the modern literature data demonstrating the role of the intracellular transport system in oncogenesis and melanoma development. A literature search was performed in the PubMed database.

Key words: review, autophagy, vesicular trafficking, endocytosis, malignant melanoma, uveal melanoma

Р.А. Мурашко, А.М. Шматкова

Первичная инвалидность взрослого населения Краснодарского края вследствие злокачественных новообразований

ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1», г. Краснодар

Введение. О степени благополучия общества принято судить по уровню и состоянию здоровья населения. В мире первичная заболеваемость онкологическими заболеваниями составляет 143 случая на 100 тыс. населения, а в РФ этот показатель значительно превышает среднемировые значения. Краснодарский край по показателям первичной инвалидности вследствие злокачественных новообразований относится к регионам с неустойчивой тенденцией, характеризующейся в последние пять лет выраженным ростом показателей. Рост первичного выхода на инвалидность вследствие злокачественных новообразований связан с ростом уровня заболеваемости населения этой нозологией.

Материалы и методы. В работе использовались данные формы № 12 федерального статистического наблюдения «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» за период с 2007 по 2018 г. В работе использованы математический, библиографический и статистический методы.

Результаты. В общей структуре первичной инвалидности взрослого населения Краснодарского края на 01.01.2018 г. злокачественные новообразования находятся на втором месте (29,9%), уступая лишь болезням системы кровообращения (35,0%). В целом, за 12-летний период отмечено увеличение числа впервые признанных инвалидов от злокачественных новообразований на 12,7% (со 170 тыс. человек в 2007 г. до 218 тыс. в 2018 г.). Из всех впервые признанных инвалидами лиц вследствие злокачественных новообразований в 2018 г. городские жители составили 62,4%, сельские — 37,6%. Анализ первичной инвалидности по тяжести показал преобладание инвалидов с тяжелыми степенями утраты трудоспособности, причем доля инвалидов первой группы почти вдвое выше, чем второй. Первая группа инвалидности в 2018 г. установлена у 56,3%, вторая у 41,4%, третья у 2,3%.

Обсуждение. Краснодарский край по показателям первичной инвалидности вследствие злокачественных новообразований относится к регионам с неустойчивой тенденцией, характеризующейся в последние пять лет выраженным ростом показателей. На протяжении двенадцати исследуемых лет на территории края отмечалась тенденция к росту первичной инвалидности вследствие злокачественных новообразований. Одной из причин повышения уровня первичной инвалидности является позднее выявление злокачественных новообразований медицинскими организациями края, оказывающими помощь населению в амбулаторных условиях. Это обусловлено недостаточной эффективностью профилактических осмотров населения и диспансерного наблюдения за пациентами с хроническими предопухолевыми заболеваниями, недостаточной онкологической настроженностью врачей основных клинических специальностей, а также самих граждан.

Выводы. 1. В общей структуре первичной инвалидности среди взрослого населения Краснодарского края злокачественные новообразования находятся на 2-м месте, сохраняя при этом тенденцию к росту. 2. Показатели первичного выхода на инвалидность вследствие злокачественных новообразований в Краснодарском крае в сравнении с Российской Федерацией за последние 5 лет имеют тенденцию к снижению, а темп роста менее выражен. 3. При злокачественных новообразованиях инвалидность формируется в основном за счет лиц нетрудоспособного возраста с преобладанием женщин, поскольку у этой группы лиц, как правило, выявляется тяжелая полиморбидная патология. 4. Необходимым условием снижения показателя первичной инвалидности в связи с новообразованиями является повышение эффективности работы онкологической службы на основе усиления ее взаимодействия с медицинскими организациями, оказывающими первичную медико-санитарную помощь.

Ключевые слова: Краснодарский край, злокачественные новообразования, заболеваемость, инвалидность

Введение

О степени благополучия общества принято судить по уровню и состоянию здоровья населения. Негативные тенденции в показателях общественного здоровья являются серьезной социально-политической проблемой [1, 5, 9]. Ряд заболеваний, несущих наибольшую угрозу благополучию населения, характеризующихся масовостью, высокими темпами ежегодного прироста числа больных, ограничением полноценного функционирования человека в обществе, относят к группе социально значимых заболеваний. Одно из первых мест в этой группе занимают злокачественные новообразования (далее ЗНО), представляющие одну из наиболее сложных медико-социальных проблем в здравоохранении из-за высокого уровня распространенности среди населения, значительной летальности и больших экономических потерь [1, 2, 6].

В мире онкологическая заболеваемость составляет 143 случая на 100 тыс. населения, а в РФ этот показатель значительно превышает среднемировые значения [8]. Ежегодно в России выявляется более полумиллиона новых случаев ЗНО. За первое десятилетие XXI в. прирост показателя заболеваемости ЗНО превысил 14% [7, 10, 11]. В дальнейшем прирост еще увеличился.

Краснодарский край по показателям первичной инвалидности вследствие злокачественных новообразований относится к регионам с неустойчивой тенденцией, характеризующейся в последние пять лет выраженным ростом показателей. Рост первичного выхода на инвалидность вследствие злокачественных новообразований связан с ростом уровня заболеваемости населения этой нозологией [3, 4].

Материалы и методы

В работе использовались данные формы № 12 федерального статистического наблюдения «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» за период с 2007 по 2018 г. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью лицензионных программ MS Excel 2013–2016, STATISTICA 6.1. В работе использованы математический, библиографический и статистический методы.

Результаты

В общей структуре первичной инвалидности взрослого населения Краснодарского края на 01.01.2018 г. злокачественные новообразования находятся на втором месте (29,9%), уступая лишь болезням системы кровообращения (35,0%).

В целом за 12-летний период отмечено увеличение числа впервые признанных инвалидов

от злокачественных новообразований на 12,7% (со 170 тыс. человек в 2007 г. до 218 тыс. в 2018 г.).

До 2013 г. число впервые вышедших на инвалидность было близко к 185 тыс. человек. Однако с 2014 г. отмечено выраженное увеличение числа инвалидизированных лиц. Так, в 2018 г. было взято на учет на 11,2% больше инвалидов, чем в 2014 г. Всего за 12 исследуемых лет (2007–2018) инвалидность от злокачественных новообразований впервые установлена у 23 110 человек.

Таблица 1. Первичная инвалидность взрослого населения Краснодарского края вследствие злокачественных новообразований в 2007–2018 г. (на 10 000 населения)

Годы	Показатели		
	на 10 000 населения, М±m	наглядность	темп прироста
2007	14,7±1,5	100,0	–
2008	14,9±1,5	101,4	1,4
2009	15,2±1,4	103,4	2,0
2010	15,2±1,4	103,4	2,0
2011	15,7±1,4	106,8	3,4
2012	15,8±1,5	107,5	0,6
2013	16,3±1,5	110,9	3,2
2014	16,5±1,5	112,2	1,2
2015	17,4±1,4	118,4	5,5
2016	18,1±1,5	123,1	4,0
2017	18,9±1,5	128,6	4,4
2018	19,1±1,5	129,9	1,1

При этом интенсивный показатель с 2007 по 2012 г. находился практически на одном уровне, а с 2013 г. имел тенденцию к росту. (табл. 1).

При дальнейшем анализе динамических рядов, для устранения случайных колебаний мы использовали метод укрупненных периодов, рекомендуемый А.М. Мерковым (1974).

Анализ временных тенденций первичного выхода на инвалидность показал, что во втором периоде (2010–2012 гг.) по сравнению с первым (2007–2009 гг.) число инвалидизированных лиц выросло незначительно. При этом статистически достоверных различий показателей не выявлено ($p>0,05$). В третьем (2013–2015 гг.) и четвертом периоде (2016–2018 гг.) показатели выхода на инвалидность были достоверно ($p<0,05$) выше. При этом, если в третьем периоде по сравнению с первым показатель инвалидизации увеличился на 8,2%, то в четвертом по сравнению с третьим на 9,6%, а по сравнению с первым на 17,2%.

Одновременно в соседней Ростовской области по сравнению с Краснодарским краем уровень первичной инвалидности вследствие злокачественных новообразований был ниже в 2015 г. (14,3), что может быть объяснено различиями в

возрастной структуре населения сравниваемых территорий. В Краснодарском крае значительно выше удельный вес лиц старше 50 лет (20%), чем в Ростовской области (16,3%).

Из всех впервые признанных инвалидами лиц вследствие злокачественных новообразований в 2018 г. городские жители составили 62,4%, сельские — 37,6%. Примерно такое же соотношение сохранялось на протяжении всех двенадцати лет.

Таблица 2. Показатели первичной инвалидности вследствие злокачественных новообразований среди городского и сельского населения Краснодарского края (на 10 000 населения)

Население	Годы			
	2007–2009	2010–2012	2013–2015	2016–2018
	M±m	M±m	M±m	M±m
Городское	13,4±0,8	13,5±0,8	13,9±0,9	14,2±0,8
Сельское	12,6±0,5	12,4±0,5	12,5±0,5	12,8±0,6
Всего	13,1±0,4	13,3±0,4	13,8±0,5	14,1±0,5

Показатель выхода на инвалидность (табл. 2) в первом периоде (2007–2009 гг.) и во втором периоде (2010–2012 гг.) был практически одинаков (13,1 и 13,3 соответственно). В третьем и четвертом периоде показатели первичного выхода на инвалидность были значительно выше (13,8 и 14,1 соответственно на 10 000 населения).

Уровень показателя инвалидизации населения вследствие злокачественных новообразований в городской и сельской местности имел тенденцию к росту, но более выраженную в городской местности (табл. 2). При этом уровень показателей во всех трех периодах был значительно выше среди городского населения ($p < 0,05$). И в городской и в сельской местности частота выхода на инвалидность вследствие злокачественных новообразований была достоверно более высокой в четвертом периоде ($p < 0,05$).

Полученные нами данные динамики показателей первичной инвалидности среди городского и сельского населения близки к таковым в целом по Российской Федерации, с той лишь разницей, что уровень инвалидности сельского населения в Краснодарском крае с 2016 г. несколько выше (12,8 против 11,9 соответственно).

Возрастно-половая структура первичной инвалидности вследствие злокачественных новообразований за анализируемый период характеризуется тем, что наибольший удельный вес инвалидов наблюдается в возрасте старше 50 лет — 73,6% в 2018 г. Большую часть составляют мужчины: 60% — в 2007 г., 52,0% — в 2010 г., 60,2% — в 2012 г., 58,2% — в 2015 г., 58,2% — в 2018 г., несмотря на то, что их удельный вес несколько снизился. Максимальное число мужчин приходится на возраст 50–59 лет

(30,5% — в 2018 г.), что почти в 2,0 раза больше, чем у женщин того же возраста. В следующих возрастных группах 60–69 и 70 лет и старше процент мужчин снижается, несущественно варьируя в первой из них (14,8% — в 2007 г. и 15,9% — в 2018 г.) и заметно снижаясь к 2018 г. во второй (21,3 и 14,1% соответственно). В то же время число женщин достигает максимума в возрасте 70 лет и старше (22,8% — в 2007 г., 26,3% — в 2018 г.). Процент женщин в возрасте 60–64 лет влияет на инвалидность в большей степени, чем мужчин в том же возрасте, преобладая в 2007 г. (26,2%). В возрасте 65–69 лет численность женщин увеличилась в 2018 г. до 22,2%.

Возраст наступления инвалидности имеет исключительно важное значение, поскольку его роль в причинах выхода на инвалидность неодинакова. В этой связи безусловный интерес представляет частота выхода на инвалидность лиц трудоспособного возраста. И хотя уровень инвалидизации вследствие злокачественных новообразований, в этом возрасте невелик, мы сочли необходимым его представить, потому что именно в этом возрасте инвалидизация наносит значительный вред здоровью населения и приводит к значительным экономическим потерям. В нетрудоспособном возрасте показатели выхода на инвалидность значительно выше, чем в трудоспособном (рис. 1).

Уровень первичной инвалидности вследствие злокачественных новообразований в трудоспособном возрасте снизился с 1,8 до 0,9 у женщин и с 2,08 до 1,71 у мужчин (на 10 000 населения). Показатель инвалидности вследствие злокачественных новообразований у мужчин трудоспособного возраста выше, чем у женщин во всех трех периодах, и самым высоким он был у мужчин во втором периоде — 2,35 на 10 000 населения соответствующего возраста, а у женщин в третьем — 1,52.

В нетрудоспособном возрасте показатели первичной инвалидности во все исследуемые годы были выше у женщин. Наиболее высокий их уровень наблюдался в четвертом периоде — 4,41, а у мужчин во втором — 2,91 на 10 000 населения соответствующего возраста и пола.

В структуре первичной инвалидности лица трудоспособного возраста преобладали среди мужчин в соотношении 2:1, вероятно потому, что у них меньше, чем у женщин развиты механизмы адаптации и раньше развиваются нарушения функций организма, приводящие к ограничению жизнедеятельности. У лиц пожилого и старческого возраста преобладали женщины (2:1 и 3:1 соответственно) в связи с тем, что меньшее число мужчин доживают до этого возраста.

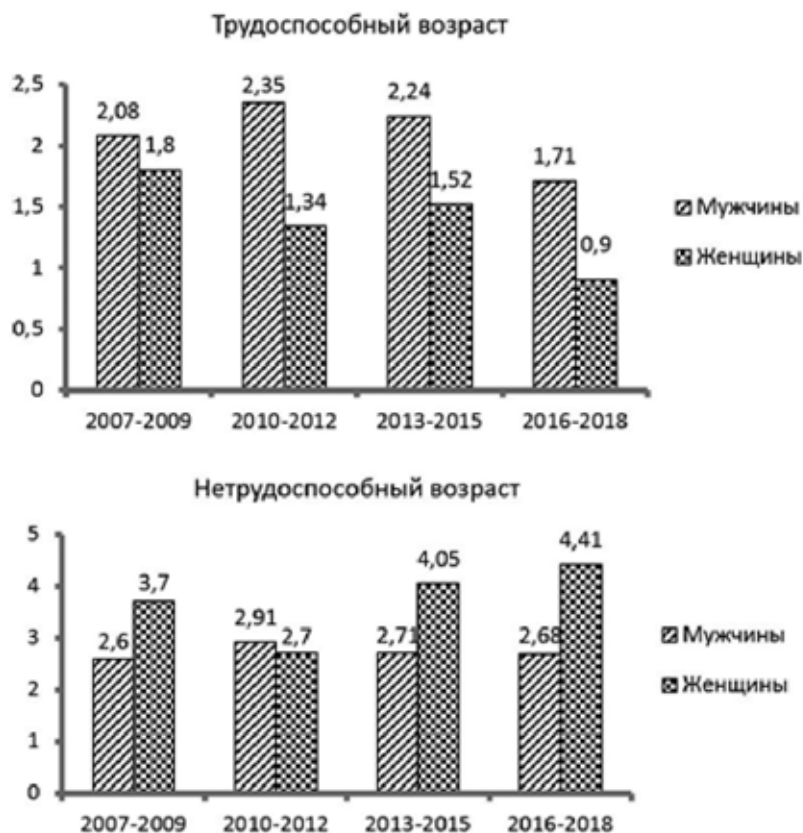


Рис. 1. Динамика показателей первичной инвалидности у мужчин и женщин Краснодарского края трудоспособного и нетрудоспособного возраста (на 10 000 населения соответствующего возраста)

Проведенная нами сравнительная оценка показателей заболеваемости и первичной инвалидности вследствие злокачественных новообразований за пять последних лет исследуемого периода (2014–2018 гг.) свидетельствует об их росте на 11,2 и 15,4% соответственно. Среди населения трудоспособного возраста рост этих показателей выражен менее значительно, чем среди нетрудоспособного возраста. Наиболее высокий уровень заболеваемости приходится на возрастную группу 60–69 лет, а максимальный уровень первичной инвалидности — на возраст от 50 до 59 лет. Следовательно, по сравнению с уровнем заболеваемости наиболее высокие уровни инвалидности приходятся на более молодой возраст.

Анализ первичной инвалидности по тяжести показал преобладание инвалидов с тяжелыми

степенями утраты трудоспособности, причем доля инвалидов первой группы почти вдвое выше, чем второй. Первая группа инвалидности в 2018 г. установлена у 56,3, вторая — у 41,4, третья — у 2,3% больных.

Самый высокий удельный вес инвалидов I группы выявлен у женщин в 2012 г. (66,8%), у мужчин он ниже (62,7%) и зарегистрирован в 2011 г. Максимальный удельный вес инвалидов II группы отмечен у женщин в 2008 г. (36,8%), а у мужчин в 2012 г. (33,7%).

Чаще всего I группа инвалидности устанавливалась в пенсионном возрасте (от 55 лет и старше у женщин и от 60 лет и старше у мужчин, почти в 2 раза реже в возрасте от 45 до 54 лет у женщин, от 50–59 лет у мужчин (рис. 2).

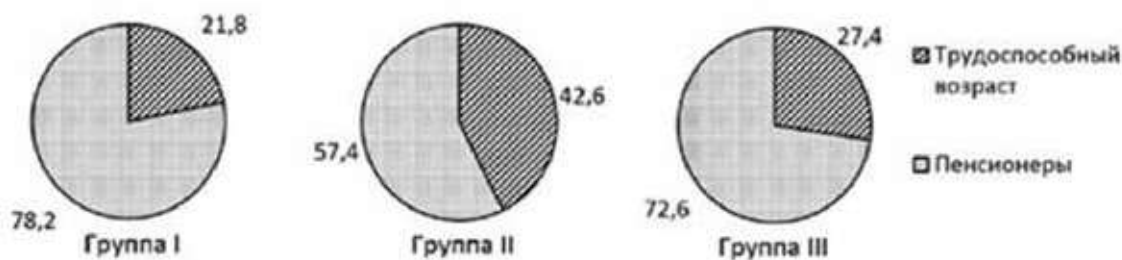


Рис. 2. Доля первичных инвалидов вследствие злокачественных новообразований в трудоспособном и пенсионном возрасте в различных группах инвалидности в 2018 г. (%)

Таблица 3. Структура инвалидности вследствие злокачественных новообразований по тяжести среди городского и сельского населения Краснодарского края в 2007–2018 гг. (в %)

Группы инвалидности	2007–2009 гг.		2010–2012 гг.		2013–2015 гг.		2016–2018 гг.	
	город	село	город	село	город	село	город	село
I	71,3	52,8	66,7	65,1	69,3	64,2	70,3	65,2
II	27,8	45,3	31,8	33,9	28,4	34,1	26,8	34,1
III	0,9	1,9	1,5	1,0	2,3	1,7	2,9	0,7
Всего	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Среди сельского населения тенденция к указанной выше пропорции тяжелых групп инвалидности аналогична таковой среди городского населения, но доля инвалидов I группы у жителей сельской местности возросла более значительно, чем среди жителей городской местности: от 52,8% в первом периоде (2009–2012 гг.) до 65,2% в четвертом (2016–2018 гг.) (табл. 3).

Удельный вес инвалидов II группы из числа городского населения оставался практически неизменным на протяжении всех четырех временных периодов, а среди сельского снизился на 12,3%. Доля инвалидов с наиболее высокой степенью утраты трудоспособности среди городского населения находилась в первом и в четвертом периодах (71,3 и 70,3% соответственно), а среди сельского — в первом и втором (45,3 и 33,9% соответственно).

Численность инвалидов с частичной утратой трудоспособности (III группа) была наиболее значительной среди городского населения и темпы их прироста более выражены. Таким образом, рост показателей первичной инвалидности вследствие злокачественных новообразований является одной из негативных тенденций в динамике состояния здоровья населения Краснодарского края (прирост за последние 12 лет составил 12,7%). Данное обстоятельство оказывает существенное влияние на структуру первичной инвалидности, в которой злокачественные новообразования стабильно занимают второе место, после болезней системы кровообращения. Тенденция роста уровня инвалидизации городских жителей выражена больше, чем сельских. В целом уровень первичной инвалидности среди городских жителей во все исследуемые годы был выше, чем сельских.

В возрастной структуре первичной инвалидности вследствие злокачественных новообразований преобладают лица старше 50 лет (73,6%). Максимальное число инвалидов-мужчин приходится на возраст 50–59 лет (30,5%), а женщин — на возраст 65–69 лет (22,2%).

Из всех впервые вышедших на инвалидность вследствие злокачественных новообразований в 2018 г. инвалидами I группы признано 66,3, II — 32,6, III — 1,1%.

Обсуждение

Краснодарский край по показателям первичной инвалидности вследствие злокачественных новообразований относится к регионам с неустойчивой тенденцией, характеризующейся в последние пять лет выраженным ростом показателей. На протяжении двенадцати исследуемых лет на территории края отмечалась тенденция к росту первичной инвалидности вследствие злокачественных новообразований.

Одной из причин повышения уровня первичной инвалидности является позднее выявление злокачественных новообразований медицинскими организациями края, оказывающими помощь населению в амбулаторных условиях. Это обусловлено недостаточной эффективностью профилактических осмотров населения, диспансерного наблюдения за пациентами с хроническими предопухолевыми заболеваниями, недостаточной онкологической настороженностью врачей основных клинических специальностей, а также самих граждан.

Тем не менее, сопоставляя полученные нами показатели первичного выхода на инвалидность вследствие злокачественных новообразований в Краснодарском крае с аналогичными в целом по Российской Федерации, следует отметить, что уровень их за последние 5 лет ниже, а темп роста менее выражен.

По мнению некоторых авторов, занимающихся проблемами инвалидности, ее показатели в городской и сельской местности, как и показатели заболеваемости по обращаемости зависят от многих, подчас трудно определяемых условий [10, 11]. Не вызывает сомнения влияние на уровень инвалидизации доступности медицинской помощи, особенно специализированной, которая в сельской местности значительно уступает таковой в городской. Кроме того, весь жизненный уклад на селе, несмотря на активно идущий процесс урбанизации, не способствует восприятию здоровья, как особой ценности. Поэтому объективные (доступность медицинской помощи), и субъективные (представления о ценности здоровья) факторы ведут к более высоким показателям в городах такого важного показателя здоровья населения, как инвалидность.

Более интенсивный рост показателей первичной инвалидности среди городского населения связан не только с процессами старения населения, но и с более выраженным экологическим неблагополучием в городах, формирующим количественный и качественный состав загрязнителей атмосферы, водных источников и почвы, что в дальнейшем оказывает влияние на уровень заболеваемости, в том числе онкологической.

Выводы

1. В общей структуре первичной инвалидности среди взрослого населения Краснодарского края злокачественные новообразования находятся на 2-м месте, сохраняя при этом тенденцию к росту.

2. Показатели первичного выхода на инвалидность вследствие злокачественных новообразований в Краснодарском крае по сравнению с Российской Федерацией за последние 5 лет имеют тенденцию к снижению, а темп роста менее выражен.

3. При злокачественных новообразованиях инвалидность формируется в основном за счет лиц нетрудоспособного возраста с преобладанием женщин, поскольку у этой группы лиц, как правило выявляется тяжелая полиморбидная патология.

4. Необходимым условием снижения показателя первичной инвалидности в связи с новообразованиями является повышение эффективности работы онкологической службы на основе усиления ее взаимодействия с медицинскими организациями, оказывающими первичную медико-санитарную помощь.

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 [Axel E.M. Morbidity and mortality from malignant neoplasms of the female reproductive system in Russia // Oncogynecology. 2015;(1):6–15 (In Russ.)].
2. Александрова Л.М., Старинский В.В., Каприн А.Д., Самсонов Ю.В. Профилактика онкологических заболеваний как основа взаимодействия онкологической службы с первичным звеном здравоохранения // Исследования и практика в медицине. 2017;4(1):74–80 [Alexandrova L.M., Starinsky V.V., Kaprin A.D., Samsonov Yu.V. Prevention of oncological diseases as a basis for interaction of oncological services with primary health care // Research and practice in medicine. 2017;4(1):74–80 (In Russ.)].
3. Бочкова А.Г., Доможирова А.С., Аксенова И.А. Эффективность работы женских смотровых кабинетов Челя-

бинской области в раннем выявлении злокачественных новообразований шейки матки // Исследования и практика в медицине. 2017;(S2):33 [Bochkova A. G., Domozhirova A.S., Aksenova I.A. The effectiveness of women's examination rooms in the Chelyabinsk region in the early detection of malignant neoplasms of the cervix // Research and practice in medicine. 2017;S2:33 (In Russ.)].

4. Введенская Е.С. Проблемы организации паллиативной помощи incurable онкологическим больным на региональном уровне // Социальные аспекты здоровья населения. 2012;25(3). [https://doi.org/10.26907/2542-4542.2012.25\(3\).407-30](https://doi.org/10.26907/2542-4542.2012.25(3).407-30) [Vvedenskaya E.S. Problems of organizing palliative care for incurable cancer patients at the regional level // Social aspects of population health. 2012;25(3). <http://vestnik.mednet.ru/content/view/407/30/> (In Russ.)].
5. Введенская Е.С., Даютова М.В. Амбулаторно-поликлиническая помощь больным злокачественными новообразованиями в последний год жизни в системе оказания паллиативной медицинской помощи // Сибирский медицинский журнал. 2013;28(2):29–34 [Vvedenskaya E.S., Dautova M.V. Outpatient care of patients with malignant tumors in the last year of life in the provision of palliative care // Siberian medical journal. 2013;28(2):29–34 (In Russ.)].
6. Гатагажева З.М., Зеленова О.В., Узденова З.Х. и др. Заболеваемость и смертность от злокачественных заболеваний женских репродуктивных органов в Республике Ингушетия // Социальные аспекты здоровья населения. 2019;65(4):5 [Gatagazheva Z.M., Zelenova O.V., Uzdenova Z.H. et al. Morbidity and mortality from malignant diseases of the female reproductive organs in the Republic of Ingushetia // Social aspects of public health. 2019;65(4):5 (In Russ.)].
7. Голивец Т.П., Коваленко Б.С. Анализ мировых и российских тенденций онкологической заболеваемости в XXI веке // Научный результат. 2015;1(4):79–86 [Golivets T.P., Kovalenko B.S. Analysis of the global and Russian trends in cancer incidence in the twenty-first century // Research result. 2015;1(4):79–86 (In Russ.)].
8. Шарафутдинова Н.Х., Потапов С.О., Шарафутдинова А.Г., Назмиева Л.Р. Некоторые аспекты организации онкологической помощи больным на уровне первичного звена // Журнал научных статей здоровье и образование в XXI веке. 2013;15(1–4):332–336 [Sharafutdinova N.X., Potapov S.O., Sharafutdinova A.G., Nazmieva L.R. Some aspects of the organization of cancer care for patients in primary care // Journal of scientific articles health & education in the XXI century. 2013;15(1–4):332–336 (In Russ.)].
9. Эртель Л.А., Порох Л.И. Организационно-правовые аспекты оказания социально-медицинской помощи больным онкологического профиля: проблемы и перспективы // Социальное и пенсионное право. 2015(3):33–38 [Ertel L.A., Poroh L.I. Organizational and legal aspects of providing social and medical care to patients with oncological profile: problems and prospects // Social and pension law. 2015(3):33–38 (In Russ.)].
10. Desantis C, Ma J, Bryan L et al. Breast cancer statistics // CA Cancer J Clin. 2013.
11. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics // CA Cancer J. Clin. 2017;67:7–30.

Поступила в редакцию 22.04.2021 г.

R.A. Murashko, A.M. Shmatkova

Primary disability of the adult population of the Krasnodar Territory due to malignant neoplasms

Clinical Oncological Dispensary № 1,
Krasnodar

Introduction. The degree of well-being of society is usually judged by the level and state of health of the population. In the world, the primary incidence of cancer is 143 cases per 100 thousand of the population, and in the Russian Federation this figure is significantly higher than the global average. According to the indicators of primary disability due to malignant neoplasms, the Krasnodar Territory belongs to the regions with an unstable trend, characterized by a pronounced increase in indicators over the past five years. The increase in primary disability due to malignant neoplasms is associated with an increase in the incidence of this nosology in the population.

Materials and methods. The data of the form No. 12 of the federal statistical observation «Data on the number of diseases registered in patients living in the service area of a medical organization» for the period from 2007 to 2018 were used in the work. The paper uses mathematical, bibliographic and statistical methods.

Results. In the total structure of primary disability of the adult population of the Krasnodar Territory on 01.01.2018, malignant neoplasms are in second place (29.9%), second only to diseases of the circulatory system (35.0%). In general, over the 12-year period, there was an increase in the number of first-time recognized persons with disabilities from malignant neoplasms by 12.7% (from 170 thousand people in 2007 to 218 thousand in 2018). Of all first-time recognized persons with disabilities due to malignant neoplasms in 2018, urban residents accounted for 62.4%, rural residents-37.6%. The analysis

of primary disability by severity showed the predominance of disabled people with severe degrees of disability, and the proportion of disabled people in the first group is almost twice as high as in the second. The first disability group in 2018 was established in 56.3%, the second in 41.4%, and the third in 2.3%.

Discussion. According to the indicators of primary disability due to malignant neoplasms, the Krasnodar Territory belongs to the regions with an unstable trend, characterized by a pronounced increase in indicators over the past five years. During the twelve years studied in the territory of the region, there was a tendency to increase primary disability due to malignant neoplasms. One of the reasons for the increase in the level of primary disability is the late detection of malignant neoplasms by medical organizations of the region that provide assistance to the population on an outpatient basis. This is due to the lack of effectiveness of preventive examinations of the population, dispensary monitoring of patients with chronic precancerous diseases, insufficient oncological alertness of doctors of the main clinical specialties, as well as the citizens themselves.

Conclusions. 1. In the overall structure of primary disability among the adult population of the Krasnodar Territory, malignant neoplasms are on the 2nd place, while maintaining an upward trend. 2. Indicators of primary disability due to malignant neoplasms in the Krasnodar Territory in comparison with the Russian Federation over the past 5 years tend to decrease, and the growth rate is less pronounced. 3. In malignant neoplasms, disability is formed mainly at the expense of people of disabled age with a predominance of women, since this group of people, as a rule, reveals a severe polymorbid pathology. 4. A necessary condition for reducing the rate of primary disability due to neoplasms is to increase the efficiency of the cancer service by strengthening its interaction with medical organizations that provide primary health care.

Keywords: Krasnodar Region, malignant neoplasms, morbidity, disability

В.М. Мерабшвили, Ю.П. Юркова, Е.В. Левченко, А.М. Щербаков, Н.Ф. Кротов

Состояние онкологической помощи в России: рак легкого, выживаемость больных (популяционное исследование на уровне федерального округа)

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

Рак легкого (РЛ) остается основной причиной заболеваемости и смертности населения во многих экономически развитых странах мира. В 2019 г. в России учтено более 60 тыс. первичных случаев РЛ и более 50 тыс. умерших от этой причины. Индекс достоверности учета сохраняет свой высокий уровень — 0,83, что свидетельствует о существенном недоучете первичных больных.

Вместе с тем, следует отметить, что стандартизованные показатели заболеваемости и смертности от РЛ продолжают снижаться. Наиболее эффективным критерием оценки деятельности онкологической службы является показатель наблюдаемой и относительной выживаемости больных злокачественными новообразованиями (ЗНО). Такая возможность имеется на многих территориях России, но исчисляется она только на избранных территориях, работающим по нашим программам, и, в первую очередь, во вновь созданном популяционном раковом регистре (ПРР) Северо-Западного федерального округа (СЗФО) с базой данных (БД) более 1 млн 350 тыс. наблюдений.

Полученные результаты можно полностью распространить на всю Россию, так как уровни стандартизованных показателей заболеваемости и смертности населения от РЛ в России и СЗФО РФ практически идентичны.

Проведенное исследование показало, что с 2000 по 2017 г. медиана выживаемости больных РЛ в СЗФО возросла с 6,4 до 8,0 мес, а годовая летальность снизилась с 65,2 до 60,8%.

Изменение показателей происходит крайне медленно. Различия в уровне смертности (в стандартизованных показателях) от РЛ между мужчинами и женщинами различаются по России в 7,1 раза, в СЗФО РФ в 7,0 раза.

Летальность мужчин от РЛ на первом году наблюдения 63,5% против 52,5% среди женского населения, что в первую очередь связано с особенностями промышленного производственного процесса и вредными привычками в большей мере характерными для мужского населения.

Ключевые слова: рак легкого, годовая и годовичная летальность, медиана выживаемости, выживаемость больных СЗФО РФ, Санкт-Петербург, стадия, пол

В первой части настоящего исследования нами был дан общий обзор распространенности РЛ в мире, России и СЗФО РФ. Впервые представлен углубленный анализ динамики локализационной и гистологической структуры РЛ на основе вновь созданной БД ПРР СЗФО, показаны положительные изменения критерия достоверности учета.

Во второй части исследования основное наше внимание сосредоточено на изменениях, произошедших в регионе в связи с проведением комплекса профилактических и лечебных мероприятий, нашедших свое отражение в таких объективных критериях, как медиана выживаемости, годовичная летальность, наблюдаемая и относительная одно- и 5-летняя выживаемость больных РЛ с учетом половозрастных групп и стадии заболевания.

Медиана выживаемости

Медиана выживаемости (МВ) — период, за который погибает половина учтенных больных. Ее величина тесно связана с уровнем летальности отобранной для исследования локализации ЗНО: высокий, средний, низкий. Методология расчета показателя опубликована нами ранее [6–7]. За период с 2000 по 2017 г. МВ для РЛ на оба пола возросла с 6,4 до 8,0 мес. РЛ вместе с раком желудка относятся к локализациям с высоким уровнем летальности и близкой МВ [8, 11]. Более низкие уровни МВ характерны для рака пищевода, печени и поджелудочной железы. Для многих других локализаций ЗНО величина МВ исчисляется в годах — максимальные уровни были выявлены нами для злокачественной меланомы кожи (С43), рака кожи (С44) и рака молочной железы (С50) — 8–12 лет.

Последние годы МВ РЛ колеблется в СЗФО РФ у мужчин от 7 до 8 мес, для женщин от 9 мес до 1,2 года.

Важно отметить, что при расчете МВ больных РЛ с учетом посмертно выявленных больных ее величина снижается на 30–40%.

Необходимо обратить внимание и на то, что даже в близко расположенные годы МВ может не только возрастать, но и уменьшаться, что можно объяснить изменяющейся год от года возрастной структурой заболевших, их соматическим состоянием, успешно проведенным лечением, распределением больных по стадиям заболевания, спецификой социальных и бытовых условий жизни заболевших. Все эти обстоятельства отражаются на величинах аналитических показателей, в том числе и на МВ.

Погодичная летальность

Погодичная летальность — летальность больных на каждом году наблюдения. Обычно, наибольшее число больных погибает на первом году наблюдения. Изучение погодичной летальности больных РЛ проведено нами на основе БД СЗФО. Анализ БД показал, что удельный вес посмертно учтенных больных снизился с 2000 по 2018 г. с 21,1 до 8,1%.

Мы располагаем возможностью изучить за длительный период наблюдения долю умерших больных отдельно для мужского и женского населения, любой возрастной группы и по другим параметрам.

На рис. 1 и в табл. 1 представлены данные погодичной летальности больных РЛ (2000–2004 гг.) за 10-летний период с учетом пола. Все это материалы сводной БД ПРР СЗФО.

За указанный период нами были отображены 19 921 мужчин, учтенных с диагнозом РЛ. Наибольший уровень летальности зафиксирован среди мужского населения на первом году наблюдения — 66,6%.

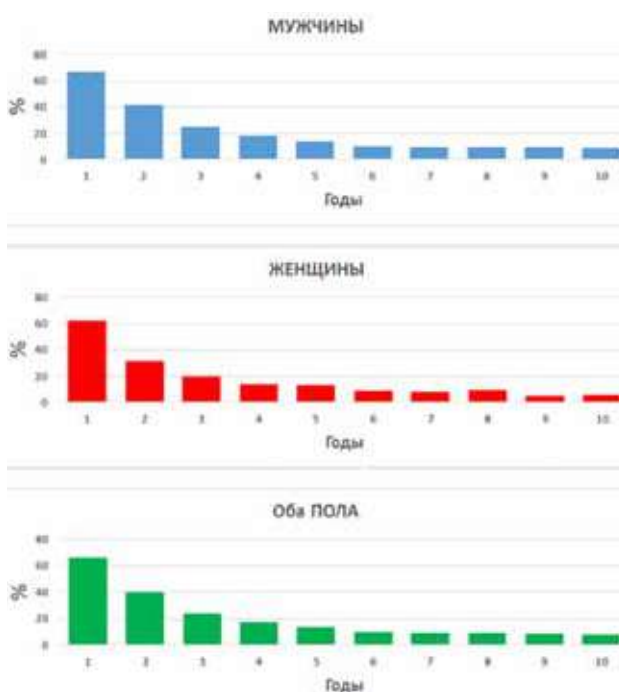


Рис. 1. Погодичная летальность больных раком легкого за 10-летний период наблюдения 2000–2004 гг. в СЗФО РФ, БД ПРР СЗФО РФ

К десятому году наблюдения среди всех заболевших РЛ мужчин осталось только 5,7%, не считая того обстоятельства, что с частью больных могла прерваться связь, и они могли быть учтены как живые.

Что касается женского населения, то за период с 2000 по 2004 г. были отобраны 3869 женщин, учтенных с диагнозом РЛ, к концу рассматриваемого периода осталось в живых 9,7% — несколько больше, чем среди мужчин.

Нами было выявлено два всплеска уровня летальности — на восьмом и десятом году наблюдения среди женского населения, что требует дополнительного исследования.

Таблица 1. Данные погодичной летальности больных раком легкого за 10-летний период наблюдения 2000–2004 гг. в СЗФО РФ, БД ПРР СЗФО РФ

Период наблюдения	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	Абс. число	Летальность, %	Абс. число	Летальность, %	Абс. число	Летальность, %
1	19921	66,6	3869	61,9	23790	65,9
2	6377	41,8	1397	31,5	7774	40,0
3	3658	25,1	944	19,8	4602	24,0
4	2707	18,4	747	13,5	3454	17,3
5	2172	14,0	630	13,3	2802	13,8
6	1845	10,1	538	8,8	2383	9,8
7	1639	9,7	481	8,1	2120	9,3
8	1465	9,5	438	9,1	1903	9,4
9	1311	9,5	397	5,1	1708	8,5
10	1168	8,4	374	5,4	1542	7,7

Все эти процессы были изучены нами для мужчин и женщин с учетом стадии заболевания и за более поздние периоды наблюдения, но уже за более короткие сроки. Исследование погодичной летальности больных РЛ в СЗФО РФ за период с 2010 по 2014 гг. показало значительное снижение ее уровня на первом году наблюдения по сравнению с ранее рассмотренными данным за 10 лет. Летальность на первом году снизилась для мужчин с 66,6% до 61,9%, для женщин — с 61,9% до 51,0%. Заметно уменьшилась погодичная летальность больных РЛ и в другие года наблюдения (рис. 2, табл. 2).

Незначительный всплеск уровня летальности был выявлен только среди женского населения на пятом году наблюдения.

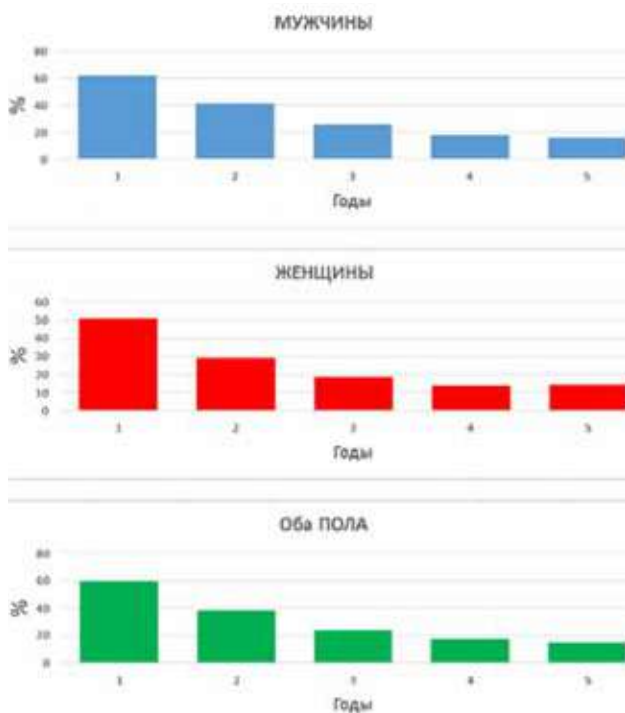


Рис. 2. Погодичная летальность больных раком легкого за 5-летний период наблюдения (2010–2014 гг.) в СЗФО РФ БД, ПРР СЗФО РФ

Однолетняя и 5-летняя наблюдаемая и относительная выживаемость больных раком легкого

Расчеты показателей кумулятивной наблюдаемой и относительной 5-летней выживаемости осуществляются нами в России более 25 лет на основе созданного ПРР в Санкт-Петербурге.

Методологии расчета показателей выживаемости больных ЗНО посвящено большое число публикаций [1, 4, 9, 10, 12, 14]. Все расчеты тесно связаны с международными стандартами (Eurocare) [16–21]. Сравнение наших данных со средневропейскими свидетельствует о существенном отставании уровней 5-летней относительной выживаемости по многим локализациям опухолей [5], кроме РЛ, где его уровень выше средневропейского [2, 15–21].

В табл. 3 представлена динамика кумулятивных показателей 5-летней наблюдаемой выживаемости больных РЛ в СЗФО с учетом пола за период с 2000 по 2017 гг.

За прошедший период однолетняя выживаемость возросла с 34,8 до 39,2% или на 12,6% (оба пола), среди мужчин с 34,2 до 36,5% или на 6,7%, среди женщин с 38,0 до 47,8% или на 25,8%. Пятилетняя выживаемость среди мужчин и женщин за последние 17 лет практически не изменилась. Относительная однолетняя выживаемость больных РЛ была на 1–2% выше, 5-летняя на 4–5%.

Динамика локализационной структуры и выживаемости больных раком легкого в СЗФО РФ

Локализационная структура РЛ, в основном, сохраняет свое распределение. Уменьшился удельный вес больных раком бронхов и легкого неуточненной локализации с 32,0 до 21,6% за 4 периода наблюдения с увеличением уровня выживаемости больных на первом году наблюдения с 26,9 до 31,6%.

Таблица 2. Данные погодичной летальности больных раком легкого за 5-летний период наблюдения (2010–2014 гг.) в СЗФО РФ БД, ПРР СЗФО РФ

Период наблюдения	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	Абс. число	Летальность, %	Абс. число	Летальность, %	Абс. число	Летальность, %
1	17444	61,9	4726	51,0	22170	59,6
2	6289	41,2	2208	29,2	8497	38,1
3	3647	25,9	1547	18,5	5194	23,7
4	2609	18,4	1212	13,8	3821	17,0
5	1934	16,1	900	14,1	2834	15,5

Таблица 3. Кумулятивная наблюдаемая выживаемость больных раком легкого СЗФО РФ (БД ПРР СЗФО РФ 2000–2017 гг.)

Оба пола																			
Год уст. диагноза	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
Абс. число заболевших	4753	4916	4845	4688	4850	4747	4836	4925	4748	4624	4538	4579	4270	3739	4220	4692	4963	5391	
Медиана	6,4 мес	6,5 мес	6,5 мес	6,1 мес	6,8 мес	6,8 мес	6,9 мес	6,7 мес	7,5 мес	7,5 мес	6,9 мес	7,5 мес	7,7 мес	6,9 мес	9 мес	9 мес	8,5 мес	8 мес	
Период наблюдения	1	34,8	34,5	34,8	33,2	35,5	35,6	36,5	34,9	38,4	38,6	36,7	40,0	39,5	37,0	43,7	43,3	43,0	39,2
	2	21,2	21,4	20,6	21,1	21,5	21,7	21,9	20,9	23,2	23,4	22,9	24,0	22,4	22,7	27,1	25,7	21,8	
	3	16,1	16,2	15,8	16,6	17,1	16,8	16,4	16,6	18,0	18,2	17,1	19,2	17,7	16,4	20,1	16,0		
	4	13,3	13,4	13,4	14,1	14,6	14,3	13,8	14,0	15,7	15,4	15,0	16,9	15,4	12,9	14,2			
	5	11,8	11,5	11,9	12,4	12,9	12,9	12,2	12,4	14,0	13,4	13,5	14,8	13,7	9,8				
Мужчины																			
Год уст. диагноза	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
Абс. число заболевших	4018	4187	4061	3884	3986	3911	3978	4027	3857	3763	3631	3655	3402	2953	3226	3605	3778	4104	
Медиана	6,4 мес	6,4 мес	6,2 мес	6,1 мес	6,6 мес	6,6 мес	6,9 мес	6,4 мес	7 мес	7,2 мес	6,5 мес	7 мес	7,4 мес	6,7 мес	8,3 мес	8,1 мес	7,8 мес	7,3 мес	
Период наблюдения	1	34,2	33,8	33,5	33,0	34,5	34,6	35,8	32,9	36,0	37,1	34,3	37,3	38,0	35,6	40,7	40,3	40,7	36,5
	2	20,0	20,5	19,1	20,6	20,1	20,3	20,6	19,0	20,3	20,9	20,2	21,1	20,4	21,0	23,8	22,4	19,4	
	3	15,0	15,2	14,5	16,2	15,9	15,4	15,2	14,9	15,5	16,1	14,7	16,3	15,7	14,7	16,7	13,4		
	4	12,2	12,4	12,1	13,6	13,4	12,9	12,6	12,5	13,3	13,4	12,8	14,0	13,5	11,0	11,5			
	5	10,7	10,8	10,6	11,9	12,1	11,6	11,4	11,0	11,8	11,6	11,4	12,2	12,1	8,1				
Женщины																			
Год уст. диагноза	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
Абс. число заболевших	735	729	784	804	864	836	858	898	891	861	907	924	868	786	994	1087	1185	1287	
Медиана	6,7 мес	7 мес	8,1 мес	6,2 мес	7,9 мес	7,8 мес	6,8 мес	8 мес	11,1 мес	9,2 мес	9,6 мес	1,1 года	9,7 мес	8,3 мес	1,2 года	1,2 года	1 год	11,2 мес	
Период наблюдения	1	38,0	38,4	41,4	34,2	40,3	40,4	40,0	43,5	49,1	45,1	46,2	50,9	45,5	42,1	53,4	53,1	50,4	47,8
	2	27,3	26,5	28,3	23,7	28,0	28,5	27,6	29,4	36,0	34,4	33,4	35,8	30,3	29,4	38,0	36,4	30,0	
	3	22,1	22,1	22,8	19,1	22,6	23,4	22,1	24,0	28,8	27,4	26,9	31,3	25,8	22,7	31,1	25,2		
	4	19,6	19,2	20,1	16,9	19,8	21,0	19,1	20,6	25,9	24,0	23,5	28,5	23,2	19,8	23,1			
	5	17,8	16,2	18,2	14,9	17,0	19,1	16,2	18,9	23,6	21,4	21,8	25,4	20,3	16,3				

Возросла однолетняя выживаемость больных РЛ практически по всем основным детальным группам локализаций (табл. 4):

- рак верхней доли, бронхов или легкого (С34.1) с 41,2 до 48,8%;
- рак нижней доли, бронхов или легкого (С34.3) с 41,4 до 49,7%;
- рак средней доли, бронхов или легкого (С34.2) с 42,9 до 50,2%;
- рак главных бронхов (С34.0) с 24,1 до 29,0%.

5-летняя выживаемость на первом году наблюдения за три периода возросла с 12,1 до 13,2%.

Динамика гистологической структуры и выживаемости больных раком легкого в СЗФО РФ

Прежде всего следует обратить внимание на снижение удельного веса больных с гистотипом М-8000/3 — новообразование злокачественное, т. е. практически без указания гистотипа РЛ с 5,3 до 3,4% с увеличением одногодичной выживаемости за 4 периода наблюдения с 14,1 до 23,3%.

Значительно увеличилась рубрика М-8070/3 — плоскоклеточный рак БДУ — с 14,5 до 20,6% и с увеличением однолетней выживаемости с 42,1 до 45,7%.

Таблица 4. Динамика одно- и 5-летней выживаемости больных раком легкого в СЗФО РФ с учетом детальной локализационной структуры (оба пола) БД ПРР СЗФО РФ

Нозология	1999–2003			2004–2008			2009–2013			2014–2017						
	Абс. число	%	Выживаемость		Абс. число	%	Выживаемость		Абс. число	%	Выживаемость					
			1 год	5 лет			1 год	5 лет			1 год	5 лет	1 год	5 лет		
С33, 34.	23176	100,0	34,8	12,1	8,3	24107	100,0	36,2	12,9	21751	100,0	38,4	13,2	19268	100,0	42,2
33	115	0,5	27,5	9,6	8,5	97	0,4	31,9	14,0	75	0,3	32,0	18,7	64	0,3	40,7
.0-.9	23061	99,5	34,8	12,1	8,3	24010	99,6	36,2	12,9	21676	99,7	38,4	13,2	19204	99,7	42,2
.0	1895	8,2	24,1	4,9	3,4	3145	13,0	25,2	5,6	3112	14,3	30,2	6,0	1986	10,3	29,0
.1	8142	35,1	41,2	14,3	9,7	8319	34,5	42,7	15,7	7453	34,3	45,6	16,5	7307	37,9	48,8
.2	905	3,9	42,5	17,2	12,0	855	3,5	43,5	18,2	830	3,8	44,9	19,0	827	4,3	50,2
.3	3895	16,8	41,4	16,6	11,8	3969	16,5	44,7	17,6	3820	17,6	47,5	17,9	3980	20,7	49,7
.8	817	3,5	27,2	10,7	5,6	1002	4,2	24,2	7,3	924	4,2	28,2	7,7	943	4,9	26,9
.9	7407	32,0	26,9	8,7	6,0	6720	27,9	29,1	10,2	5537	25,5	27,8	9,6	4161	21,6	31,6

Примечание. С33 — ЗНО трахеи; С34 — ЗНО бронхов и легкого; С34.0 — ЗНО главных бронхов; С34.1 — ЗНО верхней доли, бронхов или легкого; С34.2 — ЗНО средней доли, бронхов или легкого; С34.3 — ЗНО нижней доли, бронхов или легкого; С34.8 — поражение бронхов или легкого, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций; С34.9 — ЗНО бронхов или легкого неуточненной локализации.

Таблица 5. Динамика одно- и 5-летней выживаемости с учетом гистологической структуры рака легкого в СЗФО (оба пола). БД ПРР СЗФО РФ

Гистология	1999–2003			2004–2008			2009–2013			2014–2017						
	Абс. число	Структура, %	Выживаемость		Абс. число	Структура, %	Выживаемость		Абс. число	Структура, %	Выживаемость					
			1 год	5 лет			1 год	5 лет			1 год	5 лет	1 год	5 лет		
8070/3	3343	14,5	42,1	14,6	9,8	4466	18,5	42,2	15,8	4082	18,8	46,2	17,0	3974	20,6	45,7
8072/3	1691	7,3	47,7	18,6	12,4	1364	5,7	48,5	17,9	1083	5,0	46,6	14,3	769	4,0	46,8
8071/3	1660	7,2	46,6	16,7	11,3	1518	6,3	43,4	15,5	1150	5,3	46,9	14,2	832	4,3	47,3
8140/3	1389	6,0	45,9	19,8	13,5	1752	7,3	50,3	20,6	2088	9,6	56,1	26,5	3061	15,9	58,9
8000/3	1239	5,3	14,1	3,3	2,5	357	1,5	27,4	10,0	369	1,7	36,2	15,3	656	3,4	23,3
8041/3	1121	4,8	28,6	6,8	4,8	1835	7,6	29,8	6,9	1795	8,3	33,2	6,2	1675	8,7	32,5
8010/3	230	1,0	32,3	11,6	8,2	332	1,4	34,0	9,5	425	2,0	30,7	9,1	571	3,0	38,8
8020/3	555	2,4	29,1	8,0	5,4	389	1,6	32,2	8,6	236	1,1	28,8	9,5	115	0,6	42,2
8250/3	214	0,9	71,2	38,3	25,0	330	1,4	70,7	38,0	290	1,3	73,6	40,5	154	0,8	69,5
Всего	23176					24107				21751				19268		

Примечание. М-8000/3 — новообразование злокачественное; М-8041/3 — мелкоклеточный рак, БДУ; М-8070/3 — плоскоклеточный рак, БДУ; М-8071/3 — плоскоклеточный рак, орगेвовающий БДУ; М-8072/3 — плоскоклеточный рак, крупноклеточный, неорगेвовающий, БДУ; М-8010/3 — рак, БДУ; М-8020/3 — рак, недифференцированный, БДУ; М-8250/3 — рак, недифференцированный, БДУ; М-8140/3 — аденокарцинома, БДУ; М-8140/3 — аденокарцинома, БДУ; БДУ — без дополнительного уточнения

Резко возрос удельный вес рубрики М-8140/3 — аденокарцинома БДУ — с 6 до 15,9%, однолетняя выживаемость возросла с 45,9 до 58,9%. По двум следующим основным рубрикам М-8072/3 и М-8071/3 удельный вес снизился, а уровень однолетней выживаемости больных практически не изменился (табл. 5).

За четыре периода наблюдения удельный вес не верифицированных больных РЛ уменьшился с 44,2 до 23,3%.

Динамика наблюдаемой 5-летней выживаемости больных раком легкого в СЗФО РФ с учетом стадии заболевания

В соответствии с официальными данными государственной отчетности (ф.7) в 2019 г. в СЗФО РФ было учтено больных РЛ с ранними стадиями заболевания (I–II) — 29,8%. Сотрудниками раковых регистров при анализе регистрационных карт, учитывая характер проведенного лечения, эта цифра была уменьшена на 40%. Реальный удельный вес ранних стадий после расчета показателей выживаемости оказался еще на 10–15% ниже (рис. 3, табл. 6). Известно, что официальные данные собранные вне БД ПРР завышают удельные веса ранних стадий ЗНО, что

в первую очередь связано с административным давлением на главных врачей, ответственных за составление отчетов. Реальное состояние распределения удельных весов можно получить только после расчета одно- и 5-летней выживаемости больных ЗНО.

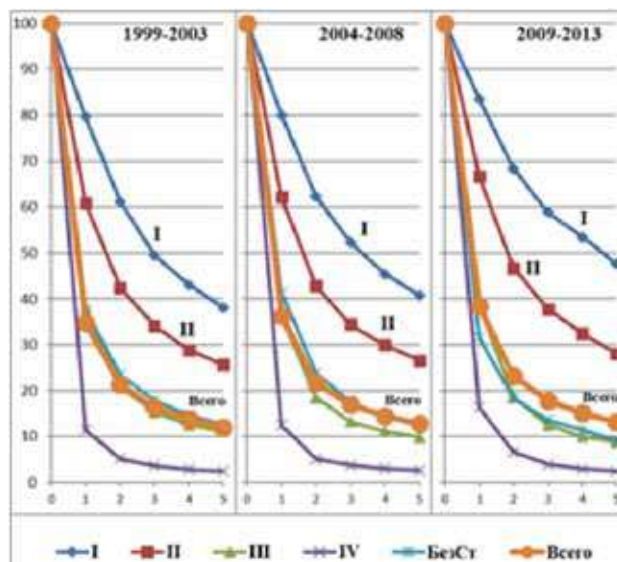


Рис. 3. Динамика наблюдаемой 5-летней выживаемости больных раком легкого (С33,34, оба пола) в СЗФО с учетом стадии заболевания (БД ПРР СЗФО РФ)

Таблица 6. Динамика наблюдаемой 5-летней выживаемости больных раком легкого (С33,34) (оба пола) в СЗФО с учетом стадии заболевания (БД ПРР СЗФО РФ)

С33,34 1999-2013 гг. ПРР СЗФО							
Период		Стадии					Всего
		I	II	III	IV	Без стадии	
1999–2003	Количество	1543	2954	7660	7702	3317	23176
	%	6,7	12,7	33,1	33,2	14,3	
	1	79,6	60,9	38,1	11,5	37,5	34,8
	2	61,2	42,4	20,8	5,2	23,5	21,4
	3	49,5	34,2	15,4	3,7	17,9	16,5
	4	43,1	28,9	12,6	2,9	14,8	13,8
2004–2008	Количество	2263	3038	7671	7954	3181	24107
	%	9,4	12,6	31,8	33,0	13,2	
	1	80	62,1	36	12,5	41,3	36,2
	2	62,3	42,8	18,5	5,1	23,8	21,8
	3	52,3	34,4	13,3	3,8	17,6	17
	4	45,4	30	11,2	3,1	14,4	14,5
2009–2013	Количество	2313	2981	6770	7656	2031	21751
	%	10,6	13,7	31,2	35,2	9,3	
	1	83,5	66,7	38,6	16,4	31,6	38,4
	2	68,3	46,7	18,6	6,6	18,3	23,2
	3	58,8	37,8	12,6	4	13,6	17,8
	4	53,5	32,4	10	3	11,5	15,2
5	47,6	28,1	8,8	2,5	9,2	13,2	

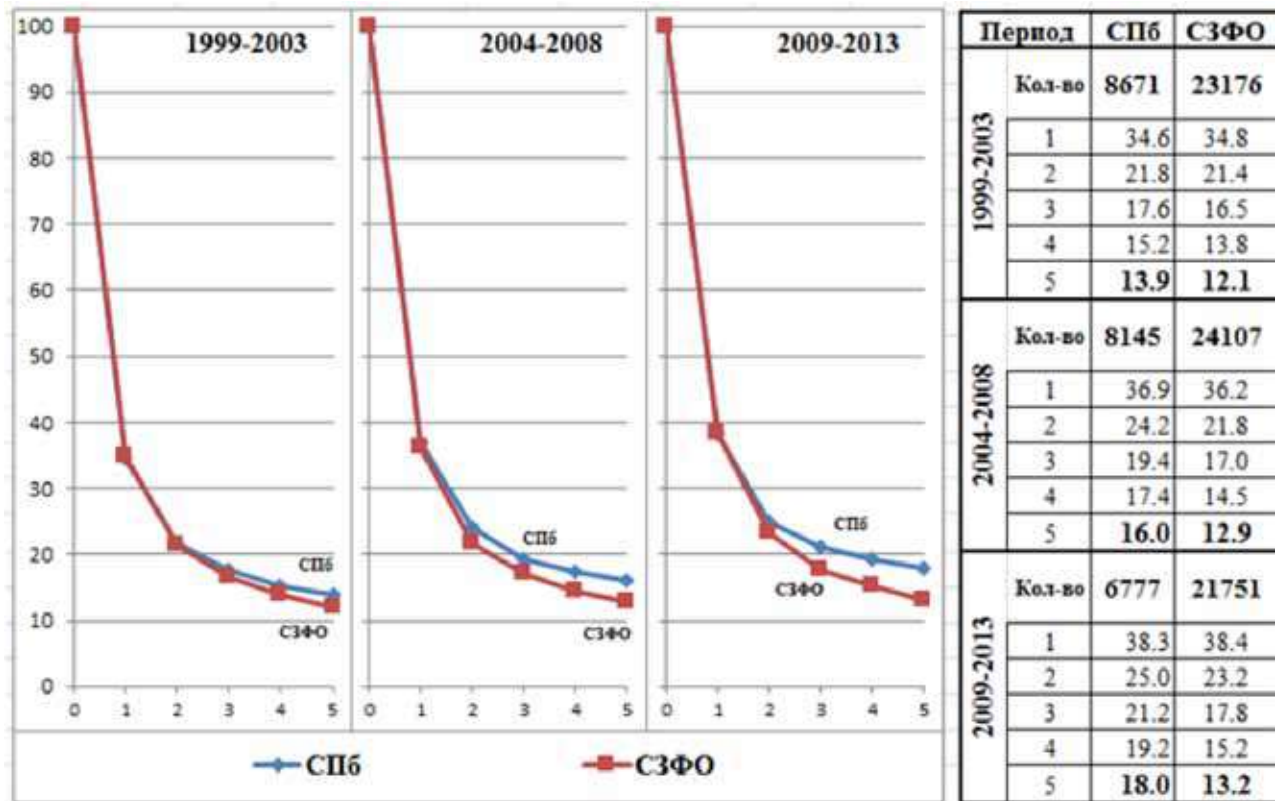


Рис. 4. Динамика наблюдаемой 5-летней выживаемости больных раком легкого (С33,34, оба пола) в СЗФО и Санкт-Петербурге с учетом стадии заболевания (БД ПРР СЗФО РФ)

Проблема точного предоставления информации о состоянии онкологической службы стала более актуальной на фоне необходимости истинного представления уровня и динамики всех процессов, связанных с коронавирусом. Из рис. 3 видно, что уровень выявляемости больных РЛ с I и II стадией заболевания за три 5-летних периода улучшается, однако 5-летняя выживаемость за это время возросла только с 12,1 до 13,2%. Совершенно очевидна бессмысленность требования от врачей и поквартальных отчетов. По многим другим локализациям ЗНО в России наблюдается положительная тенденция в динамике показателей выживаемости больных, однако, к сожалению, процесс осуществляется медленно. На рис. 4 представлены сравнительные данные 5-летней выживаемости больных РЛ в СЗФО РФ и в Санкт-Петербурге по соответствующим БД.

Мы видим более успешное лечение больных в Санкт-Петербурге. Если в первый период (1999–2003 г.) различия в уровне 5-летней выживаемости практически не ощущалось, то в третьем периоде оно было существенным — 18,0 против 13,2%.

Таким образом, проведенное исследование показало реальное состояние онкологической службы относительно ведущей локализации ЗНО — РЛ. Возросли уровни практически всех

аналитических показателей, возросла величина медианы выживаемости у мужчин с 7 до 8 мес, у женщин с 9 мес до 1,2 года. Снизился удельный вес посмертно учтенных больных. С 34,8 до 39,2% за 17 лет возросла выживаемость больных РЛ в СЗФО РФ.

Отмечено сохранение локализационной и гистологической структуры РЛ и положительная динамика выживаемости больных практически по всем структурным составляющим.

Отмечен более существенный рост показателя 5-летней выживаемости больных РЛ в Санкт-Петербурге по сравнению с СЗФО РФ, что в первую очередь, связано с лучшей организацией раннего выявления больных и более высоким уровнем профессионализма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Березкин Д.П. Методы изучения выживаемости онкологических больных. Л., 1983 [Berezkin D.P. Methods for studying the survival rate of cancer patients. L., 1983. In Russ.].
2. Жуйкова Л.Д., Чойнзонов Е.Л., Ананина О.А. и др. Заболеваемость раком легкого в различных городах мира (обзор) // Вопросы онкологии. 2020;66:639–246 [Zhuikova L.D., Choinzonov E.L., Ananina O.A. et al. The incidence of lung cancer in various cities of the world (review) // Voprosy onkologii. 2020;66:639–246. In Russ.].
3. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / Под ред.

- А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2020 [Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality) / Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shahzadova. M.: MNI OI them. P.A. Herzen is a branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia. 2020. In Russ.].
4. Иванов О.А., Сухарев А.Е., Старинский В.В., Егоров С.Н. Метод обработки базы данных онкологических больных (выживаемость) // Методические рекомендации № 97/85. М.: ИЧП ПКФ «ТЕА», 1997 [Ivanov O.A., Sukharev A.E., Starinskiy V.V., Egorov S.N. The method of processing the database of cancer patients (survival) // Methodical recommendations № 97/85. M.: IChP PKF «TEA», 1997. In Russ.].
 5. Мерабишвили В.М. Приоритетные задачи совершенствования онкологической статистики в России // Биосфера. 2018;10(2):176–186. <https://doi.org/10.24855/BIOSFERA.V10I2.443> [Merabishvili V.M. Priority tasks of improving oncological statistics in Russia // Biosphera. 2018;10(2):176–186. <https://doi.org/10.24855/BIOSFERA.V10I2.443>. In Russ.].
 6. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть I. / Под ред. Ю.А. Щербука. СПб.: Изд-во «КОСТА», 2011 [Merabishvili V.M. Survival of cancer patients. Second edition. Part I / Ed. Yu.A. Shcherbuk. SPb.: «Publishing and Printing Company “KOSTA”», 2011. In Russ.].
 7. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть II / Под ред. Ю.А. Щербука. СПб.: Изд-во «КОСТА», 2011 [Merabishvili V.M. Survival of cancer patients. Second edition. Part II / Ed. Yu.A. Shcherbuk. SPb.: «Publishing and Printing Company “KOSTA”», 2011. In Russ.].
 8. Мерабишвили В.М. Индекс достоверности учета — важнейший критерий объективной оценки деятельности онкологической службы для всех локализаций злокачественных новообразований, независимо от уровня летальности больных // Вопросы онкологии. 2019;65(4):510–515 [Merabishvili V.M. The accounting reliability index is the most important criterion for an objective assessment of the activity of the oncological service for all localizations of malignant neoplasms, regardless of the mortality rate of patients // Voprosy onkologii. 2019;65(4):510–515. In Russ.].
 9. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. Часть I. СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА»», 2011 [Merabishvili V.M. Cancer statistics (traditional methods, new information technologies): a guide for doctors. Part I. SPb.: «Publishing and Printing Company “KOSTA”», 2011. In Russ.].
 10. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. Часть II. СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА»», 2011 [Merabishvili V.M. Cancer statistics (traditional methods, new information technologies): a guide for doctors. Part II. SPb.: LLC «Publishing and Printing Company “KOSTA”», 2011. In Russ.].
 11. Мерабишвили В.М., Дятченко О.Т., Барчук А.С. и др. Наблюдаемая и относительная выживаемость больных раком легкого на популяционном примере // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2006;1:15–21 [Merabishvili V.M., Dyatchenko O.T., Barchuk A.S. et al. Observed and relative survival of patients with lung cancer on a population example // Bulletin of the St. I.I. Mechnikov. 2006;1:15–21. In Russ.].
 12. Напалков Н.П., Березкин Д.П. Принципы и методы изучения выживаемости онкологических больных // Вопросы онкологии. 1982;8:10–13 [Napalkov N.P., Berezkin D.P. Principles and methods of studying the survival rate of cancer patients // Voprosy onkologii. 1982;8:10–13. In Russ.].
 13. Нечаева О.Б. Оценка результативности онкологической медицинской помощи в России // Медицинский алфавит. 2017;1(12) (309):5–10 [Nechaeva O.B. Evaluation of the effectiveness of oncological medical care in Russia // Medical alphabet. 2017;1(12) (309):5–10. In Russ.].
 14. Петрова Г.В., Грецова О.П., Харченко Н.В. Методы расчета показателей выживаемости// Злокачественные новообразования в России в 2003 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росздрава, 2005:246–254 [Petrova G.V., Gretsova O.P., Kharchenko N.V. Methods for calculating survival rates // Malignant neoplasms in Russia in 2003 (morbidity and mortality) / Ed. By V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: Herzen Roszdrav, 2005:246–254. In Russ.].
 15. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI (electronic version) IARC Scientific Publication №166 / Ed. by Bray F, Colombet M, Mery L, Pieros M, Znaor A, Zanetti R, Ferlay J. Lyon, 2017. <https://doi.org/ci5.iarc.fr>
 16. Berrino F, Sant M, Verdecchia V et al. Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE Study (IARC Scientific Publications No. 132). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1995.
 17. Berrino F, Capocaccia R, Coleman MP et al. Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE-2 study (IARC Scientific Publications No. 151). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1999.
 18. Berrino F, Capocaccia R, Esteve J et al. EURO CARE-3: the survival of cancer patients diagnosed in Europe during 1990–94 // Ann Oncol. 2003;14 (Suppl. 5):1–155.
 19. Capocaccia R, Gavin A, Hakulinen T et al. Survival of cancer patients in Europe, 1995–2002. The EURO CARE-4 study // Eur J Cancer. 2009;45.
 20. De Angelis R, Sant M, Coleman M et al. and the EURO CARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5 — a population-based study // Lancet Oncol. 2014;15:23–34. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70546-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70546-1)
 21. Gatta G, Botta L, Rossi S et al. Childhood cancer survival in Europe 1997–2007: results of EURO CARE-5 — a population-based study // Lancet Oncol. 2014;15(1):35–47.

Поступила в редакцию 08.06.2021 г.

*V.M. Merabishvili, Yu.P. Yurkova, E.V. Levchenko,
A.M. Shcherbakov, N.F. Krotov*

**The state of cancer care in Russia:
lung cancer, patient survival (population study
at the federal district level)**

FSBI «N.N. Petrov National Medical Research Center
of Oncology», Saint Petersburg

Lung cancer (LC) remains the main cause of morbidity and mortality in many economically developed countries of the world. In 2019, more than 60 thousand primary cases of LC and more than 50 thousand deaths from this cause were recorded in Russia. The registration reliability index remains high — 0.83, which indicates a significant underestimation of primary patients.

At the same time, it should be noted that the standardized rates of morbidity and mortality from LC continue to decline. The most effective criterion for evaluating the activity of the oncological service is the indicator of the observed and relative survival of patients with malignant neoplasms (MNO). Such a possibility exists in many territories of Russia, but it is calculated only in selected territories working according to

our programs, and first of all, in the newly created population cancer register of the Northwestern Federal District (NWFD) with a database (DB) of more than 1 million. 350 thousand observations.

The results obtained can be fully extended to the whole of Russia, since the levels of standardized indicators of morbidity and mortality from LC in Russia and the NWFD of the Russian Federation are practically identical.

The study showed that from 2000 to 2017, the median survival rate of patients with LC in the NWFD increased from 6.4 to 8.0 months, and the one-year mortality rate decreased from 65.2% to 60.8%.

The change in indicators is extremely slow. Differences in the mortality rate (in standardized indicators) from LC between men and women differ in Russia by 7.1, in the NWFD of the RF — by 7.0.

Mortality in men from LC in the first year of observation is 63.5% versus 52.5% among the female population, which is primarily due to the peculiarities of the industrial production process and bad habits that are more characteristic of the male population.

Key words: lung cancer, one-year mortality, median survival, survival of patients in the NWFD RF, Saint Petersburg, stage, gender

Л.Е. Валькова¹, В.М. Мерабишвили³, А.Ю. Панкратьева², А.В. Агаева², А.Ю. Рыжов⁴,
Е.Ф. Потехина², А.М. Щербаков³, А.А. Дяченко¹, Ю.А. Ворошилов¹, М.Ю. Вальков^{1, 2}

Выживаемость больных ЗНО, включенными в программу первого этапа диспансеризации отдельных групп взрослого населения: эпидемиологический анализ на основе данных канцер-регистра

¹ ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Архангельск

² ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», г. Архангельск

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

⁴ Национальный институт рака, 03022, Украина, г. Киев

Цель: изучить динамику выживаемости больных раком девяти индексных злокачественных новообразований (иЗНО), ранняя диагностика которых включена в программу скрининга (первого этапа) диспансеризации отдельных групп взрослого населения (ДОГВН) на основе данных канцер-регистра Архангельской области в период с 2006 по 2019 гг.

Материалы и методы. Сравнивали два 7-летних периода 2006–2012 и 2013–2019 гг., до и после введения ДОГВН. Рассчитывали опухолеспецифическую выживаемость (ОСВ) методами life table и Kaplan–Meier с оценкой различий по log-rank. Для выявления возможных причин различий в выживаемости между периодами и независимых факторов прогноза применяли регрессионный анализ Cox с последовательным вводом.

Результаты. Для анализа отобрано 37 197 случаев. Показатели 5-летней ОСВ в 2013–2019 гг. значительно возрастали при всех девяти иЗНО. Прирост, сравнительно с предыдущим 7-летним периодом, варьировал от 2,5% [с 12,5% (95% доверительный интервал (ДИ) 11,4–13,6%) до 15,0% (95% ДИ 13,7–16,5%)], при раке легкого до 12,6% [с 31,0% (95% ДИ 28,6–33,4%), до 43,6% (95% ДИ 40,8–46,2%)] при раке прямой кишки. Поправка на стадию (возможное влияние скрининга) в модели Cox привела к уменьшению отношения рисков (ОР) смерти от рака ободочной, прямой кишки, молочной железы, почки на 38–64%; при прочих иЗНО ОР не изменялось, а при раке шейки матки возрастало. Поправка на переменную «метод лечения» привела к снижению ОР в модели на 34–100% при всех иЗНО, за исключением рака предстательной железы.

Заключение. Возрастание показателей выживаемости при девяти иЗНО можно объяснить в большей степени улучшением досту-

па к специальному лечению и его качества; вклад ДОГВН возможен при раке почки, молочной железы и колоректальном раке.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, скрининг, диспансеризация отдельных групп взрослого населения, выживаемость

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) представляют собой тяжелое медико-социальное бремя: они занимают второе место в структуре причин смерти после сердечно-сосудистых заболеваний глобально и в Российской Федерации [1, 2]. В ряде экономически развитых стран в последнее десятилетие рак, как причина смерти, вышел на первое место [3]. Борьба с онкологическими заболеваниями включает в себя мероприятия, направленные на первичную профилактику рака, раннюю диагностику, лечение и реабилитацию больных. Каждое из этих направлений реализуется в рамках национальных и региональных программ, и, в частности, в рамках федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» [4].

Одной из таких программ, реализуемой в РФ с 2013 г. [5], является программа диспансеризации отдельных групп взрослого населения (ДОГВН), направленная на раннее выявление неинфекционных заболеваний, в том числе онкологических. В рамках неоднократно измененных схем обследования [6] на первом (скрининговом) этапе населению, начиная с 39–40 лет рекомендовано проходить регулярные обследования, включающие исследование кала на скрытую кровь, флюорографию, маммографию, гинекологическое обследование с микроскопией мазка на атипию, УЗИ органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства, определение уровня простат-специфического антигена

в сыворотке. Эти исследования направлены на раннее выявление колоректального рака, рака легкого, молочной железы, шейки и тела матки, яичников, предстательной железы, почки.

Внедрение ДОГВН на национальном уровне не дает несомненные новые возможности скрининга онкологических заболеваний, приводит к увеличению доли ранних стадий [7], но неизбежно сталкивается с рядом проблем, включающих недостаточный ведомственный контроль, неполное обследование на скрининговом этапе, низкий процент выполнения II этапа [8] и др. Ряд исследований в рамках ДОГВН не соответствует общепринятым программам скрининга ЗНО в других странах по набору тестов и/или кратности их проведения [9]. Все это делает необходимым проведение тщательной и многосторонней оценки эффективности диспансеризации.

Таким подходом может быть анализ на основе данных популяционного канцер-регистра. Канцер-регистр собирает данные обо всех случаях ЗНО среди населения определенной территории, что позволяет регистрировать изменения основных эпидемиологических индикаторов после введения значимых программ, к которым, безусловно, относится ДОГВН. Ранее нами на данных популяционного канцер-регистра Архангельской области (АОКР) было показано, что после введения ДОВГН значимо возростала выявляемость заболевания ЗНО, включенными в программу тестирования на первом этапе, увеличилась доля случаев в I стадии [10], но показатели смертности ни при одном из них значимо не снизились [11]. Несмотря на то, что смертность является часто используемым индикатором эффективности онкологической службы, этот показатель довольно инертен и часто, особенно при высоколетальных формах ЗНО, возрастает параллельно заболеваемости [12].

Выживаемость — показатель, рассчитываемый только среди больных с установленным диагнозом ЗНО, не зависящий от вариаций заболеваемости и позволяющий давать объективную оценку организации диагностики и лечения рака. Эпидемиологическая оценка выживаемости при раке применяется в ряде глобальных проектов, таких как CONCORD [13], EURO CARE [14], SURVMARK-2 [15], и входит в число рутинно используемых показателей оценки бремени онкологических заболеваний в ряде стран [16, 17].

Цель настоящего исследования — изучить динамику выживаемости у больных раком девяти локализаций, включенных в программу скрининга (первого этапа) диспансеризации отдельных групп взрослого населения на основе данных АОКР в период с 2006 по 2019 гг.

Материалы и методы

Тема исследования утверждена комитетом по этике Северного государственного медицинского университета (г. Архангельск) протоколом № 04/05-16 от 24.05.2016 г.

Подробное обоснование выделения девяти индексных ЗНО (иЗНО) и их характеристика были представлены ранее [10, 11]. В качестве иЗНО выделены с целью скрининга на первом этапе ДОГВН ЗНО ободочной кишки (код топографии Международной классификации болезней для онкологии 3 редакции, версии 1 2011 г. (МКБО-3.1) C18), ректосигмоидного соединения и прямой кишки (C19-20), рака трахеи, бронхов и легкого (C33, C34), молочной железы (C50), шейки матки (C53), тела матки (C54), яичников (C56, C57), предстательной железы (C61), почки (C64).

Деперсонализированные данные для анализа выживаемости по каждому из девяти иЗНО извлекли из базы данных АКОД в августе 2020 г. Переменные в базе данных для анализа включали идентификационный номер, полную дату рождения, пол, место жительства (город/ село) больного, дату установления диагноза, морфологический код и топографию опухоли по МКБО-3.1, стадию заболевания в соответствии с классификацией TNM UICC 8 издания, 2017 г., а также данные о лечении («радикальное» (хирургическое при всех иЗНО, хирургическое и лучевое при раке предстательной железы), «другое специальное» (лучевое, лекарственное), «паллиативное лечение», «отсутствие данных о лечении») с датами его проведения. Данные топографии, гистологии, стадирования, записанные в БД регистра в соответствии с более ранними версиями классификаций МКБО-3 и TNM, перекодировали.

Для расчета выживаемости также извлекли данные о жизненном статусе больного (жив, умер, выбыл из-под наблюдения), код причины смерти, дату смерти/последней явки. Для сравнительной оценки возможного влияния ДОГВН на выживаемость выделены два 7-летних периода 2006–2012 и 2013–2019 гг., до и после ее введения. Оценивали опухолеспецифическую выживаемость (ОСВ), которую представляли, как промежуток времени между датой установления диагноза и смертью от иЗНО, либо осложнений лечения. Случаи смерти от других заболеваний, в том числе, неиндексных ЗНО, цензурировали по дате смерти, живых и выбывших из-под наблюдения больных — по дате последней проверки (15.08.2020 г.) и дате последней явки, соответственно.

Рассчитывали 1- и 5-летнюю ОСВ методами life table и Kaplan-Meier [18]. Различия между периодами оценивали с помощью лог-рангового метода. Все рассчитанные показатели выживаемости были представлены с 95% доверительными интервалами (95% ДИ). Для выявления возможных причин различий в выживаемости между периодами применяли регрессионный анализ Кокса. В регрессионную модель 5-летней ОСВ каждого из девяти сетов данных последовательно вводили переменные «стадия» и «вид лечения», выравнивающие влияние этих факторов на выживаемость в сравниваемых периодах. Изменение регрессионного коэффициента после введения переменных «стадия» и «вид лечения» трактовали как влияние улучшения ранней диагностики (вследствие введения ДОГВН) и лечения (вероятно, напрямую не связано с ДОГВН), соответственно. Независимые факторы прогноза выживаемости для каждого иЗНО определяли в множественной регрессионной модели Cox, в которую дополнительно вводили ранговые, либо бинарные переменные «пол», «возраст», «место жительства», «топография» (где возможно), «морфология». Статистическая значимость различий была принята на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Для анализа было отобрано 37 197 случаев иЗНО, зарегистрированных в 2006–2019 гг. Анализ выживаемости проведен по 34 879 случаям, согласно правилам МАИР, из него были исключены 2318 случаев, установленных посмертно. Детальные сведения об отборе на анализ приведены в табл. 1.

К моменту начала анализа от иЗНО погибли 15 711 (45,0%) больных. Сравнение показателей

опухолеспецифической выживаемости графически представлено на рис. 1.

В целом, показатели опухолеспецифической выживаемости в 2013–2019 гг. статистически значимо возрастали во всех девяти иЗНО сравнительно с предыдущим 7-летним периодом. Значения показателей 1- и 5-летней выживаемости при индексных новообразованиях в сравнении между периодами представлены в табл. 2.

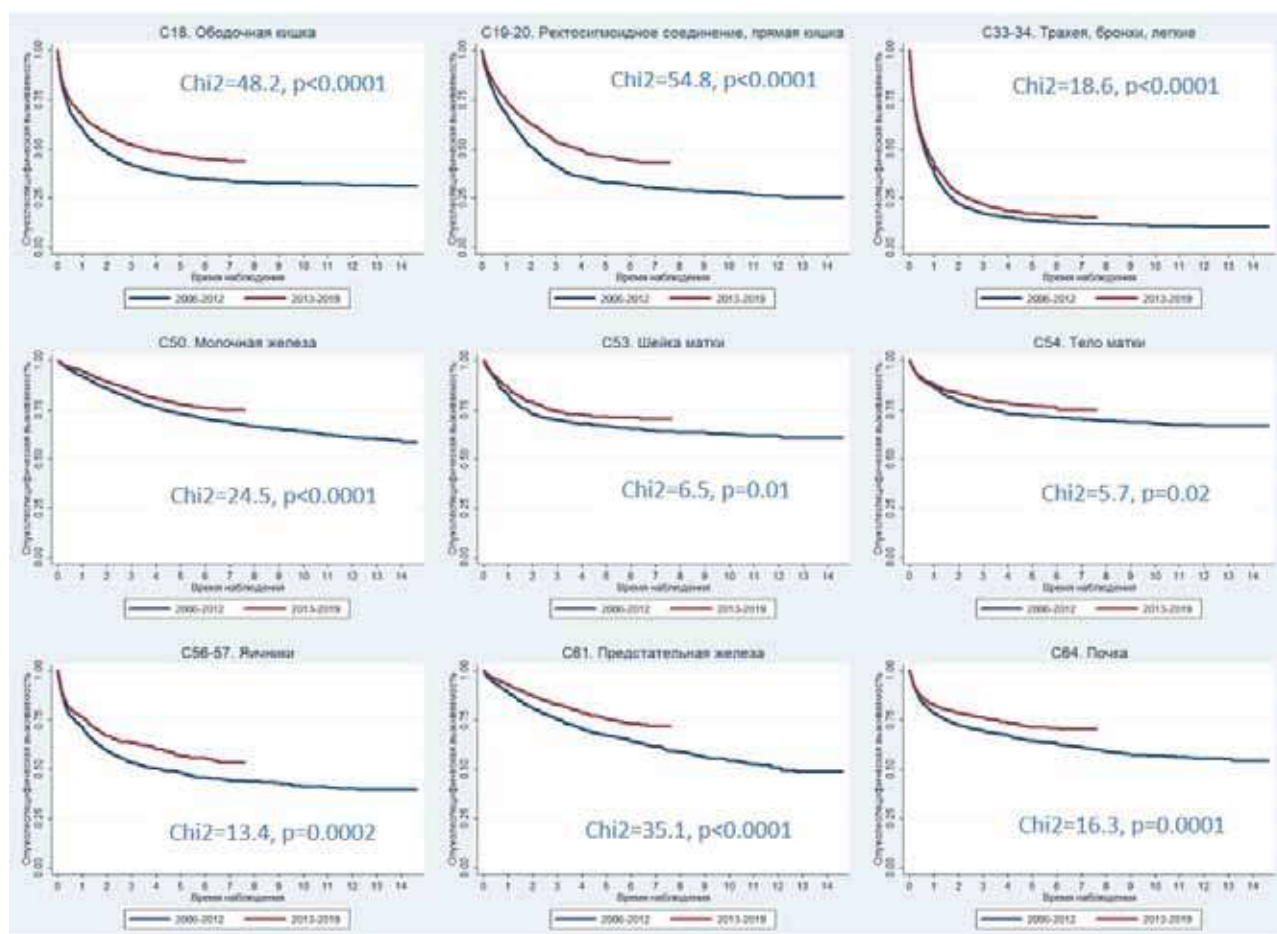


Рис. 1. Показатели опухолеспецифической выживаемости больных индексными опухолями в периоды 2006–2012 и 2013–2019. Данные АОКР

Таблица 1. Первичные данные для анализа выживаемости

Топография МКБО-3	Всего в БД за период 2006–2019	Учтенных посмертно, n (%)	Взято в анализ выживаемости	Умерли к моменту анализа (из взятых в анализ), n (%)
C18	5453	475 (8,7)	4978	2717 (54,6)
C19-20	3731	207 (5,5)	3524	1897 (53,8)
C34	8093	904 (11,2)	7189	5615 (78,1)
C50	6432	100 (1,6)	6332	1613 (25,5)
C53	2057	30 (1,5)	2027	599 (29,6)
C54	2341	78 (3,3)	2263	561 (24,8)
C56-57	1752	82 (4,7)	1670	776 (46,5)
C61	4293	215 (5,0)	4078	1032 (25,3)
C64	3045	227 (7,5)	2818	901 (32,0)
Всего	37 197	2318 (6,2)	34 879	15 711 (45,0)

Примечание. Здесь и далее топографические коды МКБО-3.1: C18 — ободочная кишка; C19-20 — ректосигмоидное соединение, прямая кишка; C33-34 — трахея, бронхи, легкие; C50 — молочная железа (женщины); C53 — шейка матки; C54 — тело матки; C56-57 — яичник, другие и неуточненные женские половые органы; C61 — предстательная железа; C64 — почка.

Таблица 2. Опухолеспецифическая выживаемость при индексных ЗНО в периоды 2006–2012 г. и 2013–2019 г. (оба пола). Данные АОКР

Топография МКБО-3	1-летняя, % (95% ДИ)		5-летняя, % (95% ДИ)	
	2006–2012	2013–2019	2006–2012	2013–2019
C18	55,5 (53,5–57,5)	61,4 (59,6–63,1)	33,0 (31,0–34,9)	42,4 (36,6–41,7)
C19-20	63,8 (61,3–66,1)	70,0 (68,0–71,9)	31,0 (28,6–33,4)	43,6 (40,8–46,2)
C34	35,4 (33,8–36,9)	37,6 (36,1–39,1)	12,5 (11,4–13,6)	15,0 (13,7–16,5)
C50	90,8 (89,6–91,8)	93,4 (92,5–94,2)	72,0 (70,3–73,6)	76,8 (75,0–78,4)
C53	80,9 (78,1–83,3)	85,1 (82,9–87,1)	65,2 (61,9–68,3)	70,4 (67,2–73,3)
C54	83,9 (81,4–86,0)	84,8 (82,7–86,6)	69,7 (66,7–72,5)	74,1 (71,4–76,7)
C56-57	68,2 (64,8–71,4)	72,5 (69,5–75,2)	46,0 (42,5–49,5)	53,8 (49,9–57,5)
C61	85,6 (83,7–87,3)	89,8 (88,6–90,9)	64,3 (61,6–66,8)	73,4 (71,1–75,5)
C64	74,3 (71,8–76,6)	78,3 (76,2–80,2)	60,1 (58,2–63,6)	67,6 (65,0–70,1)

Примечание. 95% ДИ — 95% доверительный интервал. Статистически значимые различия на уровне $p < 0,05$ выделены полужирным шрифтом.

Таблица 3. Изменения коэффициента регрессии Сох (отношение рисков смерти, ОР (95% доверительный интервал) при сравнении опухолеспецифической выживаемости больных иЗНО в периоды 2006–2012 гг. и 2013–2019 гг. Данные АОКР

Топография МКБО-3	Исходный	Коррекция на стадию	Коррекция на метод лечения	Коррекция на стадию и метод лечения	Коррекция на все переменные
C18	0,76 (0,71–0,82)	0,86 (0,79–0,93)	0,94 (0,87–1,01)	1,00 (0,93–1,09)	0,95 (0,88–1,03)
C19-20	0,71 (0,65–0,78)	0,82 (0,74–0,90)	0,81 (0,73–0,88)	0,90 (0,81–0,99)	0,90 (0,82–0,99)
C34	0,89 (0,85–0,94)	0,86 (0,82–0,91)	1,05 (0,99–1,10)	1,01 (0,95–1,06)	0,97 (0,92–1,03)
C50	0,76 (0,69–0,85,2)	0,87 (0,79–0,97)	1,08 (0,97–1,20)	1,04 (0,93–1,15)	1,02 (0,91–1,13)
C53	0,81 (0,69–0,95)	0,73 (0,61–0,86)	0,92 (0,78–1,09)	0,77 (0,66–0,92)	0,81 (0,61–1,06)
C54	0,81 (0,68–0,96)	0,78 (0,66–0,93)	1,00 (0,84–1,18)	0,93 (0,78–1,10)	1,06 (0,83–1,36)
C56-57	0,76 (0,66–0,88)	0,79 (0,68–0,91)	0,98 (0,85–1,14)	0,87 (0,76–1,01)	0,82 (0,71–0,96)
C61	0,68 (0,59–0,77)	0,70 (0,62–0,80)	0,72 (0,64–0,83)	0,72 (0,64–0,83)	0,79 (0,70–0,91)
C64	0,75 (0,66–0,87)	0,91 (0,79–1,04)	0,99 (0,87–1,14)	0,99 (0,87–1,14)	0,85 (0,74–0,98)

Примечание. Выделены статистически значимые различия на уровне $p < 0,05$.

Прибавка однолетней выживаемости варьировала от 2,3% при раке легкого до 6,9% при раке ободочной кишки, 5-летней — от 2,5% при раке легкого до 12,6% при раке прямой кишки. Результаты регрессионного анализа Сох, проведенного с целью объяснения возможной причины улучшения выживаемости в период 2013–2019 гг., представлены в табл. 3.

После коррекции на стадию отношение рисков смерти между периодами уменьшилось на 38-64% при раке почки, колоректальном раке и раке молочной железы. Выравнивание влияния стадии практически не изменило коэффициенты при раке легкого, тела матки, яичников, предстательной железы. Риск смерти после коррекции на стадию существенно увеличился — с 0,81 (95% ДИ 0,69–0,95) до 0,73 (95% ДИ 0,61–0,86) при раке шейки матки.

Коррекция на метод лечения (=улучшение доступа к потенциально более эффективным

методам лечения и, собственно, к специальному лечению) привела к устранению статистически значимых различий в выживаемости между периодами при всех формах иЗНО кроме рака прямой кишки и предстательной железы. Коррекция на обе переменные уменьшила различия в риске смерти от рака при всех иЗНО, но оставила их значимыми при раке прямой кишки, яичников, предстательной железы, почки. Коррекция на все доступные в базе данных регистра факторы при последовательном их вводе не привела к существенному снижению различий в риске смерти между периодами при раке прямой кишки и предстательной железы. Это говорит о присутствии других, неучтенных факторов, оказавших положительное влияние на выживаемость. Независимыми предикторами ОСВ в множественной модели для всех иЗНО, включавшей все доступные переменные, помимо стадии и метода лечения, оказались пол

(кроме рака ободочной кишки), возраст (кроме рака предстательной железы), топография опухоли (кроме рака молочной железы и яичников). Проживание в сельской местности было ассоциировано с неблагоприятным прогнозом при раке прямой кишки, молочной железы, шейки матки и предстательной железы. Полный статистический анализ множественной регрессии доступен в *Приложении*.

Обсуждение

В этой статье мы представили третью часть основанного на данных канцер-регистра комплексного эпидемиологического анализа эффективности диспансеризации отдельных групп взрослого населения в качестве метода скрининга злокачественных новообразований. Ранее мы показали, что после введения ДОГВН значительно возросли показатели заболеваемости при всех иЗНО, за исключением рака легкого у мужчин, доля первично выявленной первой стадии при раке молочной железы, прямой, ободочной кишки, предстательной железы, почки, однако, с возрастающим переломом тренда во временной точке, близкой к точке введения ДОГВН — только при раке молочной железы и предстательной железы [10]. Анализ динамики смертности от иЗНО выявил статистически незначимый тренд к ее снижению после введения ДОГВН только при раке ободочной кишки [11]. В настоящем анализе зафиксировано улучшение показателей ОСВ при всех взятых для анализа иЗНО.

Учитывая то, что введение ДОГВН в АО и в Российской Федерации в целом совпало по времени с другими важными улучшениями в онкологической помощи — перевооружением диагностической базы диспансеров, введением в строй новых приборов для лучевой терапии, внедрением более эффективных схем лекарственного лечения новообразований [19, 20], улучшением анестезиологической помощи — важно было определить, в какой степени эти положительные сдвиги в выживаемости связаны собственно с эффектом ДОГВН, как метода скрининга. Поскольку наиболее ожидаемым непосредственным эффектом скрининга является увеличение доли потенциально излечимых клинически не проявляющихся ранних стадий, поправка на этот фактор в регрессионной модели Сох должна приводить к уменьшению отношения рисков смерти между периодами. В нашем исследовании такой эффект отмечен только при раке молочной железы, прямой и ободочной кишки и почки.

В рамках ДОГВН скрининг рака молочной железы и колоректального рака осуществля-

ется с помощью рентгеновской маммографии и иммунохимического исследования кала на скрытую кровь, соответственно [5, 6], методов скрининга, известных своей эффективностью и позволяющих повысить выживаемость и снизить смертность от этих ЗНО [21–23]. Несмотря на неполную эквивалентность методов диагностики на первом (скрининговом) этапе ДОГВН традиционно рекомендуемым мировым сообществом [10], можно считать, что в рамках диспансеризации они работают как скрининг. Требуется осмысления выраженное сближение рисков смерти между анализируемыми периодами при раке почки после поправки на стадию — с 0,75 (0,66–0,87) до 0,91 (0,79–1,04), т. е. снижение риска умереть от этого заболевания после 2012 г. на 64% можно объяснить улучшением распределения по стадии. Ранее мы обнаружили возрастающий тренд доли первой стадии при раке почки: с 2007 по 2019 гг. ее доля возрастала с 15% до 48% [10], что, вероятно, свидетельствует о значительной роли оппортунистического скрининга при этом заболевании. Несмотря на то, что ультразвуковое исследование забрюшинного пространства в рамках ДОГВН было рекомендовано раз в шесть лет в возрасте после 39 лет только с 2013 по 2017 гг. [5, 24], его возвращение в первый этап диспансеризации, вероятно, может привести к увеличению его доступности и дальнейшему улучшению ранней диагностики рака почки. По мнению экспертов, популяционный ультразвуковой скрининг рака почки является перспективным подходом, но его польза еще нуждается в доказательствах [25].

Видно также, что при колоректальном раке и раке молочной железы коррекция на стадию не сделала различия в риске смерти значимыми, что говорит о наличии других причин улучшения выживаемости при этих опухолях. Одной из них является увеличение доступа к эффективному лечению. Наш популяционный анализ выявил существенно более значимое и независимое влияние на прогноз переменной «метод лечения». Поправка на метод лечения привела к уменьшению различий в риске смерти между периодами при восьми из девяти иЗНО, вероятно потому, что в период после введения ДОГВН значительно увеличилась часть больных, получавших специальное лечение. Более того, даже одинаково закодированные методы лечения при ряде иЗНО в более поздний период могли стать более эффективными за счет внедрения в практику, например, более эффективных химиопрепаратов или методов радиотерапии. Необходим отдельный популяционный анализ влияния этих изменений на выживаемость.

Подобный использованному нами дискриминантный подход в популяционном анализе выживаемости при ЗНО был использован и в других исследованиях. Так, van Abbema и соавт. на двух когортах больных раком молочной железы и колоректальным раком I–III стадии показали, что 5-летняя относительная выживаемость после введения новых схем адъювантной химиотерапии возрастала у всех больных колоректальным раком и у больных раком молочной железы только в возрасте до 75 лет [26]. В исследовании Saadatmand и соавт. установлено, что относительная выживаемость больных раком молочной железы в 2006–2012 гг. по сравнению с периодом 1999–2005 гг. существенно возросла при всех стадиях. Опухоли, диагностированные в поздней временной когорте, были меньше размером, реже были поражены лимфатические узлы, и чаще были дифференцированными, по сравнению с более ранней. Но в многомерном анализе Соx как стадия, так и методы лечения оказали влияние на прогноз выживаемости. Авторы делают вывод, что стадия опухоли при первичной диагностике рака молочной железы по-прежнему существенно влияет на общую выживаемость в нынешнюю эпоху эффективной системной терапии. Диагностика рака молочной железы на ранней стадии опухоли остается жизненно важной [27].

Существенным преимуществом нашего анализа является то, что для него была использована вся популяция больных с установленными диагнозами иЗНО за 2006–2019 гг. — почти 35 тыс. записей о больных. Такой подход, благодаря высокой статистической мощности, позволяет увидеть тренды, не всегда выявляемые в исследованиях с меньшим числом наблюдений. Показатели выживаемости в популяционном анализе всегда ниже, чем в клинических исследованиях [12], но он дает возможность оценить общую организацию онкологической помощи, и степень различия этих оценок служит измерением доступности наиболее эффективных методов диагностики и лечения для всего населения.

Ограничением нашего исследования является недоступность в рамках популяционного анализа ряда клинических факторов, таких как молекулярно-биологические варианты опухолей, сведения о состоянии больного, детали лечения и др., способных оказать влияние на прогноз. По этой причине коррекция на все доступные факторы не привела к выравниванию прогноза выживаемости при раке прямой кишки, яичников, предстательной железы, почки. Такой анализ доступен в рамках популяционного исследования высокого разрешения. В настоящее время эпидемиологическое исследование высокого раз-

решения планируется коллективом авторов при раке молочной железы, яичников, шейки матки.

Методом анализа была выбрана опухолеспецифическая выживаемость. Поскольку АОКР располагает своевременно собираемыми данными о дате и причине (коде) смерти онкологического больного, такой подход логичен. Однако, как показывает практика других стран, коды причин смерти могут быть установлены неверно как вследствие ошибок, так и по причине актуальной конъюнктуры. Поэтому предпочтением большинства исследователей является расчет относительной выживаемости, измерения, не требующего данных о причинах смерти [12, 28]. Нами запланировано проведение исследования по сравнению показателей относительной и опухолеспецифической выживаемости в когортах больных иЗНО.

Заключение

В настоящем популяционном исследовании было установлено, что выживаемость больных девятью индексными ЗНО в период после введения ДОГВН значимо возрастала, по сравнению с предыдущим 7-летним периодом. Однако, эти изменения возможно объяснить эффектом диспансеризации, как метода скрининга, только при раке молочной железы и колоректальном раке. Не исключено положительное влияние ДОГВН при раке почки. В большей степени возрастание выживаемости, вероятно, связано с улучшением доступа к специальному лечению и его качества. Для подтверждения полученных результатов требуется проведение популяционного исследования высокого разрешения, включающего детали диагностики и лечения из госпитального регистра, а также сравнение этих результатов с измерениями относительной выживаемости на той же когорте больных.

Вклад авторов:

Валькова Л.Е. — концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала, техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;

Мерабишвили В.М. — научное и техническое редактирование, обработка материала, окончательная правка статьи;

Панкратьева А.Ю. — научное и техническое редактирование, обработка материала;

Агаева А.В. — техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций;

Рыжов А.Ю. — концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка, окончательная правка статьи;

Потехина Е.Ф. — техническое редактирование, сбор и анализ данных;

Щербаков А.М. — научное и техническое редактирование, обработка материала, окончательная правка статьи;

Дяченко А.А. — научное и техническое редактирование, обработка материала;

Ворошилов Ю.А. — научное и техническое редактирование, обработка материала;

Вальков М.Ю. — научное руководство исследованием, концепция и дизайн исследования,

обработка материала, окончательная правка статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполняется в рамках государственного задания МЗ РФ № 056-00121-18-00 на 2018–2020 гг.

Приложение. Независимые предикторы опухолеспецифической выживаемости при иЗНО. Множественная регрессия Cox. Данные АОКР

Топография МКБО-3	Временной период	Пол	Возраст	Место проживания	Морфология	Топография	Стадия	Метод лечения
C18	Нет	Нет	0–49 лет — 1,00.	Нет	В/д и у/д аденокарцинома 1,00	Слепая кишка 1,00.	1 стадия — 1,00.	Хирургический, комбинированный 1,00*
			60–69 лет — 1,41		Н/д аденокарцинома 2,00	Аппендикс 0,47	2 стадия — 2,23	Паллиативная терапия 2,21
			70–79 лет — 1,66			Печеночный изгиб 1,32	3 стадия — 3,39	Нет сведений 3,19
			80+ лет — 2,22			БДУ 1,63	4 стадия — 8,53	
						Неуточненная — 4,02		
C19–20	2006–2012 — 1,00	Мужчины — 1,00	0–49 лет — 1,00	Село 1,00	В/д и у/д аденокарцинома 1,00	Неприменимо	1 стадия — 1,00	Хирургический, комбинированный 1,00*
	2013–2019 — 0,90	Женщины — 0,89	60–69 лет — 1,56	Город 0,88	Прочие и неуточненные 1,67		2 стадия — 2,23	Паллиативная терапия 1,87
			70–79 лет — 1,69		Без верификации 1,29		3 стадия — 3,39	Нет сведений 2,96
			80+ лет — 1,90				4 стадия — 8,53	
							Неуточненная — 4,02	
C34	Нет	Мужчины — 1,00	0–49 лет — 1,00	Нет	Плоскоклеточный — 1,00	Главный бронх 1,00	1 стадия — 1,00	Хирургический, комбинированный 1,00
		Женщины — 0,65	50–59 лет — 1,20		Мелкоклеточный — 1,32	Верхняя доля 0,68	2 стадия — 1,60	Лучевая/химиолучевая терапия 1,76
			60–69 лет — 1,23		Прочие и неуточненные — 1,67	Средняя доля 0,67	3 стадия — 2,28	Паллиативная терапия 3,79
			70–79 лет — 1,21		Без верификации — 1,29	Нижняя доля 0,74	4 стадия — 2,36	Нет сведений 1,90
							Неуточненная — 5,43	
C50	Нет	Неприменимо	0–49 лет — 1,00	Село — 1,00	Протоковый — 1,00	Нет	1 стадия — 1,00	Хирургический, комбинированный 1,00
			60–69 лет — 1,24	Город — 0,87	Прочие и неуточн. — 1,34		2 стадия — 2,56	Комбинированный 0,76
			70–79 лет — 1,46		Без верификации — 1,61		3 стадия — 6,88	Паллиативная терапия 1,79
			80+ лет — 1,46				4 стадия — 15,67	Нет сведений 2,02
							Неуточненная — 4,83	

Топография МКБО-3	Временной период	Пол	Возраст	Место проживания	Морфология	Топография	Стадия	Метод лечения		
C53	Нет	Неприменимо	0–29 лет — 1,00	Село — 1,00	Плоскоклеточный — 1,00	Неприменимо	1 стадия — 1,00	Хирургический/комбинированный 1,00		
			50–59 лет — 0,61	Город — 0,80	Прочие и неуточненные — 1,67		2 стадия — 4,50	Лучевая/химиолучевая терапия 4,05		
			60–69 лет — 0,67				3 стадия — 6,03	Паллиативная терапия 8,49		
			70–79 лет — 0,60				4 стадия — 16,99	Нет сведений 10,03		
							Неуточненная — 1,67			
C54	Нет	Неприменимо	0–49 лет — 1,00	Нет	Эндометриальный — 1,00	Перешеек 1,00	1 стадия — 1,00	Хирургический/комбинированный 1,00		
			50–59 лет — 2,12		Прочие и неуточненные — 1,34	Эндометрий 0,45	2 стадия — 2,09	Лучевая/химиолучевая терапия 1,74		
			60–69 лет — 2,30		Без верификации — 1,61	Дно матки 0,10	3 стадия — 5,51	Паллиативная терапия 2,66		
			70–79 лет — 4,33				4 стадия — 16,0	Нет сведений 3,11		
			80+ лет — 4,92				Неуточненная — 3,94			
C56–57	2006–2012 — 1,00	Неприменимо	0–49 лет — 1,00	Нет	Нет	Нет	1 стадия — 1,00	Хирургический/комбинированный 1,00		
	2013–2019 — 0,82		50–59 лет — 1,59				2 стадия — 2,37	Химиотерапия 2,09		
			60–69 лет — 2,00				3 стадия — 9,41	Нет сведений 6,22		
			70–79 лет — 2,16				4 стадия — 14,78			
			80+ лет — 3,14				Неуточненная — 5,67			
C61	2006–2012 — 1,00	Неприменимо	Нет	Село — 1,00	Аденокарцинома — 1,00	Неприменимо	1 стадия — 1,00	Хирургический 1,00		
	2013–2019 — 0,80						Город — 0,78	Прочие и неуточненные — 3,09	2 стадия — 2,37	Радиотерапия ± гормонотерапия 2,04
								Без верификации — 1,83	3 стадия — 9,41	Гормонотерапия/химиотерапия 3,12
									4 стадия — 14,78	Нет сведений 6,22
									Неуточненная — 5,67	
C64	2006–2012 — 1,00	Мужчины — 1,00	0–49 лет — 1,00	Нет	Светлоклеточный — 1,00	Неприменимо	1 стадия — 1,00	Хирургический 1,00		
	2013–2019 — 0,85	Женщины — 0,70	50–59 лет — 1,40				Прочие и неуточненные — 1,70	2 стадия — 2,40	Лекарственное/паллиативное лечение 2,73	
			60–69 лет — 2,19				Без верификации — 0,71	3 стадия — 2,41	Нет сведений 5,79	
			70–79 лет — 2,23					4 стадия — 11,78		
			80+ лет — 3,54					Неуточненная — 3,54		

Примечание. Приведены только статистически значимые различия. Первыми (курсив) указаны референтные группы (коэффициент регрессии 1,00). Значения регрессионного коэффициента ниже и выше единицы указывают на пропорциональное снижение и повышение риска смерти от ИЗНО соответственно.

* Улучшение выживаемости при использовании комбинированного метода статистически незначимо.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смертность населения по основным классам и отдельным причинам смерти в 2019 году. Федеральная служба государственной статистики. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3). Дата обращения 15.04.2021.
2. WHO Mortality Database. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3). Дата обращения 15.04.2021.
3. Аганбегян А.Г. Онкозаболевания — главная угроза жизни людей в перспективе // ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение // Вестник ВШОУЗ. 2019;5(4):43–54. <https://doi.org/10.24411/2411-8621-2019-14003>
4. Паспорт Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями». [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3). Дата обращения 15.04.2021.
5. Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения. Интернет-ресурс. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 3 декабря 2012 г. № 1006н. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3). Дата обращения 15.04.2021.
6. Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 марта 2019 г. № 124н. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3). Дата обращения 15.04.2021.
7. Хасанов Р.Ш., Хайруллин И.И., Мазитов Б.К. и др. Онкологический компонент диспансеризации определенных групп взрослого населения в Республике Татарстан. Результаты и перспективы // Поволжский онкологический вестник. 2017;4 (31):4–9.
8. Аксенова И.А., Доможирова А.С., Новикова Т.С., Зайкова М.А. Диспансеризация определенных групп взрослого населения, ее значение в выявлении злокачественных новообразований, пути развития на региональном уровне (на примере Челябинской области) // Исследования и практика в медицине. 2018;5(S2):130–131.
9. Loud JT, Murphy J. Cancer Screening and Early Detection in the 21st Century // *Semin Oncol Nurs*. 2017;33(2):121–128. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2017.02.002>. Epub 2017 Mar 23. PMID: 28343835;PMCID: PMC5467686.
10. Валькова Л.Е., Левит М.Л., Мерабишвили В.М. и др. Первичная эпидемиологическая оценка эффективности Всеобщей диспансеризации в роли скрининга онкологических заболеваний по данным Архангельского областного канцер-регистра // Исследования и практика в медицине. 2019;6(4):187–199. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-4-20>
11. Валькова Л.Е., Левит М.Л., Мерабишвили В.М. и др. Динамика смертности от злокачественных новообразований, регистрируемых в ходе диспансеризации отдельных групп взрослого населения: популяционное исследование по данным Архангельского областного канцер-регистра // *Research in Practical Medicine Journal*. 2020;7(4):175–182. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-14>
12. Ellis L, Woods LM, Estève J et al. Cancer incidence, survival and mortality: Explaining the concepts // *Int. J. Cancer*. 2014;135:1774–1782. <https://doi.org/10.1002/ijc.28990>
13. Allemani C, Matsuda T, Carlo VD et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries // *The Lancet*. 2018;391(10125):1023–1075. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3)
14. Minicozzi P, Innos K, Sánchez et al. Quality analysis of population-based information on cancer stage at diagnosis across Europe, with presentation of stage-specific cancer survival estimates: A EURO-CARE-5 study // *European Journal of Cancer*. 2017;84:335–353. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.07.015>
15. Arnold M, Rutherford MJ, Bardot A et al. Progress in cancer survival, mortality, and incidence in seven high-income countries 1995–2014 (ICBP SURVMARK-2): a population-based study // *Lancet Oncol*. 2019;20(11):1493–1505. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30456-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30456-5). Epub 2019 Sep 11. PMID: 31521509; PMCID: PMC6838671.
16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020 // *CA A Cancer J Clin*. 2010;70:7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
17. Cancer survival statistics for all cancers combined. Internet resource. Available at <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/survival/all-cancers-combined>. Accessed 15.04.2021.
18. Cox David R. Regression Models and Life-Tables // *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*. 1972;34(2):187–220. JSTOR 2985181
19. Рак победим! Официальный портал Минздрава России об онкологических заболеваниях. Интернет-ресурс. Доступно по ссылке <https://onco-life.ru/>. Дата обращения 15.04.2021.
20. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. илл. 239 с. ISBN 978-5-85502-255-1
21. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer // *N Engl J Med*. 2005;353(17):1784–92.
22. Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer // *JAMA*. 2005;293(10):1245–56.
23. Shaukat A, Kahi CJ, Burke CA et al. Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021 // *The American Journal of Gastroenterology*: 2021;116 (Issue 3):458–479. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001122>
24. Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 3 февраля 2015 г. № 36ан. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2015-2-4-20>. Дата обращения 15.04.2021.
25. Rossi SH, Klatter T, Usher-Smith J, Stewart GD. Epidemiology and screening for renal cancer // *World J Urol*. 2018;36(9):1341–1353. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2286-7>
26. Saadatmand S, Bretveld R, Siesling S, Tilanus-Linthorst MM. Influence of tumour stage at breast cancer detection on survival in modern times: population based study in 173,797 patients // *BMJ*. 2015;351:h4901. <https://doi.org/10.1136/bmj.h4901>. PMID: 26442924; PMCID: PMC4595560.
27. van Abbema D, Vissers P, de Vos-Geelen J et al. Trends in overall survival and treatment patterns in two large

population-based cohorts of patients with breast and colorectal cancer // *Cancers*. 2019;11(9):1239. [https://doi: 10.3390/cancers11091239](https://doi.org/10.3390/cancers11091239)

28. Мерабишвили В.М., Барчук А.С., Барчук А.А. и др. Динамика наблюдаемой и относительной выживаемости больных раком легкого (популяционное исследование) // *Профилактическая и клиническая медицина*. 2015;55(2):72–82.

Поступила в редакцию 03.05.2021 г.

*L.E. Valkova¹, V.M. Merabishvili³, A.Yu. Pankratyeva²,
A.V. Agaeva², A.Yu. Ryzhov⁴, E.F. Potekhina²,
A.M. Shcherbakov³, A.A. Dyachenko¹, Yu.A. Voroshilov¹,
M.Yu. Valkov^{1, 2}*

Survival of cancer patients screened at the first stage of Dispanserization of certain groups of the adult population: a population-based epidemiological analysis

- ¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Northern State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Arkhangelsk
² State Budgetary Healthcare Institution «Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary», Arkhangelsk
³ Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov» Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg
⁴ National Cancer Institute, 03022, Ukraine, Kiev

Objective: to evaluate trends of survival in nine index malignant neoplasms (iMNs), which are screened at the first stage

of the Dispanserization of certain groups of the adult population (DCGAP), on data of the Arkhangelsk regional cancer registry over a period 2006–2019.

Materials and methods. We compared two seven-year periods 2006–2012 and 2013–2019, before and after the introduction of the DCGAP. The 1- and 5-year cancer-specific survival (CSS) rate was calculated using the life table and Kaplan–Meier methods with an assessment of the differences by log-rank. Cox regression analysis with sequential input was used to identify possible causes of differences in survival between periods and independent prognostic factors.

Results. 37197 cases were selected for analysis. 5-year CSS estimates in 2013–2019 compared with the previous seven-year period significantly increased for all nine iMNs, by from 2.5% [2006–2012, 12.5% (95% confidence interval (CI) 11.4–13.6%) vs 2013–2019, 15.0 (95% CI 13.7–16.5%)] in lung cancer up to 12.6% [2006–2012, 31.0% (95% CI 28.6–33.4%) vs 2013–2019, 43.6 (95% CI 40.8–46.2%)]. Correction for the stage (possible effect of screening) in the Cox model has led to a decrease in the hazard ratio (HR) of death from cancer of the colon, rectum, breast, kidney by 38–64%, no change for other iMNs; while for cervical cancer, it has increased. Adjustment for the variable «treatment method» led to a 34–100% decrease in the HR in the Cox model for all iMNs, except for prostate cancer.

Conclusion. The increase in survival estimates for nine iMNs in 2013–2019 can be explained to a large extent by improved access to cancer-directed treatment and its quality; the contribution of DCGAP is possible in renal, breast and colorectal cancer.

Key words: malignant neoplasms, screening, dispensarization of certain groups of the adult population, survival

А. Клинические исследования

© Коллектив авторов, 2021
УДК 616.441-006.6
DOI 10.37469/0507-3758-2021-67-4-511-517

Вопросы онкологии, 2021. Том 67, № 4

*С.В. Сергийко¹, С.А. Лукьянов¹, С.Е. Титов^{2, 3, 4}, Ю.А. Веряскина^{2, 3}, А.Ф. Романчишен⁶,
А.В. Гостимский⁵, Е.Л. Казачков¹, И.А. Пастернак¹*

Прогностические возможности молекулярно-генетического тестирования для оценки риска рецидива папиллярного рака щитовидной железы у детей

¹ ФГБОУ ВО ЮУГМУ «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск

² ИМКБ СО РАН «Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск

³ ФГБОУ ВПО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»

⁴ Акционерное общество «Вектор-Бест», г. Новосибирск

⁵ ФГБОУ ВО СПГПМУ «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

⁶ ФГБОУ ВО СПбГУ «Санкт-Петербургский государственный университет»

Оценка агрессивности и риска смерти при папиллярном раке щитовидной железы у детей в настоящее время основаны на клинических критериях. Для обеспечения более точной стратификации рисков постоянно ведется поиск новых критериев и различных молекулярно-генетических маркеров. В статье была изучена зависимость клинико-патологических проявлений папиллярного рака щитовидной железы у детей от уровня экспрессии различных микроРНК и наличия мутации BRAF. Выявлено, что мутация BRAF присутствовала в 20,4% случаев, при этом зависимости клинического поведения рака от BRAF мутации не установлено. Из 14 исследованных микроРНК статистические различия были получены для онкогенных miR-146b, -221, -31 и онкосупрессорной miR-144, которые коррелировали с такими признаками, как экстрагиреоидный рост опухоли, многофокусность и метастазирование в лимфатические узлы шеи.

Ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы, мутация BRAF, стратификация риска рецидива, микроРНК

Введение

Папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) у детей является наиболее распространенным злокачественным новообразованием эндокринных желез, частота которого составляет 8,7 на 100 000 человек [1]. ПРЩЖ у детей обладает более агрессивным чем у взрослых клиническим течением и на момент установления диагноза, около 42% пациентов имеют опухоль,

ограниченную щитовидной железой, в 46% выявляются регионарные и 8% отдаленные метастазы [2]. При этом ПРЩЖ в детском возрасте имеет более благоприятный прогноз и низкий уровень летальности по сравнению со взрослыми [3–5]. Лечение детей с ПРЩЖ в подавляющем большинстве случаев предусматривает выполнение максимально радикальных хирургических операций в объеме тиреоидэктомии с селективной центральной лимфаденэктомией. В ряде случаев хирургическое лечение дополняется терапией радиоактивным йодом (РЙТ). Такой подход, по существующему мнению, обеспечивает высокий процент излечения, дает возможность подтвердить отсутствие заболевания неопределяемым уровнем тиреоглобулина в сыворотке крови и отсутствием очагов гиперфиксации радиофармпрепарата при послеоперационной сцинтиграфии [6]. Другие исследования, основанные на изучении отдаленных, в течение нескольких десятилетий, результатов радикального комбинированного лечения ПРЩЖ у детей показывают рост смертности от других причин. Эти смерти преимущественно были связаны со вторичными злокачественными новообразованиями, развившимися у детей, получивших РЙТ [7, 8]. Так, по данным Brown и соавт. [9], из 9901 ребенка, получившего РЙТ, нетиреоидные злокачественные новообразования в последующие 10 лет наблюдения развились у 448 детей, что в 8 раз выше, по сравнению с общей популяцией. Кроме того, агрессивная хирургическая тактика при ПРЩЖ приводит к ухудшению качества жизни, пожизненной заместительной гормонотерапии и другим отдаленным последствиям. Понимание этой проблемы привело к разработке Американской тиреоидологической ассоциацией

(АТА) руководства для лечения детей с дифференцированными формами рака щитовидной железы [10]. Коллектив авторов пришел к выводу, что лечение ПРЦЖ, которое может быть рекомендовано взрослому пациенту, не всегда целесообразно в детском возрасте. Основное внимание было уделено разработке стратегии стратификации риска и выделению групп с низким и высоким риском рецидива опухоли. Такой подход позволяет избегать агрессивной тактики лечения ПРЦЖ у детей с низким риском, и в то же время более радикально лечить пациентов с высоким риском [11]. При этом объективная оценка критериев для выделения групп риска (наличие экстра-тиреоидной инвазии, регионарных и отдаленных метастазов, многофокусный рост), к сожалению, становится возможной лишь во время операции и после гистологического исследования, что исключает возможность персонализированного подхода к хирургическому этапу лечению детей ПРЦЖ.

Для решения этой проблемы у взрослых, в настоящее время активно ведется поиск новых генетических маркеров, позволяющих оценить степень агрессивности опухоли. В качестве подобного маркера было предложено исследовать мутационный статус BRAFV660E [6]. Однако обзор крупнейших метаанализов последних лет и собственные исследования указывают на отсутствие связи мутации BRAF с агрессивностью ПРЦЖ у взрослых пациентов [12, 13, 14].

В последние годы активно обсуждается роль микроРНК в онкогенезе различных опухолей. Они играют важную роль в развитии, дифференцировке, апоптозе и пролиферации клеток [15]. Уровень экспрессии онкогенных и онкосупрессорных микроРНК в опухолевом узле можно определять уже на дооперационном этапе — по окрашенным цитологическим стеклам пунктатов щитовидной железы [16]. В зарубежных и наших исследованиях установлено, что некоторые микроРНК были сверхэкспрессированы или подавлены при ПРЦЖ и оказались связаны с различными клинико-анатомическими характеристиками опухоли, а также коррелировали с риском развития рецидива у взрослых [16, 17]. Эти диагностические подходы еще мало изучены у детей.

Цель работы — изучить диагностические возможности посттранскрипционных микроРНК и мутационного статуса BRAFV660E для определения потенциальной агрессивности ПРЦЖ у детей.

Материалы и методы

В исследование был включен операционный материал, полученный от 54 детей (7-17 лет) с ПРЦЖ, оперированных в 2000-2019 гг. в Центре хирургической эндокринологии ГБ №1 (Челябинск) и в Центре хирургии и онкологии органов эндокринной системы ГБ №26 (Санкт-Петербург).

Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава от 18.04.2019 г., протокол № 3.

При анализе первичной медицинской документации проводилась стратификация риска и выделение групп сравнения в соответствии с рекомендациями (АТА, 2015) [10]. Диагностика ПРЦЖ осуществлялась в патологоанатомических отделениях соответствующих учреждений на серийных тканевых срезах послеоперационных препаратов окрашенных гематоксилином и эозином. Группу сравнения составили 142 взрослых пациента с ПРЦЖ.

Молекулярно-генетические исследования опухолевой ткани из послеоперационных парафиновых блоков выполнены в лаборатории ПЦР АО «Вектор-Бест» (Россия) включали определение статуса мутации BRAF V660E и уровней экспрессии 14 микроРНК методом ПЦР в реальном времени (миР-144, миР-145, миР-146b, миР-155, миР-183, миР-199b, миР-221, миР-31, миР-375, миР-451a, миР-551b, миР-7, миР-21, миР-125b). Для каждой микроРНК отдельно проводили реакцию обратной транскрипции с последующей ПЦР в реальном времени. Нормировку содержания микроРНК проводили на геометрическое среднее содержание трех референсных микроРНК (миР-197, миР-23a, миР-29b) с помощью метода 2-ΔCq. Использовалась концентрация праймеров 0,5 мкМ, концентрация флуоресцентно-меченого зонда — 0,25 мкМ. Условия термоциклирования были следующими: предварительный прогрев при 95 °С — 2 мин, 70 циклов: денатурация при 94 °С — 10 с, отжиг и элонгация: 60 °С — 15 с. Повышение экспрессии микроРНК представлено в виде относительных значений (указывает на кратность повышения), снижение в виде -1/с (указывает на кратность снижения). Выявление мутации BRAF проводилось методом аллель-специфической ПЦР на термоциклере CFX96 (Bio-Rad Laboratories, США). Чувствительность обнаружения мутант-аллеля определяли с помощью контрольных образцов с известными концентрациями, соответствующими мутантному аллелю и аллелю дикого типа. Селективность составляла 0,5% от мутантного аллеля.

Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS Statistics 23 (IBM, США) с расчетом медианы (Me) и межквартильного размаха (Q25; Q75). Сравнение между группами проводилось с использованием критерия Манна-Уитни. Оценку специфичности и чувствительности экспрессии микроРНК в качестве маркеров риска рецидива ПРЦЖ проводили с построением ROC-кривых и оценкой показателей шкалы Area Under Curve (AUC) — площади под кривой. Отношение шансов (ОШ) определяли методом одномерного анализа, а также рассчитывали 95% доверительные интервалы.

Результаты

Все гистологические образцы, включенные в исследование, были идентифицированы в соответствии с Международной гистологической классификацией опухолей: 3 (5,5%) случая — фолликулярный вариант ПРЦЖ, 5 (9,3%) случаев папиллярной микрокарциномы, 5 (9,3%) — солидно-трабекулярный вариант, 2 (3,7%) — морулоподобный вариант, 2 (3,7%) пациента — вариант из высоких клеток, остальные 37 (68,5%) случаев — классический вариант ПРЦЖ. Сопоставление морфологических подтипов с клинико-анатомическими характеристиками ПРЦЖ не проводилось в свя-

зи с малой выборкой. Среди 54 детей было 39 (72,2%) девочки и 15 (27,8%) мальчиков (2,6:1). Медиана возраста на момент установления диагноза составила 15 [13, 25–16] лет (самому младшему пациенту было 7, старшему 17 лет). У большинства 44 (81,5%) детей выполнена тиреоидэктомия, у 19 (35,2%) из них она сочеталась с селективной лимфаденэктомией шеи (СЛАЭ) 6–7 уровня, у 11 (20,4%) — с боковой (СЛАЭ 2 — 5 уровень). У 10 (18,5%) пациентов выполнена гемитиреоидэктомия. В 5 (9,3%) случаях имел место многофокусный характер роста опухоли. У 20 (37%) больных отмечалась экстра tireоидная инвазия опухоли. При стадировании в соответствии с АТА (2015), 18 (33,3%) пациентов составили группу низкого риска, 26 (48,2%) — группу промежуточного риска, 10 (18,5%) — группу высокого риска. Доля детей с промежуточным и высоким риском рецидива ПРЦЖ составила 36 (67%) случаев.

Исследование мутации *BRAF V660E* показало ее наличие лишь у 11 (20,4%) детей. (табл. 1).

Статистически значимых различий по клинико-анатомическим характеристикам опухоли и риску рецидива ПРЦЖ у детей с мутацией *BRAF* и без неё не установлено.

Из исследованных 14 микроРНК различия в уровнях экспрессии были обнаружены для 3-х онкогенных миР-146b, -221, -31 и онкосупрессорной миР-144 (рис. 1).

Экспрессия миР-146b была достоверно выше у детей с наличием метастазов в лимфоузлах шеи (МЛУ) (Ме у детей с МЛУ 6,5[2,6; 9,8], Ме без МЛУ 2,0[–5,6; 6,0], $p=0,02$). Повышенный уровень экспрессии онкогенной миР-221 также был обнаружен в опухолях с регионарными метастазами (Ме с МЛУ –2,6[–3,4; 1,2], Ме без МЛУ –6,6[–15; 2,3], $p=0,009$). Кроме того, ее экспрессия возрастала в опухолях с экстра tireоидной инвазией (Ме с инвазией –2,9[–3,9; –1,2], Ме без инвазии –6,8[–17; –2,3], $p=0,03$) и группе с высоким риском рецидива (Ме с высоким риском –1,1[–3,1; 1,8], Ме с низким риском –8,8[–13,4; –4,2], $p=0,02$). Аналогичное увеличение экспрессии другой онкогенной миР-31 отмечено у детей группы высокого риска в отличие от группы низкого риска рецидива ПРЦЖ (Ме с высоким риском 1,0[–2,6; 1,8], Ме с низким риском –3,2[–12; –2], $p=0,01$). Показатель экспрессии онкосупрессорной миР-144 коррелировал с характером роста ПРЦЖ, максимальным её уровень был в одиночных опухолях (Ме в одиночных опухолях –306 [–524; –90], Ме в многофокусных –956 [–1552; –387], $p=0,02$). Таким образом, наиболее перспективными диагностическими маркерами для стратификации групп риска среди микроРНК стали миР-31 и миР-221. Для данных микроРНК был проведен ROC-анализ и рассчитаны площади под ROC-кривыми и отношения шансов между группами низкого и высокого риска (рис. 2).

Таблица 1. Клинико-анатомические характеристики ПРЦЖ у детей и их связь с мутацией *BRAF*

Показатель	Всего	Мутация <i>BRAF</i>		Отношение шансов (95% ДИ)	p
		есть	нет		
Пол					
девочки	39	6 (15,4%)	33 (84,6%)	1	0,15
мальчики	15	5 (33,3%)	10 (66,7%)	2,7 (0,7–11)	
Многофокусность					
одиночная	49	11 (22,5%)	38 (77,5%)	1	0,43
многофокусная	5	0 (0%)	5 (100%)	3,3 (0,2–64)	
Экстратиреоидная инвазия					
нет	34	6 (17,6%)	28 (82,4%)	1	0,36
есть	20	5 (25%)	15 (75%)	1,5 (0,4–5,9)	
Метастазы в лимфоузлы шеи					
нет	35	8 (22,9%)	27 (77,1%)	1	0,51
есть	19	3 (15,8%)	16 (84,2%)	1,6 (0,4–6,8)	
Риск рецидива					
низкий	18	5 (27,8%)	13 (72,2%)	Низкий/промежуточный 1,28 (0,3–5)	0,72
промежуточный	26	6 (23,1%)	20 (76,9%)	Промежуточный/высокий 6,6 (0,3–129)	0,201
высокий	10	0 (0%)	10 (100%)	Низкий/высокий 8,5 (0,4–172)	0,16

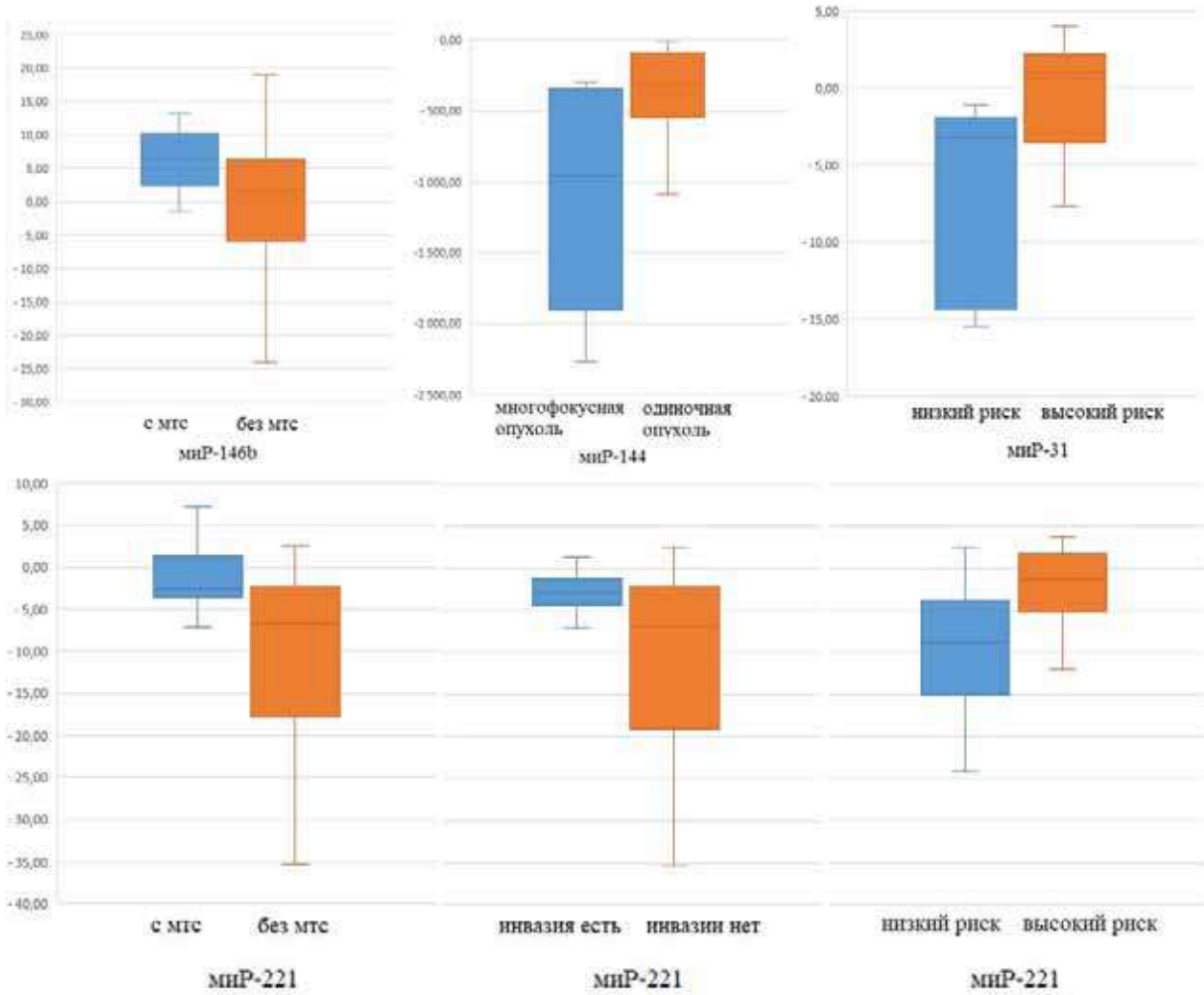


Рис. 1. Уровни экспрессии микроРНК в сравниваемых группах

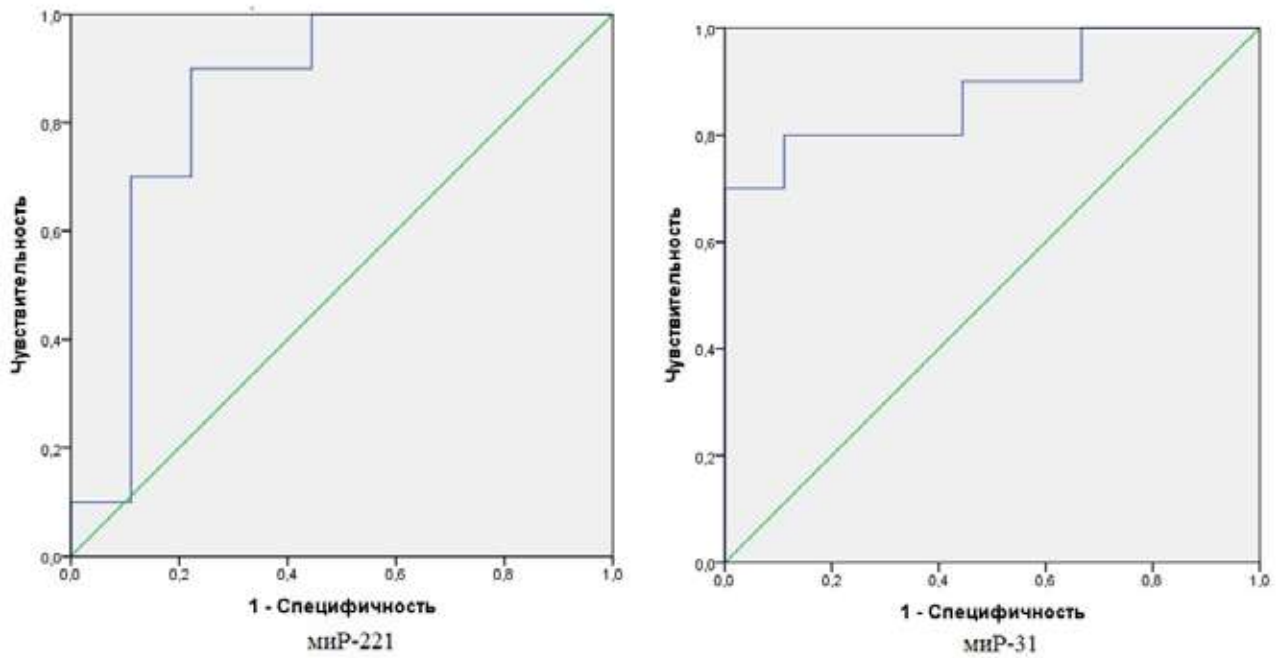


Рис. 2. ROC-анализ miR-221 и miR-31

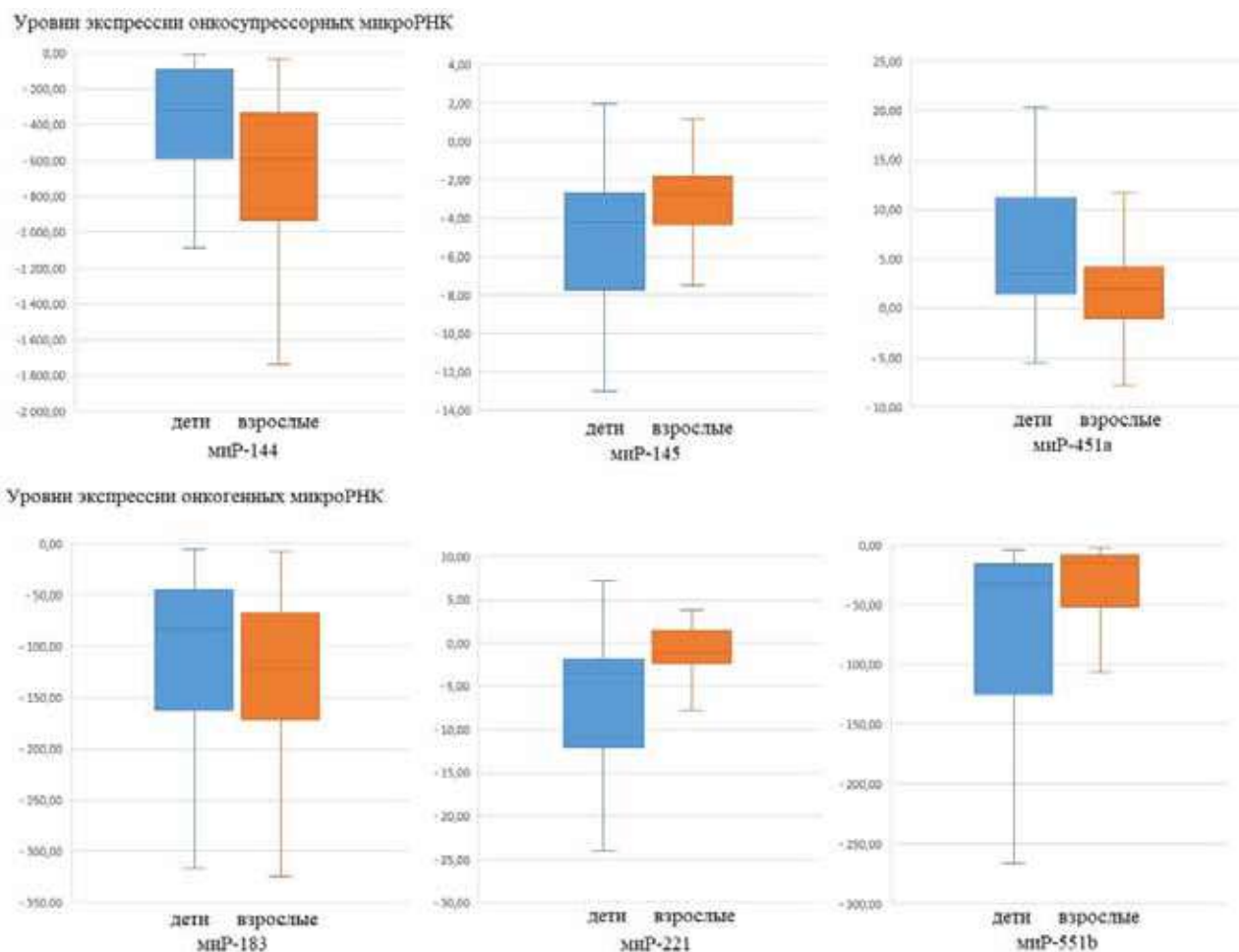


Рис. 3. Уровни экспрессии микроРНК у детей и взрослых, больных ПРЦЖ

В ходе ROC — анализа и построения характеристических кривых для miR-221 площадь под кривой (AUC) составила 0,78. Наибольшая чувствительность и специфичность, исходя из данных кривых, соответствовала значению её экспрессии — 3,6 (чувствительность — 90%, специфичность — 78%). Для miR-31 AUC составила 0,88, при значении её экспрессии более -1,8, чувствительность и специфичность составили 80% и 89% соответственно.

Проведено сравнение уровней экспрессии микроРНК у детей с контрольной группой взрослых больных ПРЦЖ (рис. 3.).

Экспрессия онкосупрессорной miR-145 оказалась статистически выше у взрослых, чем у детей, больных ПРЦЖ (Me у детей -4,2[-7,6; -2,7], Me у взрослых -2,7[-4,3; -1,8], $p=0,0002$). Другие онкосупрессорные микроРНК, напротив, были повышены у детей (miR-144 Me у детей -321[-583; -99], Me у взрослых -590[-932; -336], $p=0,00001$; miR-451a Me у детей 3,5[1,4; 10,9], Me у взрослых -1,9[-1; 4,1], $p=0,0005$).

Также разнонаправлены были и уровни экспрессии онкогенных микроРНК: miR-183 оказалась выше у детей, чем у взрослых (Me у детей

-83[-158; -45], Me у взрослых -121[-170; -67], $p=0,008$), в то время, как miR-221 (Me у детей -3,5[-11,4; -1,9], Me у взрослых -1 [-2,3; 1,5], $p=0,000001$) и miR-551b (Me у детей -32[-119; -17], Me у взрослых -14[-51; -9], $p=0,002$) были выше у взрослых.

Обсуждение

В публикациях последних лет оценка влияния мутационного статуса гена *BRAF* на клиническое поведение ПРЦЖ у детей неоднозначна и противоречива. Так, в исследовании F. Galuppi и соавт. (2019) [18], частота этой мутации в детской популяции достигает 16% случаев, но её связи с риском рецидива ПРЦЖ авторы не обнаружили. Что согласуется с результатами нашего исследования в котором мутация *BRAF* обнаружена у 20,4% детей с ПРЦЖ. При этом, ни у одного из 10 детей с высоким риском рецидива ПРЦЖ, мутации *BRAF* не обнаружено.

Неудачи с использованием мутации *BRAF* в качестве маркера агрессивных форм ПРЦЖ заставили ученых искать новые генетические маркеры. Уже выявлено большое количество

микроРНК как с онкогенной, так и с онкосупрессорной функцией [16, 19, 20], которые коррелируют с такими признаками агрессивности опухоли, как экстратиреоидный рост, метастазирование в лимфатические узлы, отдаленные метастазы и рецидивы заболевания. Предварительные результаты, полученные авторами, указывают на большой потенциал отдельных микроРНК в прогнозе риска рецидива ПРЦЖ. При этом исследований, оценивающих роль микроРНК в онкогенезе ПРЦЖ у детей крайне мало. В одном из них Т. Franco и соавт. выявили сильную зависимость повышенной экспрессии 5 микроРНК с экстратиреоидным ростом опухоли и регионарным метастазированием [21].

В нашем исследовании мы продемонстрировали, что экспрессия двух микроРНК (миР-31 и -221) была ассоциирована с высоким риском рецидива ПРЦЖ у детей, а миР-144 и миР-146b — с многофокусным ростом и наличием регионарных метастазов соответственно.

ПРЦЖ у детей характеризуется более агрессивным биологическим поведением по сравнению с карциномами взрослых: экстратиреоидным распространением, мультицентричным ростом опухоли, наличием метастазов в лимфоузлах шеи [4,5]. Поэтому, логично было предположить, что уровни экспрессии онкогенных микроРНК у них должны быть выше, а онкосупрессорных ниже, чем у взрослых. Мы получили противоположные результаты. Содержание двух онкогенных микроРНК миР-221 и миР-551b в гистологических препаратах наоборот, оказалось выше у взрослых, а онкосупрессорных миР-144 и миР-451a было выше у детей. Чтобы ответить на эту загадку необходимо получить экспериментальное подтверждение участия этих микроРНК в онкогенезе рака щитовидной железы как у детей, так и у взрослых. Мы можем лишь предположить, что в детском возрасте, есть некие защитные механизмы, способные подавлять онкогенные и активировать онкосупрессорные функции организма.

Заключение

Таким образом, результаты настоящего исследования подтверждают данные, ранее полученные у взрослых, свидетельствующие о том, что мутация BRAF не может быть использована в качестве маркера агрессивности ПРЦЖ и подтверждают необходимость дальнейшего поиска таких прогностических маркеров. Полученные нами данные указывают на то, что такими маркерами могут стать некоторые посттранскрипционные микроРНК обладающие онкогенными или онкосупрессорными функциями. Есть все основания полагать, что в будущем молекулярно-генетическое тестирование не только после-

операционного гистологического, но и дооперационного цитологического материала узловых образований щитовидной железы, позволит прогнозировать «клиническое поведение» опухоли и персонализировать лечебную тактику у детей с ПРЦЖ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Diesen DL, Skinner MA. Pediatric thyroid cancer: Seminars in pediatric surgery // Elsevier. 2012;44-50.
2. Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA et al. Pediatric thyroid carcinoma: Incidence and outcomes in 1753 patients // J Surg Res. 2009;156:167-72.
3. Parisi MT, Eslamy H, Mankoff D. Management of Differentiated Thyroid Cancer in Children: Focus on the American Thyroid Association Pediatric Guidelines // Semin Nucl Med. 2016;46(2):147-64.
4. Chan CM, Young J, Prager J et al. Pediatric Thyroid Cancer // Adv Pediatr. 2017;64(1):171-90.
5. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D. Differentiated thyroid cancer in children and adults: same or distinct disease? // Hormones (Athens). 2007;6(3):200-9.
6. Клинические рекомендации. Рак щитовидной железы. Год утверждения 2020. Возрастная категория: Дети. ID: KP74/1 <https://doi.org/10.18004/2642-4281.2020.74.1>
7. Hay ID, Gonzalez-Losada T, Reinalda MS et al. Long-term outcome in 215 children and adolescents with papillary thyroid cancer treated during 1940 through 2008 // World J. Surg. 2010;34:1192-1202.
8. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients // Br J Cancer. 2003;89:1638-1644.
9. Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ et al. The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer // J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:504-515.
10. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ et al: Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association guidelines task force on pediatric thyroid cancer // Thyroid. 2015;25:716-759.
11. Tracy ET, Roman SA. Current management of pediatric thyroid disease and differentiated thyroid cancer // Current opinion in oncology. 2016;28:37-42.
12. Лукьянов С.А., Сергийко С.В., Титов С.Е. и др. Влияние мутации BRAF на клинико-патологические проявления папиллярного рака щитовидной железы // Таврический Медико-биологический вестник. 2020;23(2):85-92.
13. Yan C, Huang M, Li X, Wang T, Ling R. Relationship between BRAF V600E and clinical features in papillary thyroid carcinoma // Endocr Connect. 2019;8(7):988-996. <https://doi.org/10.1530/EC-19-0246>
14. Ma H, Wang R, Fang J et al. A meta-analysis evaluating the relationship between B-type Raf kinase mutation and

- cervical lymphatic metastasis in papillary thyroid cancer // *Medicine* (Baltimore). 2020;99(5):e18917. [https://doi: 10.1097/MD.00000000000018917](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018917)
15. Mansoori B, Mohammadi A, Shirjang S, Baradaran B. Micro-RNAs: The new potential biomarkers in cancer diagnosis, prognosis and cancer therapy // *Cell Mol Biol (Noisy-legrand)*. 2015;61:1–10.
 16. Лукьянов С.А., Сергийко С.В., Титов С.Е. и др. Стратификация риска рецидива папиллярного рака щитовидной железы на основании результатов молекулярно-генетических исследований // *Опухоли головы и шеи* 2020;10(1):93–100.
 17. Acibucu F, Dökmetaş HS, Tutar Y et al. Correlations between the expression levels of micro-RNA146b, 221, 222 and p27Kip1 protein mRNA and the clinicopathologic parameters in papillary thyroid cancers // *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2014;122:137–143. [https://doi: 10.1055/s-0034-1367025](https://doi.org/10.1055/s-0034-1367025).
 18. Galuppini F, Vianello F, Censi S et al. Differentiated Thyroid Carcinoma in Pediatric Age: Genetic and Clinical Scenario // *Front. Endocrinol*. 2019;10:552. [https://doi: 10.3389/fendo.2019.00552](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00552)
 19. He H et al. The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma // *Proc Natl Acad Sci*. 2005;102(52):19075–19,080. [https://doi: 10.1073/pnas.0509603102](https://doi.org/10.1073/pnas.0509603102)
 20. Pallante P, Visone R, Ferracin M et al. MicroRNA deregulation in human thyroid papillary carcinomas // *Endocr Rel at Cancer*. 2006;13:497–508. [https://doi: 10.1677/erc.1.01209](https://doi.org/10.1677/erc.1.01209)
 21. Franco AT, Labourier E, Ablordeppey KK et al. miRNA expression can classify pediatric thyroid lesions and increases the diagnostic yield of mutation testing // *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Jun;67(6):e28276. [https://doi: 10.1002/pbc.28276](https://doi.org/10.1002/pbc.28276). Epub 2020 Mar 20. PMID: 32196952

S.V. Sergiyko¹, S.A. Lukyanov¹, S.E. Titov^{2, 3, 4}, Yu.A. Veryaskin^{2, 3}, A.F. Romanchishen⁶, A.V. Gostimskiy⁵, E.L. Kazachkov¹, I.A. Pasternak¹

Prognostic possibilities of molecular genetic testing for assessing the risk of recurrence of papillary thyroid cancer in children

¹ South Ural state medical University, Chelyabinsk, Russia

² Institute of molecular and cell biology of the Siberian branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

³ Novosibirsk State University, Russia

⁴ JSC "Vector-best", Novosibirsk, Russia

⁵ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

⁶ Saint Petersburg State University", Russia

The assessment of aggressiveness and risk of death in papillary thyroid cancer in children is currently based on clinical criteria. To ensure a more accurate risk stratification, new criteria and various molecular genetic markers are constantly being sought. The article studied the dependence of the clinical and pathological manifestations of papillary thyroid cancer in children on the level of expression of various microRNAs and the presence of the BRAF mutation. It was found that the BRAF mutation was present in 20.4% of cases, while the dependence of the clinical behavior of cancer on the BRAF mutation was not established. Of the 14 microRNAs studied, statistical differences were obtained for oncogenic miR-146b, -221, -31, and oncosuppressive miR-144, which correlated with signs such as extrathyroid tumor growth, multi-focus, and metastasis to the neck lymph nodes.

Key words: papillary thyroid cancer, BRAF mutation, relapse risk stratification, microRNA

Поступила в редакцию 13.03.2021 г.

*О.С. Ходорович, В.А. Солодкий, А.А. Калинина-Масри, К.Д. Саркисян,
Т.В. Шерстнева, В.О. Клешнева, Л.Б. Канахина*

Рак молочной железы у пациенток после аугментации имплантами

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва

Актуальность. В настоящее время нет определенного ответа на вопрос о причине возникновения рака молочной железы, так как это системное и многофакторное заболевание. Учитывая, тот факт, что количество эстетических операций на молочных железах с использованием эндопротезов с каждым годом только увеличивается, выявление новых случаев злокачественных заболеваний не снижается. Некоторые исследователи начинают высказываться о возможной связи аугментационной маммопластики в анамнезе с последующим возникновением злокачественного заболевания молочных желез по причине неполноценного клиничко-инструментального обследования и игнорирования некоторых его составляющих (например, маммографический этап).

Введение. С учетом проведенного анализа литературы и представленных клинических примеров разобраны возможные причины связи аугментационной маммопластики в анамнезе с последующим выявлением злокачественного новообразования.

Материалы и методы. Нами был проведен анализ отечественной и зарубежной литературы и описаны два клинических примера проведенного обследования и лечения. В статье подробно описаны схемы выполненного лекарственного лечения и результаты морфологического исследования операционного материала. Также представлены виды и результаты хирургического лечения с фотографиями.

Результаты. Учитывая сложность диагностического этапа у пациенток с наличием эндопротеза молочных желез, достаточно подробно представленный семейный анамнез, проведенные цитогенетические исследования, следует говорить о вероятной гиподиагностике в процессе профилактических осмотров.

Выводы. Многофакторность и системность такого заболевания, как рак молочной железы, говорит о том, что у пациенток с ранее проведенной эстетической операцией следует более подробно и тщательно собирать анамнез, обязательно выполнять весь комплекс

клиничко-инструментального обследования, включая маммографическое, магнитно-резонансное и ультразвуковое исследования. Это повысит эффективность диагностики и выработки тактики ведения этих больных.

Ключевые слова: рак молочной железы, аугментационная маммопластика, эндопротез, МРТ молочных желез

Введение

В 2019 г. в Российской Федерации ежегодно регистрируется 640 391 случаев первично выявленных злокачественных новообразований. При этом прирост данного показателя по сравнению с 2018 г. составил 2,5%. Основной объем контингента больных формировался из пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы (18,3%). Особое внимание уделяется росту заболевания с 341,5 в 2009 г. до 489,6 в 2019 г. на 100 000 населения [1].

Так же следует отметить рост пластических операций, в частности, аугментации молочных желез с помощью имплантов. По данным Американской ассоциации пластических хирургов (ASPS) в 2019 г. выполнено более 19 000 эстетических операций на молочных железах с применением имплантов [2]. К сожалению, мы не можем представить статистику о количестве проведенных эстетических операций за прошедшие года на территории Российской Федерации, так как она не составляется.

Высокие показатели заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) и популярность маммопластики с использованием имплантов поставили новую задачу в массовом скрининге злокачественных заболеваний молочной железы среди женского населения страны [3].

Обследование женщин после аугментационной маммопластики с применением имплантов имеет свои трудности. Многие авторы отмечают, что наличие силиконового имплантата ухудшает визуализацию молочных желез традиционными методами лучевой диагностики и уменьшает возможность инструментальной диагностики РМЖ. Это приводит к выявлению заболевания на более поздних стадиях и, соот-

ветственно, к снижению выживаемости в этой группе больных.

Возникают существенные трудности в скрининге и диагностике РМЖ, в связи с тем, что основной объем молочной железы после эндопротезирования на маммограммах перекрывает интенсивная тень от имплантата. Следовательно, РМЖ у этой группы пациенток, чаще выявляется на более поздних стадиях, как правило, уже с клиническими проявлениями. Это, в свою очередь, ухудшает прогноз по лечению и выживаемости этой группы женщин [4].

Специалистами из Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова был предложен алгоритм обследования молочных желез после аугментации при подозрении на РМЖ (рис. 1).

При сравнении эффективности диагностики РМЖ у женщин после эндопротезирования силиконовыми имплантатами с помощью рентгеновской маммографии (РМГ), ультразвукового исследования (УЗИ) и магнито-резонансной томографии (МРТ), наиболее высокая точность отмечалась у МРТ: чувствительность и специфичности МРТ составили 85,7 и 98,25, а точность — 98,1%. При этом чувствительность и специфичность РМГ составили 28,6 и 66,1%,

а точность — 65,7%. Чувствительность, специфичность и точность УЗИ составили 71,4, 85,7 и 85,6% соответственно.

Следует отметить работу Н. Cho и соавт., которые сравнили влияние субпекторального и субгландулярного положения импланта на диагностику и лечение РМЖ [5]. В ретроспективном исследовании приняли участие 260 женщин с (n=89) и без (n=171) предшествующей аугментации, которым был поставлен диагноз РМЖ с 1997 по 2014 г. Стадия РМЖ не различалась в двух сравниваемых группах. Субгландулярно имплант был установлен у 27 пациенток, субпекторально — у 63, у 5 пациенток расположение импланта было неизвестно. Средний интервал между аугментацией и установкой диагноза составил 14,9 лет. По результатам исследования было выяснено, что при субгландулярном положении импланта опухоль чаще обнаруживалась при самостоятельном обследовании, реже при РМГ (p=0,03). Опухоль у данных пациенток была представлена чаще инвазивной карциномой (p=0,01). При лечении пациенток с предшествующей аугментацией, авторы рекомендуют выполнять двухэтапную реконструкцию молочной железы с использованием тканевого экспандера на первом этапе с последующим его замещением на постоянный протез [5].

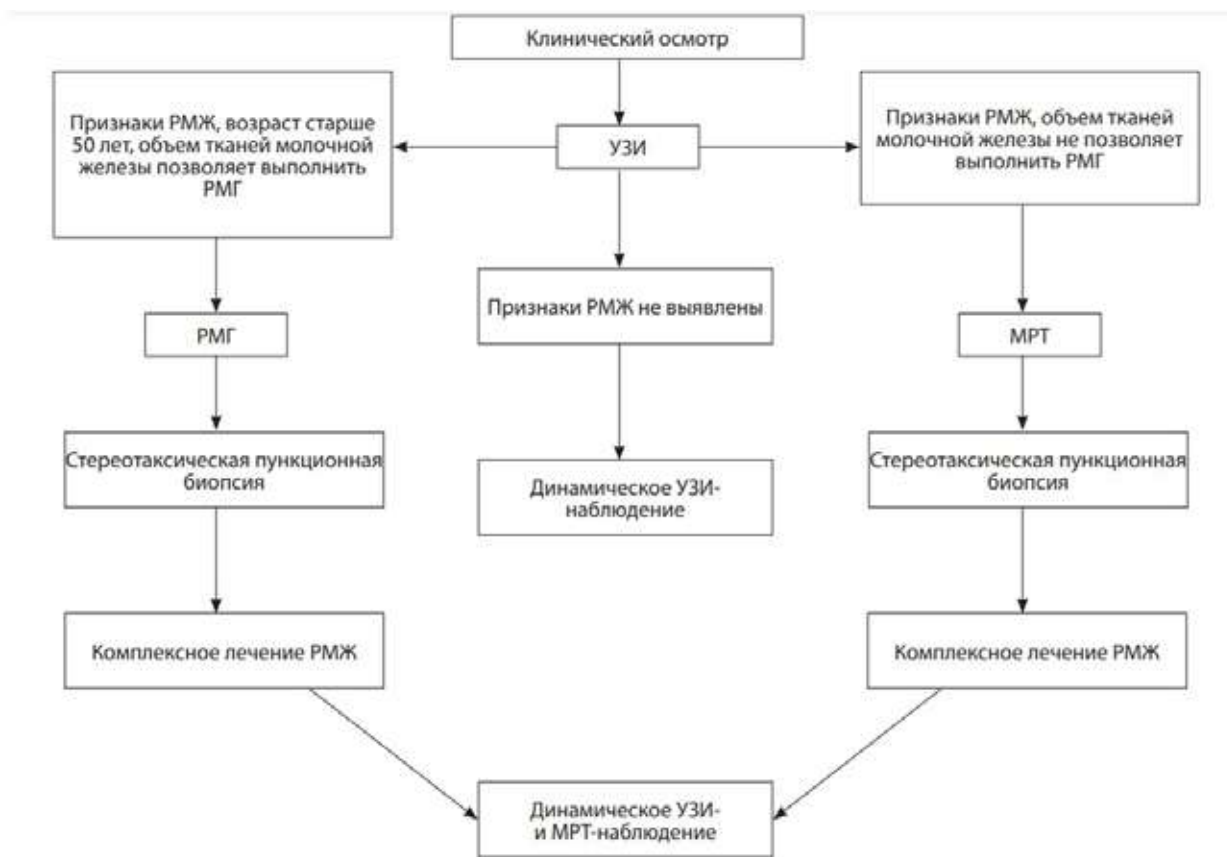


Рис. 1. Алгоритм комплексного клиничко-лучевого обследования молочных желез после эндопротезирования силиконовыми гелевыми имплантатами при подозрении на РМЖ

В отечественной литературе мы обнаружили единичные публикации на эту тему. Группа авторов в МНИОИ им.П.А. Герцена анализировала результаты лечения 10 пациенток с диагнозом РМЖ на фоне аугментации. Авторы рассмотрели вариант хирургического лечения, при котором объем удаляемых тканей включал всю паренхиму железы, кожный лоскут в проекции опухоли и капсулу имплантата. Представлены виды одномоментной и двухэтапной реконструкции. Возраст пациенток при диагностировании РМЖ варьировал от 30 до 67 лет, средний возраст — 45 лет. Преимущественно представлены ранние стадии рака: 0 стадия — 2, I стадия — 3, IIa — 3, IIb — 2 пациентки. Размер первичной опухоли у 8 пациенток варьировал от 1,5 до 2,5 см, у 1 — 5,5 см, у 1 — 0,8 см, в среднем, 2,1 см. В 7 случаях выполнена подкожная мастэктомия с эндопротезированием. В 3 случаях оставшихся покровных тканей не хватило для формирования кармана. Соответственно, при этом реконструировали молочную железу в два этапа — выполняли кожесохранную мастэктомию с установкой тканевого экспандера с последующей заменой на постоянный эндопротез. В решении вопроса об объеме регионарной лимфаденэктомии применяли стандартный подход, учитывающий гистологические и иммуногистохимические характеристики опухоли, а также, возраст пациентки. Симметризирующая аугментация выполнена в одном случае. В послеоперационном периоде у 1 пациентки имелся краевой некроз кожи, который был иссечен во время перевязки и не вызвал дополнительных осложнений. У остальных больных послеоперационный период протекал без осложнений. Эстетический эффект во всех случаях оценивался как удовлетворительный [6].

В Российский научный центр рентгенодиагностики за период с ноября 2018 г. по сентябрь 2020 г. обратилось 9 пациенток для обследования и хирургического лечения по поводу рака молочной железы, у которых в анамнезе присутствовала эстетическая операция на молочных железах с использованием имплантов. Средний возраст пациенток составил 40,7 лет. По стадиям заболевания пациентки распределились следующим образом: 0 ст. (CIS) выявлена у 1 пациентки, I ст. выявлена у 3 пациенток, IIa ст. без метастазов в регионарных лимфоузлах — у 1 пациентки, IIa ст. с метастатически измененными лимфоузлами — у 3 пациенток. По результатам планового морфологического исследования у 7 пациенток выявлен инфильтративный протоковый рак, у 2 пациенток — инфильтративный дольковый рак, и у 1 пациентки — неинвазивная форма рака (carcinoma in situ). По данным иммуногистохимического исследования у 2 пациенток был выявлен Her2/neu — позитивный

тип, у 2 пациенток — люминальный тип A, у 1 пациентки — тройной негативный тип, у 3 пациенток люминальный тип B и у пациентки с CIS были выявлены рецепторы к гормонам эстрогена и прогестерона.

Почти у всех пациенток имелось слабое развитие и атрофия паренхимы, которая, фактически, представляла собой полоску ткани между имплантатом и кожей толщиной до 1,5 см, распластанную над имплантатом. В большинстве случаев опухолевый узел располагался близко к коже молочной железы и капсуле эндопротеза, что требовало иссечение проекционного кожного лоскута и части капсулы. Следовательно, объем удаляемых тканей включал часть кожи, расположенной в проекции опухоли, всю паренхиму молочной железы и часть капсулы имплантата. Удаляли и сам имплант, который заменяли на новый, большего размера, или тканевой экспандер, подобранный в соответствии со сложившейся анатомической ситуацией после удаления необходимого количества тканей.

Всем пациенткам был выработан комплексный план лечения и проведены реконструктивно-пластические операции с применением эндопротезов (имплант/экспандер) на хирургическом этапе. Радиальная подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией была выполнена 4 пациенткам, а подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом и биопсией сигнального лимфоузла была выполнена 3 пациенткам. В 2-х случаях потребовалась симметризирующая операция на контрлатеральной молочной железе. Все пациентки удовлетворены результатами проведенного лечения и, учитывая молодой возраст и заинтересованность в сохранении образа молочной железы, эстетическими результатами.

Далее описаны два клинических случая пациенток с диагнозом РМЖ, их лечебно-диагностическая тактика ведения с результатами хирургического лечения.

Клинический случай № 1.

Пациентка Г., 34 лет, с диагнозом рак левой молочной железы IIa ст., cT1N1M0 (ypT0N0M0), Тройной негативный тип. В апреле 2019 г. в частной клинике, по месту жительства, пациентке была выполнена секторальная резекция левой молочной железы по поводу доброкачественного новообразования, по данным планового морфологического исследования установлен диагноз инвазивного рака молочной железы. Пациентка обратилась в ФГБУ РНЦРР Минздрава РФ. По данным комплексного обследования в левой аксиллярной области определялся лимфоузел с утолщенным корковым слоем, при пункции которого были выявлены опухолевые клетки. По данным маммографии в молочных железах уз-

ловые образования не обнаружены (рис. 2, 3). Пациентка получила 6 курсов ПХТ по схеме Паклитаксел 175 мг/м²+Карбоплатин АУС-6. На фоне лекарственной терапии отмечена положительная динамика в виде исчезновения клинических признаков метастатического поражения подмышечного лимфоузла. По результатам маммографии узловых образований не выявлено. При УЗИ обеих молочных желез — картина диффузной фиброзной мастопатии с послеоперационными рубцовыми изменениями с обеих сторон. Из анамнеза известно, в 2012 г. пациентке была выполнена эстетическая операция в объеме аугментации обеих молочных желез (рис. 4) Также важно отметить, что у пациентки был отягощенный семейный анамнез по заболеваемости злокачественными новообразованиями молочных желез у кровных родственников по женской линии. Пациентке было выполнено цитогенетическое исследование, выявлена мутация в кодирующей части генов: BRCA1 — делеция со сдвигом рамки считывания с.4165_4166delAG (HGVSс). В ноябре 2019 г. было выполнено хирургическое лечение в объеме радикальной подкожной мастэктомии слева с одномоментной реконструкцией эндопротезом с заменой импланта и профилактическая подкожная мастэктомия справа с одномоментной реконструкцией эндопротезом с заменой импланта. По результатам планового морфологического исследования в ткани молочной железы, в области удаленного сектора, выявлен фиброз. В 1 из 15 лимфатических узлов выявлен фиброз с признаками лечебного патоморфоза 4 степени. Далее, в послеоперационном периоде, пациентке согласно рекомендациям химиотерапевта и радиотерапевта была проведена монокимиотерапия препаратом «Капецитабином» 2000 мг/м² в течение 6 мес. В настоящий момент пациентка после проведенного лечения чувствует себя удовлетворительно и довольна полученным эстетическим результатом (рис. 5).

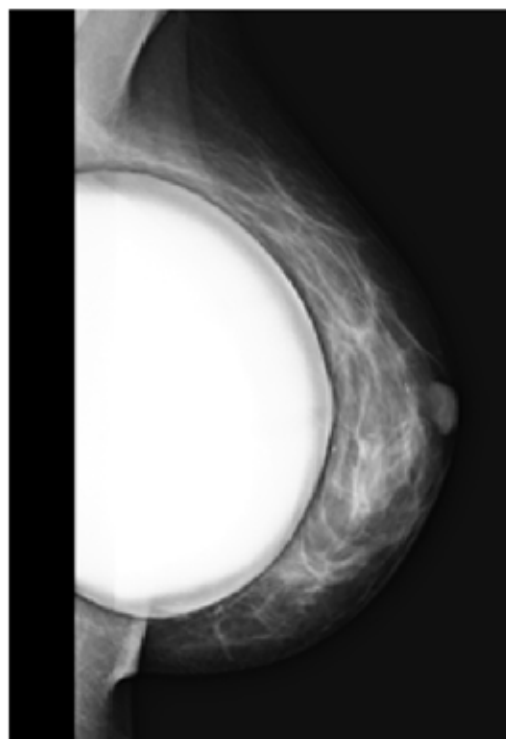


Рис. 2

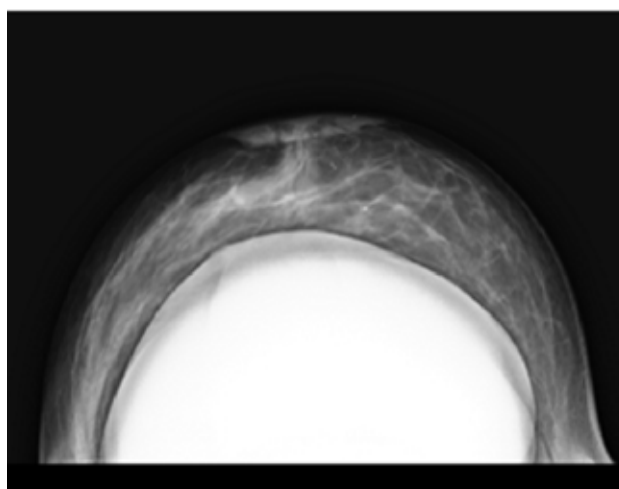


Рис. 3



Рис. 4



Рис. 5

Клинический случай №2.

Пациентка В., 43 лет, с диагнозом рак левой молочной железы ПА ст., сT2N0M0 (pT2N0M0G3), Her2/neu-позитивный тип. Из анамнеза известно, что узловое образование пациентка заметила самостоятельно на 28 неделе беременности. За медицинской помощью обратилась только после родоразрешения в июле 2019 г. по месту жительства, где, с помощью трепан-биопсии, был верифицирован рак левой молочной железы. По результатам гистологического исследования был определен инфильтративный протоковый рак молочной железы, 2 степени злокачественности. При ИГХ-исследовании в клетках рака не обнаружена экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона, обнаружена экспрессия Her2/neu-3+, индекс пролиферативной активности Ki-67 составил 40%. По результатам маммографии слева, на границе наружных квадрантов, неотчетливо определялось мягкотканное образование размерами 4,0×2,7 см (рис. 6, 7). Из анамнеза известно, что в возрасте 35 лет пациентка перенесла эстетическую операцию в объеме аугментационной маммопластики. На маммограммах визуализируются импланты, которые установлены под мышцу, слева на границе наружных квадрантов, неотчетливо определяется мягкотканый компонент размерами 4,0×2,7 см, капсула имплантов не нарушена и не изменена; аксиллярные лимфатические узлы до 2,0 см с обеих сторон. При УЗИ обеих молочных желез капсула имплантов не нарушена и не изменена до 0,1 см в диаметре, слева на границе наружных квадрантов — гипозоногенное дольчатое образование размерами 2,7×1,6 см с неровными контурами, с выраженным центральным и периферическим кровотоком. Для уточнения диагноза была выполнена трепан-биопсия узлового образования, по результатам которой был установлен окончательный диагноз рака молочной железы. Далее пациентка обратилась для определения тактики лечения в ФГБУ «РНЦРР» Минздрава РФ. В сентябре 2019 г. на первом этапе пациентке выполнено хирургическое лечение в объеме **радикальной** подкожной мастэктомии слева с одномоментной заменой эндопротеза на новый (рис. 8). По данным планового морфологического исследования удаленного препарата в ткани железы выявлен опухолевый узел размерами 2,5×1,5×2,5 см. Микроскопически определен инфильтративный протоковый рак молочной железы, 3 степени злокачественности. В крае резекции в подсосковой зоне опухолевые клетки не обнаружены. В 10 подмышечных лимфоузлах опухолевые клетки не обнаружены. Далее пациентке было рекомендовано проведение лекарственного лечения в объеме 4-х курсов полихимиотерапии по схеме Доксорубин 60 мг/м²+Циклофосфан

600 мг/м² в 1 день 21-дневного цикла и 4-х курсов препаратом Паклитаксел 175 мг/м² с присоединением таргетной терапии Трастузумабом 1 раз в 3 нед в течение 1 года. Спустя 2 года после проведенного лечения пациентка чувствует себя удовлетворительно и довольна полученным эстетическим результатом (рис. 9).



Рис. 6

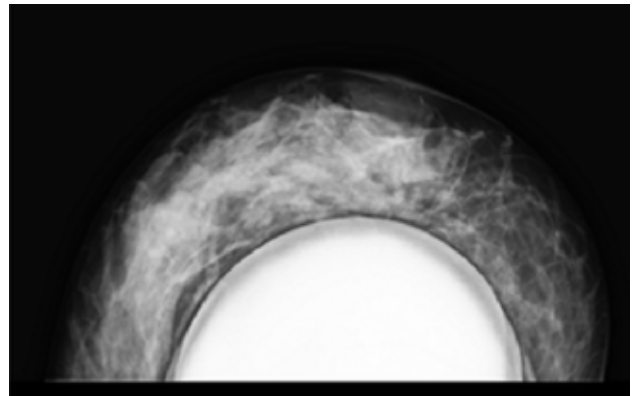


Рис. 7



Рис. 8



Рис. 9

Учитывая все вышесказанное, нужно отметить, что рак молочной железы является системным и многофакторным заболеванием. Начиная с диагностического этапа подход к пациентке должен быть индивидуален, особенно при наличии в анамнезе аугментационной маммопластики с использованием эндопротезов. Нужно принимать во внимание не только факт предшествующей эстетической операции, но и дополнительные возможные особенности пациентки и ее анамнеза (наличие отягощенного семейного анамнеза по злокачественным новообразованиям, наличие цитогенетической мутации (особенно при молодом возрасте пациентки), состояние беременности или недавнее родоразрешение. Зачастую вероятная причина возникновения злокачественного заболевания молочных желез после эндопротезирования является гиподиагностика при возникших технических трудностях при проведении маммографического и ультразвукового исследования. По данным изученной литературы в диагностический комплекс у таких пациенток необходимо включать магнитно-резонансную томографию молочных желез, чувствительность и специфичность которой составили 85,7 и 98,2%, а диагностическая точность — 98,1%. При выборе вида хирургического лечения, с учетом возраста и фенотипа женщины, а также особенностей качества и количества покровных тканей молочной железы после аугментации с целью соблюдения всех онкологических постулатов, предпочтение должно отдаваться не органосохраняющим операциям. При выполнении подкожной мастэктомии с одномоментной реконструкцией силиконовым эндопротезом/тканевым экспандером необходимо интраоперационное выполнение срочного гистологического исследования края резекции

в подсосковой зоне для исключения возможного распространения заболевания по млечным протокам ткани железы. Соблюдение всех приведенных выше условий улучшает результаты как эстетических, так и онкологических показателей спустя годы.

Вклад авторов:

Солодкий В.А., Ходорович О.С. — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;

Саркисян К.Д., Шерстнева Т.В., Клешинова В.О. — получение данных для анализа, анализ полученных данных на диагностическом этапе;

Калинина-Масри А.А. — написание текста рукописи;

Канахина Л.Б. — обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Соблюдение прав пациентов

Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020.
2. Plastic Surgery Statistics Report // American Society of plastic Surgeons. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000000000>
3. Skinner KA, Silberman H, Dougherty W et al. Breast cancer after augmentation mammoplasty // Ann. surg. oncol. 2001;8:138.
4. Шумакова Т.А, Савелло В.Е. Комплексная лучевая диагностика рака молочной железы у женщин после увеличивающей маммопластики силиконовыми гелевыми имплантатами // Медицинская визуализация. 2014;(2):33–47.
5. Cho EH, Shamma RL, Phillips BT et al. Breast Cancer after Augmentation: oncologic and Reconstructive Considerations among Women Undergoing Mastectomy // Plast. Reconstr. surg. 2017;139(6):1240–1249.
6. Зикирходжаев А.Д., Сарибекян Э.К., Аблицова Н.В. и др. Рак молочной железы после аугментационной маммопластики. Хирургическая тактика. // Вопросы Онкологии. 2018;64(6):768–773. ISSN: 0507-3758.

Поступила в редакцию 18.01.2021 г.

*O.S. Khodorovich, V.A. Solodkiy, A.A. Kalinina-Masri,
K.D. Sarkisyan, T.V. Sherstneva, V.O. Kleshneva,
L.B. Kanakhina*

Breast cancer in patients after augmentation with implants

FSBI «Russian Scientific Center of Roentgenoradiology»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
(RSCRR), Moscow

Relevance. Currently, there is no definite answer to the question of the cause of breast cancer, since it is a systemic and multifactorial disease. Given that the number of aesthetic operations on the mammary glands using endoprosthesis only increases every year, new cases of detection of malignant diseases do not decrease. Some researchers are beginning to speak out about the possible connection of augmentation mammoplasty in the anamnesis with the subsequent occurrence of breast cancer due to inadequate clinical and instrumental examination and ignoring some of its components (for example, the mammographic examination).

Introduction. Taking into account the analysis of the literature and the presented clinical examples, the possible reasons for the connection of augmentation mammoplasty in the anamnesis with the subsequent detection of a malignant neoplasm are analyzed.

Materials and methods. We analyzed domestic and foreign literature and described two clinical examples with authentic documentation based on the results of the examination and treatment. The article describes in detail the schemes of drug treatment and descriptions of the results of morphological examination of the surgical material. The types and results of surgical treatment with reliable photos are also presented.

Results. Given the complexity of the diagnostic stage in patients with breast endoprosthesis in the described clinical examples, family history collected in sufficient detail, cytogenetic studies conducted, we should talk about the likely underdiagnosis during preventive examinations.

Conclusion. The multifactorial and systematic nature of such a disease as breast cancer suggests that perhaps an intensive increase in the detectability of the above-mentioned against the background of previously performed aesthetic surgery would be the simplest solution to the problem. In this category of patients, anamnesis should be collected in more detail and carefully, and the entire complex of clinical and instrumental examinations, including mammography, magnetic resonance and ultrasound examinations, should be performed in order to fully diagnose and develop further patient management tactics.

Key words: breast cancer, augmentation mammoplasty, endoprosthesis, breast MRI

Ю.А. Барсуков¹, С.И. Ткачев¹, З.З. Мамедли¹, В.А. Алиев¹, О.А. Власов²,
Н.Д. Олтаржевская³, М.А. Коровина³

Радиомодификаторы в комбинированном лечении больных раком прямой кишки

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

² ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва

³ ООО «Колетекс», Москва

Цель исследования. Оценить эффективность комбинированного метода лечения больных раком прямой кишки с использованием нескольких вариантов полирадиомодификации (КЛ+ПРМ).

Материалы и методы. Для повышения эффективности «короткого» курса неоадьювантной лучевой терапии (ЛТ) 5×5 Гр СОД 25 Гр использована концепция полирадиомодификации, предложенная С.П. Ярмоненко (1982). Использованы три радиомодификатора: локальная внутриволостная СВЧ-гипертермия (СВЧгт), метронидазол (МЗ) в составе полимерной композиции для внутриволостного введения и химиопрепарат «Капецитабин» (Кап). Созданы четыре варианта ПРМ, подразделяемые на двухкомпонентные и трехкомпонентные. Двухкомпонентные варианты применялись при невозможности СВЧгт в случае стеноза или локализации рака в верхнеампулярном отделе прямой кишки. Первоначально капецитабин использовался в суточной дозе 1,5 г/м² в 1–5 дни в сочетании с двукратным введением метронидазола («Кап5+МЗ») и операцией через 3 нед после ЛТ, а в дальнейшем доза капецитабина была увеличена до 2,0 г/м² в 1–14 дни («Кап14+МЗ») с операцией через 4–6 нед после ЛТ. При трехкомпонентных вариантах ПРМ дополнительно применялись 3 сеанса СВЧгт: «Кап5+МЗ+СВЧгт» и «Кап14+МЗ+СВЧгт». Всего в исследование включен 241 пациент.

Результаты. Общая токсичность при КЛ+ПРМ составила 33,4%, общая частота послеоперационных осложнений — 14,9%. Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) 80,5% достигался за счет выраженного локального контроля: рецидив рака выявлен только у 1 (0,4%) пациента из 241. Это позволило выполнить сфинктеросохраняющие операции (ССО) без ущерба онкологическим результатам у 211 (86,7%) пациентов из 241. Наиболее выраженный лечебный патоморфоз в опухоли достигал-

ся при «Кап14+МЗ» и «Кап14+МЗ+СВЧгт»: патоморфоз III степени достигнут при «Кап14+МЗ» у 9 (30,0%) пациентов из 30, а при «Кап14+МЗ+СВЧгт» — у 13 (25,0%) из 52, полный патоморфологический ответ выявлен при «Кап14+МЗ» у 7 (23,4%) из 30 пациентов, а при «Кап14+МЗ+СВЧгт» — у 9 (17,3%) из 52. При достижении III–IV степени патоморфоза отдаленные метастазы выявлены у 6,3% больных, при II степени и ниже — у 19,7% (p=0,01).

Заключение. При использовании КЛ+ПРМ 5-летняя БРВ увеличена до 80,5%, а частота выполнения ССО — до 86,7%, при низком уровне послеоперационных осложнений (14,9%) и приемлемой токсичности (33,4%).

Ключевые слова: рак прямой кишки, комбинированное лечение, радиомодификаторы, лечебный патоморфоз, отдаленные результаты

Актуальность работы

Согласно рекомендациям NCCN [2], ESMO [3], NICE [4], комбинированное лечение (КЛ) с использованием различных вариантов химиолучевой терапии (ХЛТ) в настоящее время является стандартом в лечении больных раком прямой кишки (РПК), наряду с применением современных линейных ускорителей электронов и использованием методик конформной лучевой терапии (3D-conformal radiotherapy — 3D-CRT) или ее более совершенных вариантов с модуляцией интенсивности пучка облучения (intensive modulated radiation therapy — IMRT). В последние годы с целью повышения эффективности химиолучевого компонента комбинированного лечения активно изучаются возможности применения неоадьювантной химиотерапии (ХТ) в режимах индукции [5–9] и (или) консолидации [10–18] (после завершения облучения). Эффективность таких схем лучевого или химиолучевого лечения в значительной степени определяется радиочувствительностью того новообразования, на который направлена данная схема лечения.

Так, успех лучевой терапии, по экспертному заключению специалистов ВОЗ, примерно на 50% зависит именно от радиочувствительности опухоли, на 25% — от аппаратного оснащения и на 25% — от выбора рационального плана лечения и точности его воспроизведения от сеанса к сеансу облучения [19]. Повысив радиочувствительность опухоли за счет применения физических или химических радиомодификаторов, можно тем самым улучшить эффективность комбинированного метода лечения [20].

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в течение более 30 лет изучалась эффективность применения таких радиомодификаторов как локальная сверхвысокочастотная СВЧ-гипертермия (СВЧгт), электронакцепторное соединение «Метронидазол» (МЗ) и некоторые препараты фторпиримидинового ряда. Полученные первоначально положительные непосредственные результаты комбинированного лечения с применением этих радиомодификаторов (снижение частоты loco-регионарных рецидивов рака, уменьшение размеров опухоли) не отразились на отдалённых результатах лечения [21–23]. Отсутствие прогресса от применяемых радиомодификаторов скорее всего связано с невысоким радиосенсибилизирующим потенциалом используемых радиомодификаторов.

Повысить эффективность лучевой терапии предложил в 1982 г. профессор С.П. Ярмоненко [1], сформулировавший концепцию полирадиомодификации (ПРМ), которая основана на одновременном и последовательном применении нескольких радиомодифицирующих агентов с различными механизмами действия, каждый из которых обладает клинически доказанной радиосенсибилизирующей активностью. В результате одновременного их применения достигалось значительное взаимное усиление (потенцирование) радиобиологических эффектов, приводящих к увеличению гибели опухолевых клеток, в том числе и радиорезистентных.

Цель исследования — оценить эффективность комбинированного метода лечения больных раком прямой кишки при использовании нескольких вариантов полирадиомодификации.

Материалы и методы

С целью повышения эффективности лучевой терапии использована концепция полирадиомодификации, предложенная С.П. Ярмоненко [1]. Однако, в предложенной С.П. Ярмоненко концепции нет конкретных указаний на то, какие радиомодификаторы, в каком количестве и в какой последовательности должны быть использованы, чтобы повысить радиочувствительность новообразования и улучшить результаты лучевой терапии. Поэтому при создании собственной программы полирадиомодификации в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздра-

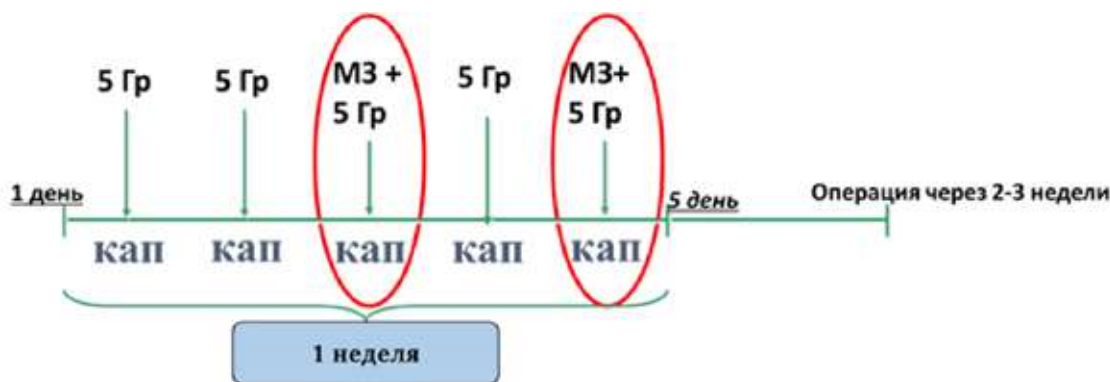
ва России были выбраны три разнонаправленных радиомодификатора, каждый из которых обладал клинически доказанной радиомодифицирующей активностью и ранее уже применялся в сочетании с лучевой терапией при комбинированном лечении больных раком прямой кишки. Использована комбинация таких радиомодификаторов как локальная сверхвысокочастотная гипертермия (СВЧгт), пероральный прием капецитабина (Кап) и метронидазол (МЗ). Из всех этих радиомодификаторов, как показал клинический опыт их применения, наименьшим радиосенсибилизирующим потенциалом обладал метронидазол при любом способе его применения, что связано с быстрой элиминацией данного модификатора из опухоли с током крови и лимфы. Помимо этого, метронидазол обладал выраженной нейротоксичностью, что в дальнейшем послужило причиной отказа от его клинического применения в качестве радиомодификатора в широкой клинической практике.

Оригинальное решение для клинического применения метронидазола было найдено сотрудниками ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России совместно с ООО «Колетекс» (руководитель проф. Н.Д. Олтаржевская) путем создания нового медицинского изделия, представляющего собой гидрогелевую биополимерную композицию с физически иммобилизованной в ней субстанцией метронидазола для внутриректального подведения его к опухоли (Патент РФ, № 2352359, 2007 г.). В данном медицинском изделии использован гидрогель на основе биополимера альгината натрия вязкостью 2,63 Па с добавлением 2% раствора ДМСО и 9% метронидазола, что позволяет обеспечить дозированное поступление и пролонгированное нахождение радиосенсибилизирующей дозы препарата в ткани опухоли. Это было подтверждено фармакинетическим исследованием, проведенным в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. При внутриректальном введении полимерной композиции, содержащей различные дозы метронидазола (6, 8 и 10 г/м²), было показано, что лишь при дозе 10 г/м² через 3 ч достигается необходимая радиосенсибилизирующая концентрация его в опухоли (150–200 мг/м²), сохраняющаяся в течение 8 ч [24].

Для устранения токсических проявлений метронидазола в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России разработана сопроводительная терапия, проводившаяся сразу после внутриректального введения полимерной композиции с метронидазолом, с внутривенным введением не менее 2,0–2,5 л растворов кристаллоидов для элиминации избытка метронидазола из кровяного русла.

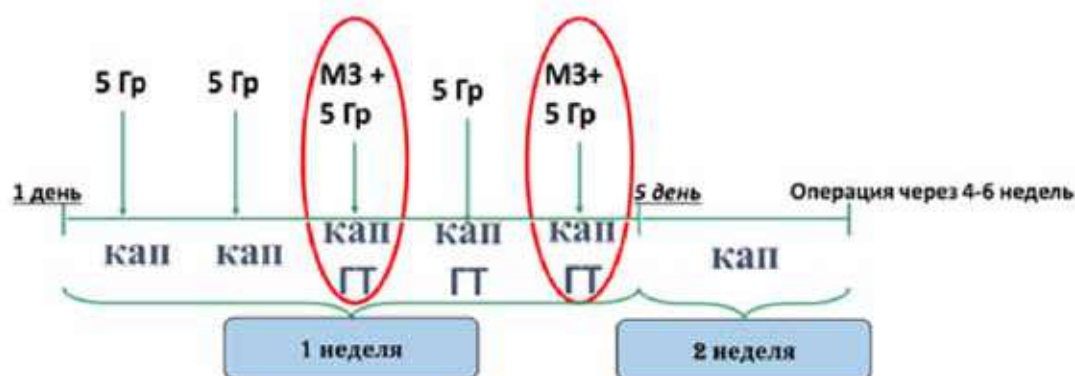
Программа полирадиомодификации применена с «короткими» курсами неоадьювантной лучевой терапии РОД 5 дней в течение 5 дней до СОД 25 Гр. Локальная СВЧгт в схемах комбинированного лечения на фоне «коротких» курсов лучевой терапии проводилась на отечественных аппаратах «Ялик», «Яхта-3», «Яхта-4» в течение 3 дней на протяжении 60 мин ежедневно, начиная с 3-го сеанса облучения, при температуре 45 °С в режиме СВЧ-радиоволн с частотой электромагнитных колебаний 915 и 460 МГц.

Были созданы четыре варианта программы полирадиомодификации, которые в зависимости от количества радиомодификаторов подразделялись на двухкомпонентные и трехкомпонентные. Двухкомпонентные варианты применялись при невозможности осуществить прогревание опухоли при наличии опухолевого стеноза кишки и при опухолях, локализующихся в верхнеампулярном отделе прямой кишки, что связано с ограниченной длиной антенны-излучателя. Последовательность применения радиомодификаторов при двухкомпонентной программе полирадиомодификации представлена на схеме 1.



- 1) Предоперационная ЛТ РОД 5Гр до СОД 25Гр; интервал до операции 2-3 недели.
- 2) Капецитабин (1,5 г/м² 1-5 день);
- 3) ЭАС-Метронидазол (10 г/м²);

Схема 1. Двухкомпонентная программа полирадиомодификации



- 1) Предоперационная ЛТ РОД 5Гр до СОД 25Гр; интервал до операции 4-6 недель.
- 2) Капецитабин (2,0 г/м² 1-14 день);
- 3) ЭАС-Метронидазол (10 г/м²);
- 4) СВЧ-гипертермия 3,4 и 5 день ЛТ

Схема 2. Трёхкомпонентная программа полирадиомодификации

При этом капецитабин (кселода) первоначально был использован в радиосенсибилизирующей дозе 1,5 г/м² в течение пяти дней с двукратным внутриванальным введением метронидазола в дозе 10 г/м² в составе полимерной композиции («Кап5+М3») и оперативное вмешательство выполнялось через 3 нед после завершения ЛТ, а с 2009 г. в данном варианте полирадиомодификации увеличена как разовая доза капецитабина до 2,0 г/м², так и продолжительность его приема — до 2 нед, а также сроки от окончания ЛТ до выполнения операции — до 4-6 нед.

В остальных случаях применялась трехкомпонентная программа полирадиомодификации (схема 2).

Варианты программы полирадиомодификации в схемах комбинированного лечения больных раком прямой кишки созданы в РФ впервые, что подтверждено патентами на изобретение (Патенты РФ № 2477641, 2367489, 2311909, 2234318) и поэтому первоначальная оценка их эффективности проведена в рамках одноцентрового нерандомизированного пилотного исследования II фазы.

Всего в проспективное пилотное нерандомизированное исследование по применению комбинированного лечения больных раком прямой кишки с программой полирадиомодификации (КЛ+ПРМ) включен 241 пациент, у которых использованы различные варианты программы ПРМ. У всех пациентов имелась гистологически верифицированная первично-резектабельная аденокарцинома прямой кишки

различной степени дифференцировки стадии заболевания T2–3N0M0 и T2–3N1–2M0, при отсутствии отдаленных метастазов, поражения мезоректальной фасции (CRM-) и опухолевой инвазии средних и крупных сосудов (EMVI-). Также эти пациенты ранее не получали химиотерапию и лучевую терапию.

Результаты

Оценка токсических проявлений программы полирадиомодификации проведена в соответствии с общепринятыми критериями токсичности Национального Института Рака США (NCI–CTC v 4.0, 2009) [25]. У 80 (33,2%) из 241 пациентов диагностированы различные виды токсических проявлений, причем при двухкомпонентной программе полирадиомодификации они диагностированы у 34 (29,3%) пациентов из 116, а при трехкомпонентной — у 46 (36,8%) из 125, без достоверных различий (p=0,2173). У всех пациентов выполнены оперативные вмешательства в объеме R0 и у 36 (14,9%) из них были выявлены послеоперационные осложнения.

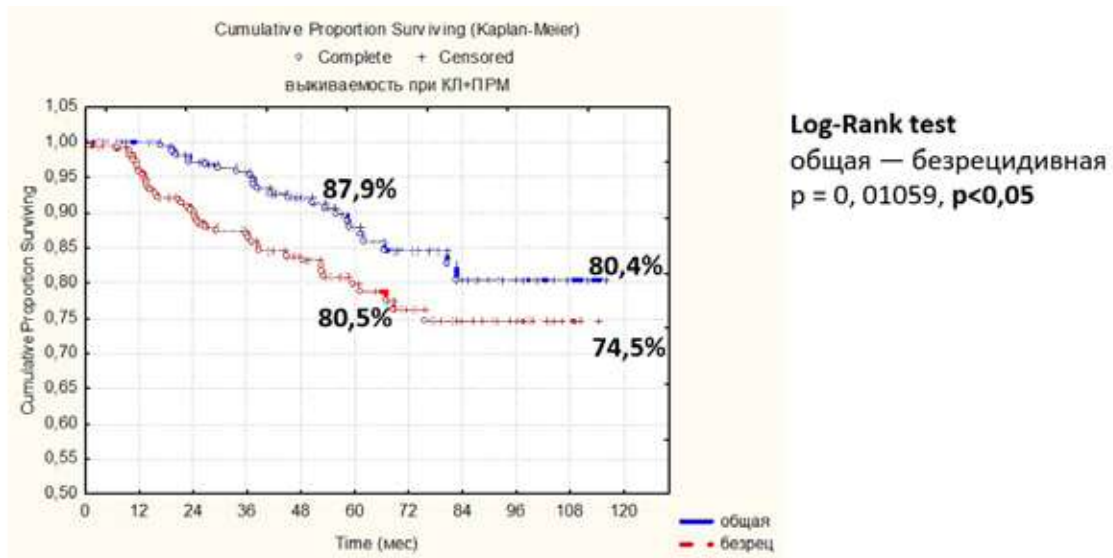


Диаграмма 1. Показатели общей и безрецидивной выживаемости при использовании программы ПРМ в схемах КЛ

При динамическом наблюдении за пациентами, получившими комбинированное лечение с программой полирадиомодификации в период 2004–2013 гг., локорегионарный рецидив рака диагностирован лишь у 1 (0,4%) больного из 241, что позволило получить высокие показатели общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ), данные о которых представлены на диаграмме 1.

За счет выраженного локального контроля заболевания у 211 (87,6%) пациентов из 241 удалось выполнить сфинктеросохраняющие операции (ССО). При этом лишь у 1 (0,5%) из 211 в последующем был диагностирован рецидив рака. Это позволило получить высокие показатели общей (87,8%) и безрецидивной выживаемости (80,9%).

Улучшение результатов лечения при использовании комбинированного лечения с программой полирадиомодификации получено за счет усиления канцерцидного воздействия лучевой терапии на опухоль, что подтверждается показателями лечебного патоморфоза в опухолях, оцененных по шкале Лавниковой Г.А [26] и Dworak O. и соавт. [27].

Наиболее высокие показатели частоты достижения лечебного патоморфоза III степени получены у 9 (30,0%) из 30 пациентов при двухкомпонентной программе полирадиомодификации «Кап14+М3», и трехкомпонентной «Кап14+М3+СВЧгт», при которой III степень лечебного патоморфоза диагностирована у 13 (25%) из 52 пациентов, без достоверных различий между ними ($p=0,6168$). При данных вариантах полирадиомодификации применялся капецитабин в лечебных дозах в течение двух недель, а оперативное вмешательство выполнялось в сроки от 4 до 6 нед после завершения лучевой терапии.

Лечебный патоморфоз IV степени достигнут у 7 (23,4%) из 30 пациентов при двухкомпонентной программе полирадиомодификации «Кап14+М3», а при трехкомпонентной программе «Кап14+М3+СВЧгт» — у 9 (17,3%) из 52 пациентов, без достоверных различий между ними ($p=0,5687$).

Полученные показатели лечебного патоморфоза III и IV степени у пациентов, получивших КЛ с «Кап14+М3» и «Кап14+М3+СВЧ-гт» связаны, вероятнее всего, с увеличением разовой и суммарной дозой капецитабина и удлинением интервала до операции до 4–6 нед.

Важно отметить, что при достижении лечебного патоморфоза IV степени отдаленных метастазов не выявлено ни у одного пациента. Всего при достижении лечебного патоморфоза III–IV степени отдаленные метастазы были выявлены только у 4 (6,3%) из 63 пациентов, что достоверно ($p=0,01$) меньше по сравнению с количеством отдаленных метастазов, выявленных у пациентов со степенью лечебного патоморфоза II и ниже, где метастазы были обнаружены у 35 (19,7%) из 178 пациентов.

Таким образом, созданные варианты комбинированного лечения с использованием программы полирадиомодификации обладают приемлемым профилем токсичности, характеризуются низкой частотой послеоперационных осложнений и обеспечивают выраженный локальный контроль заболевания, позволяя без ущерба для онкологических результатов расширить показания к выполнению сфинктеросохраняющих операций на фоне «короткого» курса лучевой терапии, что дает основание считать данную программу комбинированного лечения перспективным направлением в улучшении результатов лечения больных раком прямой кишки.

Выводы

1. При использовании концепции полирадиомодификации в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России создана оригинальная программа комбинированного лечения с применением в определенной последовательности нескольких разнонаправленных радиомодификаторов: локальной сверхвысокочастотной СВЧ-гипертермии, внутривидеального подведения полимерной композиции с метронидазолом и перорального приема капецитабина.

2. Созданная программа полирадиомодификации обладает приемлемым профилем токсичности: токсические проявления диагностированы у 33,4% пациентов. Различий в частоте токсических проявлений при использовании двухкомпонентных и трехкомпонентных вариантов программы полирадиомодификации не получено.

3. Применение при комбинированном лечении больных раком прямой кишки программы полирадиомодификации в сочетании с «коротким» курсом лучевой терапии при низкой частоте послеоперационных осложнений (14,9%) позволило получить высокие показатели общей и безрецидивной 5-летней выживаемости (87,9 и 80,9% соответственно) за счет достижения выраженного локального контроля заболевания (частота рецидива рака 0,4%).

4. Выраженный локальный контроль заболевания, полученный при комбинированном лечении с использованием программы полирадиомодификации, позволил расширить показания к выполнению сфинктеросохраняющих операций и выполнить их у 211 (86,7%) пациентов из 241. При этом рецидив рака после выполнения сфинктеросохраняющих операций выявлен лишь у 1 (0,5%) из 211 пациентов.

5. Лучевой патоморфоз IV степени достигнут у 7 (23,4%) из 30 пациентов при двухкомпонентной программе полирадиомодификации «Кап14+М3», а при трехкомпонентной «Кап14+М3+СВЧгт» — у 9 (17,3%) из 52 пациентов, без достоверных различий между ними ($p=0,5687$). Такие показатели лечебного патоморфоза при данных вариантах полирадиомодификации связаны, скорее всего, с приёмом лечебной дозы капецитабина в течение 2 нед и удлинением интервала с момента завершения курса лучевой терапии до операции до 4–6 нед.

Вклад авторов

Авторы внесли равнозначный вклад в работу над статьей.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Бюджетное, исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ярмоненко С.П. Полирадиомодификация как новый подход к повышению эффективности лучевой терапии опухолей: Радиомодификаторы в лучевой терапии опухолей. Обнинск, 1982:126–127 [Yarmonenko S.P. Polyradiomodification as a new approach to improving the effectiveness of radiation therapy of tumors: Radiomodifiers in radiation therapy of tumors. Obninsk, 1982:126–127 (In Russ.)].
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // Rectal Cancer. 2015;2.
3. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, C. Ro del, Cervantes A, Arnold D, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Annals of Oncology. 2017;28 (Suppl. 4):iv22–iv40. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx224>
4. NICE clinical guideline 131 2011. guidance.nice.org.uk/cg131
5. Chau I, Brown G, Cunningham D et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous che-moradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer // J Clin Oncol. 2006;24:668–74.
6. Fernandez-Martos C, Pericay C, Aparicio J et al. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study // J Clin Oncol. 2010;28:859–65.
7. Maréchal R, Vos B, Polus M et al. Short course chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in locally advanced rectal cancer: a randomized multicentric phase II study // Ann Oncol. 2012;23:1525–30.
8. Okuyama T, Sameshima S, Takeshita E et al. Therapeutic effects of oxaliplatin-based neoadjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: a single-center, retrospective cohort study // World J Surg Oncol. 2018;16(1):105.
9. Perez K, Pricolo V, Vrees M et al. A phase II study of complete neoadjuvant therapy in rectal cancer (CONTRE): The Brown University Oncology Group // J Clin Oncol. 2013;31:335.
10. Aghili M, Sotoudeh S, Ghalehtaki R et al. Preoperative short course radiotherapy with concurrent and consolidation chemotherapies followed by delayed surgery in locally advanced rectal cancer: preliminary results // Radiat Oncol. J. 2018;36(1):17–24.
11. Gao Y, Zhang X, An X et al. Oxaliplatin and capecitabine concomitant with neoadjuvant radiotherapy and extended to the resting period in high risk locally advanced rectal cancer // Strahlenther Onkol. 2014;190:158–64.
12. Gao YH, Lin JZ, An X et al. Neoadjuvant Sandwich Treatment with Oxaliplatin and Capecitabine Administered Prior to, Concurrently With, and Following Radiation Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: A Prospective Phase 2 Trial. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014;90(5):1153–60. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.07.021>
13. Garcia-Aguilar J, Marcet J, Coutsoftides T et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy following chemoradiation on tumor response, adverse events, and surgical complications in patients with advanced rectal cancer treated

- with TME // *J Clin Oncol*. 2011;29(15_suppl):3514–3514. https://doi.org/10.1200/jco.2011.29.15_suppl.3514
14. Garcia-Aguilar J, Smith DD, Avila K et al. Optimal timing of surgery after chemoradiation for advanced rectal cancer: preliminary results of a multicenter, nonrandomized phase II prospective trial // *Ann Surg*. 2011;254:97–102.
 15. Gatta G, Faivre J, Capocaccia R et al. Survival of colorectal cancer patients in Europe during the period 1978–89 // *Eur J Cancer*. 1998;34:2176–83.
 16. Tang J, Wu X, Bai Y et al. Long-Term Outcome of Oxaliplatin and Capecitabine (XELOX) Concomitant with Neoadjuvant Radiotherapy and Extended to the Resting Period in High Risk Locally Advanced Rectal Cancer // *J Cancer*. 2018;Apr 6;9(8):1365–70.
 17. Xiao J, Chen Z, Li W et al. Sandwich-like neoadjuvant therapy with bevacizumab for locally advanced rectal cancer: a phase II trial // *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;Jul 8;76(1):21–7.
 18. Zampino MG, Magni E, Leonardi MC et al. Capecitabine initially concomitant to radiotherapy then perioperatively administered in locally advanced rectal cancer // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75:421–7.
 19. Малеева К.П., Каримов Н.А., Мулатов А.А., Порфильев В.В., Порфирьева С.В. Радиочувствительность опухолей и способы радиомодификации // *Международный студенческий научный вестник*. 2018;2:22 [Maleeva K.P., Karimov N.A., Mulatov A.A., Porfilev V.V., Porfirieva S.V. Radiosensitivity of tumors and methods of radiomodification // *International Student Scientific Bulletin*. 2018;2:22 (In Russ.)].
 20. Бойко А.В., Дарьялова С.Л., Демидова Л.В. и др. Радиомодификация при лучевой терапии больных со злокачественными опухолями (методические рекомендации). М., 1996 [Boyko A.V., Daryalova S.L., Demidova L.V et al. Radiomodification in radiation therapy of patients with malignant tumors (methodological recommendations). М., 1996 (In Russ.)].
 21. Barsukov I., Tkachev SI, Nikolaev AV et al. Preoperative thermoradiotherapy in the combined treatment of rectal tumors is the inferior ampullar segment // *Problems in Oncology*. 1999;45(6):665–669.
 22. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Мамедли З.З. и др. Комбинированное лечение больных с запущенными стадиями рака дистальных отделов прямой кишки в условиях неoadъювантной термолучевой терапии // *Тазовая хирургия и онкология*. 2020;10(3–4):43–53 [Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Mammadli Z.Z., Perevoshchikov A.G., Vlasov O.A., Kulushev V.M., Aliev V.A., Goncharov S.V. Combined treatment of patients with advanced stages of cancer of the distal rectum in the conditions of neoadjuvant thermal radiation therapy // *Pelvic surgery and oncology*. 2020;10(3–4):43–53 (In Russ.)].
 23. *Терапевтическая радиология. Руководство для врачей / Под ред. А.Ф.Цыба, Ю.С.Мардынского. М: ООО «МК», 2010 [Therapeutic radiology. Manual for doctors / Ed. by A.F.Tsyb, Yu.S.Mardynsky. М: LLC «МК», 2010 (In Russ.)].*
 24. Барсуков Ю.А. «Рак прямой кишки и анального канала: перспективы комбинированного лечения». М.: 2019;6:274–341 [Barsukov Yu.A. «Cancer of the rectum and anal canal: prospects of combined treatment». Moscow: 2019;6:274–341 (In Russ.)].
 25. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010) U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. National Institutes of Health. National Cancer Institute.
 26. Лавникова Г.А. Некоторые закономерности лучевого патоморфоза опухолей человека и их практическое использование // *Вестн. АМН СССР*. 1976. № 6:13–19 [Lavnikova G.A. Some regularities of radiation pathomorphosis of human tumors and their practical use // *Bullet Acad Med Scienc USSR*. 1976;6:13–19 (In Russ.)].
 27. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy // *Int J Colorectal Dis*. 1997;12(1):19–23.

Поступила в редакцию 26.04.2021 г.

Yu.A. Barsukov¹, S.I. Tkachev¹, Z.Z. Mammadli¹,
V.A. Aliev¹, O.A. Vlasov², N.D. Oltarzhenskaya³,
M.A. Korovina³

Radiomodifiers in the combined treatment of rectal cancer patients

- ¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia
- ² Russian Scientific Center of Radiology and Nuclear Medicine, Ministry of Health of Russia
- ³ «Coletex» Ltd., Russia

Objective. To evaluate the effectiveness of the combined method of treatment of patients with rectal cancer using several variants of polyradiomodification (CT+PRM).

Material and methods. To increase the effectiveness of the «short» course of neoadjuvant radiation therapy (RT) 5×5 Gy until total focal dose Gy, the concept of polyradiomodification proposed by S. P. Yarmonenko (1982) was used [1]. Three radiomodifiers were used: local intracavitary microwave hyperthermia (MWH), Metronidazole (MZ) as part of a polymer composition for intrarectal administration, and the chemotherapy drug Capecitabine (Cap).

Four variants of the PRM have been created, divided into two-component and three-component. Two-component variants were used when the MWH was not possible in the case of stenosis or localization of cancer in the upper ampullary rectum. Initially, Capecitabine was used at a daily dose of 1.5 g/m² on 1–5 days in combination with a double administration of Metronidazole («Cap5+MZ») and surgery 3 weeks after RT, and later the dose of Capecitabine was increased to 2.0 g/m² on 1–14 days («Cap14+MZ») with surgery 4–6 weeks after RT. With three-component versions of PRM, 3 additional sessions of MWH were used: «Cap5+MZ+MWH» and «Cap14+MZ+MWH». A total of 241 patients were included in the study.

Results. The total toxicity in CT+PRM was 33.4%, and the overall rate of postoperative complications was 14.9%. The 5-year relapse-free survival (RFS) rate of 80.5% was achieved due to pronounced local control: cancer recurrence was detected only in 1 (0.4%) of 241 patients. This made it possible to perform sphincter-sparing operations (SSO) without compromising oncological results in 211 (86.7%) patients out of 241. The most pronounced therapeutic pathomorphosis in the tumor was achieved with «Cap14+MZ» and «Cap14+MZ+MWH»: pathomorphosis of the III degree was achieved in 9 (30.0%) of 30 patients with «Cap14+MZ», and in 13 (25.0%) of 52 patients with «Cap14+MZ+MWH», a complete pathomorphological response was detected in 7 (23.4%) of 30 patients with «Cap14+MZ», and in 9 (17.3%) of 52 patients with «Cap14+MZ+MWH». When reaching the III–IV degree of pathomorphosis, distant metastases were detected in 6.3% of patients, at the II degree and below — in 19.7% (p=0.01).

Conclusion. When using CT+PRM, 5-year RFS rate was increased to 80.5%, and the frequency of SSO was increased to 86.7%, with a low level of postoperative complications (14.9%) and acceptable toxicity (33.4%).

Key words: rectal cancer, combined treatment, radiomodifiers, therapeutic pathomorphosis, long-term results

*Е.М. Франциянц¹, А.П. Меньшенина¹, Т.И. Моисеенко¹, Н.Д. Ушакова¹, Е.В. Вереникина¹,
Ю.А. Погорелова¹, Н.Д. Черярина¹, В.И. Гусев², И.В. Евсегнеева²*

Влияние модифицированной неоадьювантной химиотерапии на уровень онкобелка Е6 в ткани опухоли шейки матки, инфицированной ВПЧ

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону
² ООО «Аллоферон», Москва

Введение. В настоящее время установлен этиологический фактор рака шейки матки (РШМ) — вирус папилломы человека (ВПЧ). Известно, что инфицирование вирусом папилломы человека и прогрессирование рака шейки матки осуществляется при непосредственном участии онкобелка Е6.

Цель исследования. Изучить уровень онкобелка Е6 в ткани опухоли и перифокальной зоне при плоскоклеточных ВПЧ-ассоциированных формах рака шейки матки в качестве объективного индикатора эффекта лечения в зависимости от предоперационной химиотерапии.

Материалы и методы. В исследование включены клинические и лабораторные данные 237 больных с ВПЧ-инфекцией шейки матки высокого онкогенного риска. Больные разделены на 4 группы: 2 основные группы (РШМ T2a2–2bN0–1M0 стадий) и 2 контрольные группы. Больным 1-й основной группы (84 больные) выполняли стандартную неоадьювантную химиотерапию (НАХТ), 2-й основной группы (93 больных) — модифицированную НАХТ с предварительным сеансом плазмафереза и параллельным курсом неспецифической иммунотерапии препаратом «Аллокин-альфа». 1-ю контрольную группу составили 40 больных РШМ T1b2–2a1N0–1M0 стадиями, с хирургическим лечением на первом этапе. 2-ю контрольную группу — 20 больных без опухоли шейки матки, положительных в отношении ВПЧ. Уровень белка Е6 определяли в образцах тканей шейки матки и перифокальной зоны.

Результаты. Наименьшие значения онкобелка Е6 зарегистрированы в группе больных с положительным статусом ВПЧ без опухоли шейки матки. После модифицированной НАХТ уровень белка Е6 в ткани опухоли оставался в 4,6 раз выше по сравнению с интактной тканью, однако в этой группе отмечены минимальные значения онкобелка Е6 среди всех групп больных раком шейки матки. В ткани опухоли онкобелок Е6 был

достоверно ниже, чем в аналогичном образце 1-й основной группы (в 3,3 раза) и в 8 раз ниже по сравнению с 1-й контрольной группой. В ткани перифокальной зоны больных 2-й основной группы уровень белка Е6 был в 1,9 раза ниже, чем в аналогичном образце 1-й основной группы и в 2,2 раза ниже относительно 1-й контрольной группы.

Выводы. Включение в программу неоадьювантного лечения плазмафереза и индукторов эндогенного интерферонотенеза у больных РШМ можно считать патогенетически обоснованным, так как оно влияет на ключевое звено цервикального канцерогенеза.

Ключевые слова: рак шейки матки, ВПЧ-инфекция, онкобелок Е6, неоадьювантная химиотерапия, плазмаферез, неспецифическая иммунотерапия

Рак шейки матки (РШМ) — единственное онкогинекологическое заболевание, при котором известен этиологический фактор, определены факторы риска и разработан эффективный скрининг [1, 2]. И, тем не менее, в первый год после установления диагноза умирает около 14% первично выявленных больных. Заболевание имеет четкую тенденцию к омоложению [3, 4].

На протяжении долгого времени рак шейки матки рассматривался как опухоль, не чувствительная к химиотерапии. Разработка новых лекарственных препаратов, так же, как и новых модификаций химиотерапии, вызвали новый виток в использовании лекарственных средств в лечении рака шейки матки [5, 6]. Согласно рекомендациям ESGO 2018 г., проведение неоадьювантной химиотерапии с последующей радикальной операцией является альтернативой химио-лучевому лечению [7].

При этом, несмотря на многообразие противоопухолевых препаратов, онкологи зачастую сталкиваются с проблемой инициальной резистентности опухоли к цитостатикам. Одним из вариантов преодоления возникающей лекарственной устойчивости может быть применение методов эфферентной терапии, в частно-

сти, лечебного плазмафереза [8]. В настоящее время плазмаферез в онкологической практике применяется, в основном, с целью улучшения качества жизни больных после операции или проведения курсов химиотерапии [9]. Немецкими исследователями доказано, что плазмаферез может увеличить эффективность лекарственного лечения за счет снижения резистентности к химиопрепаратам [10]. Данный факт объясняется тем, что в процессе плазмафереза происходит десорбция лигандов различной природы с поверхности транспортных белков и клеток крови и, как следствие, деблокирование рецепторного аппарата клетки, что в свою очередь повышает тропность цитостатиков к опухолевым клеткам [11]. Ученые из НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в своих исследованиях показали, что своевременное проведение эфферентной терапии позволяет значительно повысить эффективность хирургических, лучевых и химиотерапевтических методик [12].

В настоящее время установлен этиологический фактор рака шейки матки — вирус папилломы человека. При этом иммунный статус организма определяет возможности персистирующей папилломовирусной инфекции индуцировать развитие рака шейки матки. Российскими исследователями доказана эффективность применения иммуномодулятора «Аллокин-альфа» (МНН: Гистидил-глицил-валил-серил-глицил-гистидил-глицил-глутаминил-гистидил-глицил-валил-гистидил-глицин. Аллоферон, ООО (Россия)) в лечении больных пре- и микроинвазивным РШМ [13], что позволило нам применить этот препарат в комплексном лечении больных местно-распространенным раком шейки матки. По данным зарубежных публикаций, аллоферон обладает противоопухолевым действием за счет активизации NK-активирующего рецептора 2B4 и усиления экзоцитоза гранул из NK-клеток [14]. Также исследователи доказали противоопухолевую активность аллоферона за счет иммуномодулирующих свойств. Интерферогенная активность была более очевидной *in vitro* при использовании клеток человека, чем *in vivo*, тогда как по сравнению с клетками мыши наблюдался противоположный результат. Взаимосвязь NK-IFN хорошо документирована и демонстрирует потенциальные иммуномодулирующие свойства. Кроме того, было показано, что комбинация химиотерапии и аллоферона, называемая импульсной иммунной химиотерапией, продемонстрировала значительные преимущества по сравнению с лечением этими препаратами в монорежиме [15, 16].

«Аллокин-альфа» (отечественный препарат, МНН «Аллоферон», производитель: ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России) представля-

ет собой олигопептид, активирующий систему естественных киллеров, способный стимулировать распознавание и лизис дефектных клеток цитотоксическими лимфоцитами. Кроме того, аллоферон вызывает индукцию синтеза эндогенных интерферонов, преимущественно, ИНФ- γ , вызывает активацию цитотоксических Т-клеток CD3+HLA-DR+ даже на фоне снижения абсолютного числа CD3+ CD8+-клеток, что важно для реализации противоопухолевого ответа [17]. После трех подкожных инъекций, на 9-й день от начала лечения, концентрация ИНФ- γ в точке приложения возрастает в 37 раз по сравнению с исходной точкой. В комплексном лечении тяжелых дисплазий эпителия шейки матки и рака шейки матки использование аллоферона приводит к значимому снижению иммуносупрессивных белков TGF-beta и FOXP3, которые блокируют активацию лимфоцитов и макрофагов, а также усиливают ангиогенез в опухоли [14]. В составе комплексной терапии аллоферон рекомендован для лечения клинических и субклинических форм поражений шейки матки папилломавирусной инфекцией, вызванной онкогенными типами вируса.

Приведенные данные позволяют заключить, что повышение эффективности лечения местнораспространенных и метастатических форм рака шейки матки лежит не только в плоскости изучения новых схем цитостатиков, но и в поиске принципиально новых терапевтических режимов, включающих применение методов экстракорпоральной гемокоррекции и иммунотерапии [17].

Цель исследования. Изучить уровень онкобелка Е6 в ткани опухоли и перифокальной зоне при плоскоклеточных ВПЧ-ассоциированных формах рака шейки матки в качестве объективного индикатора эффекта лечения в зависимости от предоперационной химиотерапии.

Материалы и методы

В исследование включены клинические и лабораторные данные 237 больных, находившихся на лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ в период с 2012 по 2019 гг. Все больные имели ВПЧ-инфекцию шейки матки высокого онкогенного риска (16/18 и/или 31/33 типы), подтвержденную методом ПЦР-диагностики.

Вошедшие в исследование больные разделены на 4 группы: 2 основные группы и 2 контрольные группы. Больные основных групп имели местно-распространенную форму рака шейки матки T2a2–bN0–1M0 стадий, в связи с чем лечение в данных группах начато с проведения неoadъювантной химиотерапии. В 1-ю основную группу вошли 84 больные со стандартной неoadъювантной химиотерапией по схеме: цисплатин (75 мг/м² в 1-й день введения) и блеомицетин (20 мг/м² в 1-й и 2-й дни введения). Во 2-ю основную группу вошли 93 больные с модифицированной инициальной химиотерапией, которая включала курс цитостатиков с предварительным сеансом плазмафереза

и системным введением «Аллокина-альфа». После сеанса плазмафереза больные начинали курс системного введения «Аллокина-альфа» по 1 мл п/к через день № 6. Через сутки после плазмафереза на фоне терапии «Аллокином-альфа» проводили курс цитостатической терапии препаратами цисплатин (75 мг/м² в 1-й день введения) и блеомицитин (20 мг/м² в 1-й и 2-й дни введения).

После завершения неoadъювантного этапа лечения непосредственный эффект оценивали по критериям RECIST 1.1. В случае достижения положительного объективного ответа опухоли в виде полной или частичной регрессии, больной выполняли радикальное хирургическое лечение в объеме операции River III. Адьювантная терапия назначалась индивидуально по стандартным показаниям в зависимости от морфологических результатов исследования операционного материала.

В контрольную группу вошли больные, которым не требовалось проведение неoadъювантной химиотерапии. В 1-ю контрольную группу вошли больные раком шейки матки T1b2–2a1N0–1M0 стадиями, которым было показано хирургическое лечение первым этапом. Во 2-ю контрольную группу вошли больные с ВПЧ-инфекцией шейки матки без развития клинических проявлений патологии шейки матки с необходимым хирургическим лечением по поводу миомы матки. Данные об отсутствии цервикальных неоплазий в данной группе больных подтверждены результатами гистологического исследования операционного материала.

Известно, что инфицирование вирусом папилломы человека и прогрессирование рака шейки матки осуществляется при непосредственном участии онкобелка Е6.

С целью изучения изменения уровня белка Е6 во всех группах больных со злокачественной патологией (обе основные и 1-я контрольная группы) исследованы образцы тканей шейки матки и перифокальной зоны больных раком шейки матки, полученные во время хирургического лечения больных. У больных без злокачественной патологии шейки матки (2-я контрольная группа) исследован уровень белка Е6 в интактной ткани.

Белок Е6 определяли методом ИФА с помощью стандартных тест-систем фирмы «Cusabio», Китай.

Расчёт общей и безрецидивной выживаемости и медианы выживаемости производили по методу Каплана–Мейера. Сравнение выживаемости в двух группах проведено по log-rank тесту.

Статистическая обработка данных выполнена с применением пакета программ SPSS 11.5 for Windows. Для оценки значимости различия показателей в группах предварительно определяли соответствие полученных выборок нормальному закону распределения. Использовали параметрический критерий Стьюдента.

Результаты

Клинико-лабораторные данные всех групп сравнивались между собой. При этом за основу уровня белка Е6 взяты данные 2-й контрольной группы. Включение группы больных с доброкачественной патологией (2-я контрольная группа) в данное исследование было обусловлено интересом изучить уровни белка Е6 в ткани шейки матки, пораженной ВПЧ канцерогенного типа, но без злокачественной трансформации. Минимальные значения онкобелка Е6 зарегистрированы именно в этой группе больных, что подтверждает связь данного протеина с развитием, прогрессированием и метастазированием рака шейки матки.

В группе больных раком шейки матки, не получавших неoadъювантную терапию (1 контрольная группа), отмечен самый высокий уровень белка Е6 в нашем исследовании. Так, в этой группе уровень онкопротеина Е6 был значимо выше по сравнению с интактной тканью без злокачественного перерождения: в ткани опухоли в 36,7 раза, а в ткани перифокальной зоны в 4,8 раза (таблица). Данные значения, по-видимому, связаны с большим количеством опухолевых клеток, не поврежденных в результате инициального химиотерапевтического лечения.

После стандартной неoadъювантной химиотерапии (1-я основная группа) уровень белка Е6 в ткани опухоли был достоверно ниже, чем в аналогичном образце 1-й контрольной группы (опухоль шейки матки без цитостатической терапии) в 2,5 раза, но тем не менее оставался в 15 раз выше, чем в интактной ткани. В ткани перифокальной зоны опухоли больных 1-й основной группы не выявлено достоверных изменений по сравнению с больными 1-й контрольной группы.

После неoadъювантной химиотерапии, дополненной плазмаферезом и «Аллокином-альфа» (2-я основная группа), уровень белка Е6 в ткани опухоли оставался в 4,6 раз выше по сравнению с интактной тканью. Однако, после сочетания цитостатической терапии с эфферентными методами лечения и неспецифической иммунотерапией препаратом «Аллокин-альфа» отмечены минимальные значения онкобелка Е6 среди всех групп больных раком шейки матки как в самой ткани опухоли, так и в перифокальной зоне. Так, уровень онкобелка Е6 был достоверно ниже, чем в аналогичном образце 1-й основной группы (в 3,3 раза) и в 8 раз ниже по сравнению с опухолью без цитостатической терапии (1-я контрольная группа). В ткани перифокальной зоны опухоли больных 2-й основной группы уровень белка Е6 был в 1,9 раза ниже, чем в аналогичном образце 1-й основной группы, и в 2,2 раза ниже относительно 1-й контрольной группы.

Влияние вида лечения на уровень Е6 в ткани шейки матки

	Образцы ткани	Е6 (пг/г ткани)
1-я контрольная группа	Ткань опухоли	6860,6±635,71
	Ткань перифокальной зоны	900,3±81,61
2-я контрольная группа	Интактная ткань	186,8±16,4
1-я основная группа	Ткань опухоли	2797,8±33,81,2,3
	Ткань перифокальной зоны	768,9±62,7
2-я основная группа	Ткань опухоли	860,7±79,91,2
	Ткань перифокальной зоны	400,8±43,61

Примечание. ¹ достоверно по отношению к 2-й контрольной группе; ² достоверно по отношению к 1-й контрольной группе; ³ достоверно по отношению к ткани опухоли больных 2-й основной группы

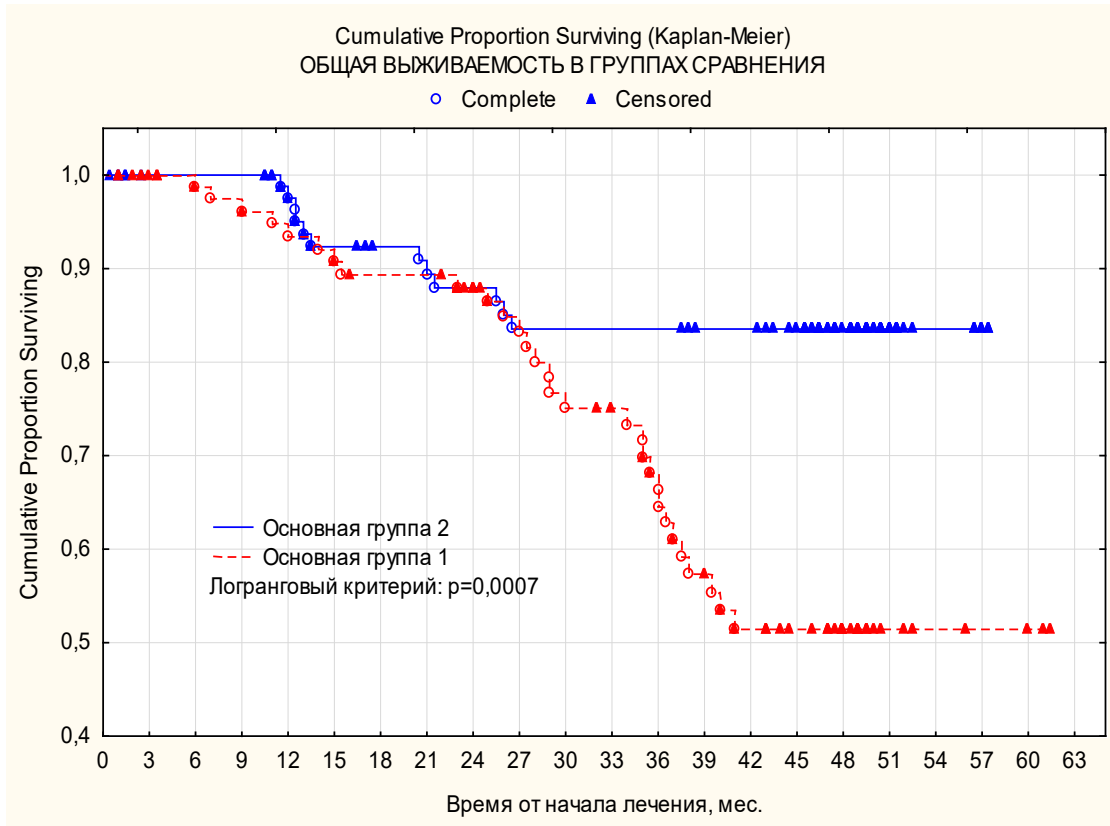


Рис. 1. Показатели общей выживаемости больных в двух группах: «Основная 2» (n=93) и «Основная 1» (n=84). Различия статистически значимы, $p=0,0007$ (Log-Rank test)

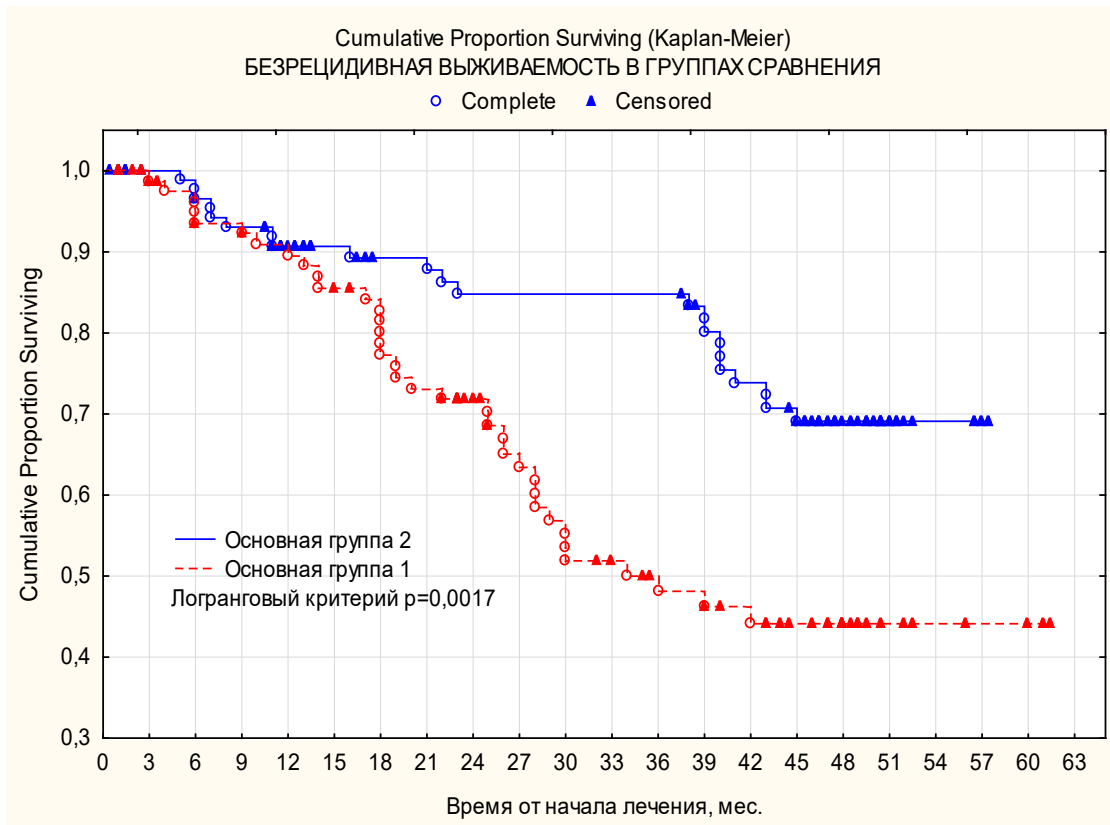


Рис. 2. Показатели безрецидивной выживаемости больных в двух группах: «Основная 2» (n=93) и «Основная 1» (n=84). Под событием понимаем появление рецидива опухоли или смерть больного. Различия статистически значимы, $p=0,0017$ (Log-Rank test)

С целью подтверждения клинической эффективности полученных нами данных о значимом снижении белка Е6 под воздействием модифицированной неоадьювантной химиотерапии в сочетании с плазмаферезом и неспецифической иммунотерапией «Аллокином-альфа», нами были изучены показатели общей и безрецидивной выживаемости больных в основных группах (рис. 1, 2).

Средняя продолжительность жизни больных во 2-й основной группе составила $34,7 \pm 1,9$ мес ($\pm SE$), а в 1-й основной группе — $31,5 \pm 1,8$ мес ($\pm SE$). Общая 5-летняя выживаемость во 2-й основной группе составила $83,5 \pm 4,4\%$; в 1-й основной группе — $51,5 \pm 6,5\%$.

Медиана безрецидивного периода во 2-й основной группе не достигнута. Средняя продолжительность безрецидивного периода во 2-й основной группе составила $33,2 \pm 2,0$ мес ($\pm SE$). Медиана безрецидивного периода в 1-й основной группе $34,5 \pm 1,9$ мес ($\pm SE$). 5-летняя безрецидивная выживаемость во 2-й основной группе составила $69,3 \pm 6,4\%$; в 1-й основной группе — $44,5 \pm 6,7\%$.

Обсуждение

Стойкая инфекция, вызываемая вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска, таким как ВПЧ-16/18 и 31/33 типов, является актуальной проблемой мирового здравоохранения [18]. Эта опухоль является третьей по частоте причиной смерти женщин от рака во всем мире с заметной разницей в заболеваемости между странами богатыми и бедными доходами [19]. Трансформирующая активность ВПЧ высокого риска основана на совместном действии онкопротеинов Е6 и Е7. Эти вирусные белки действуют согласованно, изменяя функцию клеточных белков, которые регулируют важные онкосупрессорные процессы [17]. Среди онкогенных активностей Е6 было установлено, что вирусная трансформация регулирует полярность клеток и поддерживает целостность межклеточных соединений, что является решающим фактором для индуцированной ВПЧ малигнизации. Рост ВПЧ-положительных раковых клеток зависит от постоянной экспрессии онкопротеинов, которые нарушают клеточную коммуникацию. Среди них онкопротеины Е6 и Е7 являются привлекательными терапевтическими мишенями, поскольку их ингибирование быстро приводит к старению ВПЧ-положительных раковых клеток. Этот клеточный ответ связан с регенерацией антипролиферативных белков р53, рRb, а также с сигнальным путем mTOR; следовательно, идентификация вовлеченных и применение ингибиторов Е6 и Е7 может привести к

новым терапевтическим стратегиям [18]. Результаты полученной в данном исследовании общей и безрецидивной выживаемости больных раком шейки матки с применением неоадьювантной химиотерапии в сочетании с плазмаферезом и неспецифической иммунотерапией доказывают необходимость разработки новых эффективных терапевтических решений для повышения эффективности лечения ВПЧ-опосредованных опухолей.

Заключение

Рак шейки матки — заболевание, индуцированное ВПЧ-инфекцией. Основными вирусными факторами, ответственными за злокачественную трансформацию, являются онкопротеины Е6 и Е7, которые являются и триггерами, и индикаторами вирусной нагрузки. Как показано в данном исследовании, неспецифическая иммунотерапия препаратом «Аллокин-альфа» блокирует белок Е6. Проведенное лечение можно считать патогенетически обоснованным, так как оно влияет на ключевое звено патогенеза злокачественной опухоли шейки матки. Включение в программу неоадьювантного лечения экстракорпоральных методов гемокоррекции и индукторов эндогенного интерферогенеза позволяют, с одной стороны, увеличить тропность цитостатиков к опухолевым клеткам за счет деблокирования рецепторного аппарата клетки, с другой стороны — повлиять на этиологическую причину развития рака шейки матки. Подводя итоги, можно сделать вывод, что проведение неоадьювантной химиотерапии в сочетании с плазмаферезом и неспецифической иммунотерапией при лечении больных местнораспространенными формами рака шейки матки патогенетически оправдано, т.к. позволяет усиливать действие цитостатиков на опухоль и достоверно повышает общую и безрецидивную 5-летнюю выживаемость больных.

Вклад авторов:

Франциянц Е.М. — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;

Меньшенина А.П. — анализ и получение данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, работа с клиническим материалом;

Моисеенко Т.И. — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;

Ушакова Н.Д. — разработка и внедрение метода экстракорпоральной гемокоррекции (плазмафереза) в программу лечения больных;

Вереникина Е.В. — получение клинических данных, обзор публикаций по теме статьи;

Черярина Н.Д. — получение лабораторных данных для анализа;

Погорелова Ю.А. — получение лабораторных данных для анализа;

Гусев В.И. — уточнение механизма действия «Аллокина-альфа» и его фармакологических свойств;

Евсегнеева И.В. — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке гранта Президента Российской Федерации МК-4427.2014.7 «Новые технологии молекулярной детоксикации и клеточной иммунотерапии в комплексе персонализированного лечения и реабилитации больных при злокачественных опухолях гениталий».

ЛИТЕРАТУРА

- Брико Н.И., Секачева М.И., Лопухов П.Д. и др. Клинико-эпидемиологические особенности проявлений папилломавирусной инфекции на примере рака шейки матки и аногенитальных (венерических) бородавок // Вестник РАМН. 2020;75(1):77-82. <https://doi.org/10.15690/vramn1212> [Briko N.I., Sekacheva M.I., Lopukhov P.D. et al. Clinical and epidemiological features of papillomavirus infection manifestations on the example of cervical cancer and genital warts // Bulletin of the RAMS. 2020;75(1):77-82. <https://doi.org/10.15690/vramn1212> (In Russ.)].
- Клинышкова Т.В., Турчанинов Д.В., Буян М.С. Эпидемиологические аспекты рака шейки матки в Омской области // Акушерство и гинекология. 2018;3:102-108. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.3.102-108> [Klinyshkova T.V., Turchaninov D.V., Buyan M.S. Cervical cancer in the Omsk region: epidemiological aspects // Obstetrics and gynecology. 2018;3:102-108. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.3.102-108> (In Russ.)].
- 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. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019 [The state of cancer care to the population of Russia in 2018 / Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI n.a. P.A. Gertsen, 2019 (In Russ.)].
- Хохлова С.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020;10(13):226-246 [Khokhlova S.V., Kolomiets L.A., Kravets O.A. et al. Practical guidelines for medical treatment of cervical cancer // Malignant tumors: Practical guidelines of RUSSCO #3s2, 2020;10(13):226-246 (In Russ.)].
- Смирнова О.А., Бондарев Н.Э., Ульрих Е.А. и др. Оценка эффективности неoadъювантной дозоинтенсивной платиносодержащей химиотерапии в комбинированном лечении местно-распространенного рака шейки матки // Опухоли женской репродуктивной системы. 2018;14(4):56-64. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2018-14-4-56-64> [Smirnova O.A., Bondarev N.E., Ulrikh E.A. et al. Efficacy of dose-intensive platinum-containing neoadjuvant chemotherapy in the combination treatment for locally advanced cervical cancer // Tumors of female reproductive system. 2018;14(4):56-64 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2018-14-4-56-64>
- Cibula D, Pötter R, Chiva L et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer // International Journal of Gynecological Cancer. 2018;28(4):641-655. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001216>.
- Патент РФ на изобретение № 2547569. Опубл. 10.04.2015, Бюл. №10. Меньшенина А.П., Моисеенко Т.И., Ушакова Н.Д., Златник Е.Ю., Горошинская И.А. Способ лечения больных местнораспространенным раком шейки матки. Доступно по: https://doi.org/new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet. Ссылка неактивна на 30.03.2021 [Patent of the Russian Federation № 2547569. Publ. 10.04.2015, Bull. №10. Menshenina A.P., Moiseenko T.I., Ushakova N.D., Zlatnik E.Yu., Goroshinskaya I.A. Method of treating patients suffering locally advanced cervical cancer. Available at: https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet. Active on 30.03.2021 (In Russ.)].
- Кит О.И., Франциянц Е.М., Меньшенина А.П. и др. Роль плазмафереза и ксенонтерапии в коррекции острых последствий хирургической менопаузы у больных раком шейки матки // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. 2016;117:472-486. [Kit O.I., Frantsiyants E.M., Menshenina A.P. et al. Role of plasmapheresis and xenon therapy in correcting the acute effects of surgical menopause in patients with cervical cancer // Polythematic network electronic scientific journal of the Kuban State Agrarian University. 2016;117:472-486 (In Russ.)].
- Bambauer R, Latzo R, Schiel R. Therapeutic plasma exchange and selective plasma separation methods. Fundamental technologies, pathology and clinical results. 4th ed // Pabst Science Publishers, D-49525 Lengerich, 2013:395-402.
- Ушакова Н.Д., Неродо Г.А., Горошинская И.А. и др. Оценка эффективности плазмафереза в лечении больных раком яичников // Российский медицинский журнал. 2014;3:21-26 [Ushakova N.D., Nerodo G.A., Goroshinskaya I.A. et al. The evaluation of effectiveness of plasmapheresis in treatment of patients with cancer of ovary // Russian medical journal. 2014;3:21-26 (In Russ.)].
- Латипова Д.Х., Проценко С.А., Новик А.В. и др. Место эфферентной терапии в лечении солидных опухолей // Вопросы онкологии. 2015;61(2):174-179 [Latipova D.Kh., Protsenko S.A., Novik A.V. et al. The role of efferent therapy in treatment of solid tumors // Problems in oncology. 2015;61(2):174-179 (In Russ.)].

13. Ковчур П.И., Курмышкина О.В., Волкова Т.О., Бахидзе Е.В. Иммунологические и молекулярно-генетические аспекты рака шейки матки до и после лечения: монография. Петрозаводск: Издательство ПетрГУ, 2017 [Kovchur P.I., Kurmyshkina O.V., Volkova T.O., Bakhidze E.V. Immunological and molecular genetic aspects of cervical cancer before and after treatment. Petrozavodsk: Publishing house PetrGU, 2017 (In Russ.)].
14. Bae S, Oh K, Kim H et al. The effect of alloferon on the enhancement of NK cell cytotoxicity against cancer via the up-regulation of perforin/granzyme B secretion // *Immunobiology*. 2013;218(8):1026-33. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2012.12.002>
15. Chernysh S, Irina K, Irina A. Anti-tumor activity of immunomodulatory peptide alloferon-1 in mouse tumor transplantation model // *International Immunopharmacology*. 2012;12(1):312-4. <https://doi.org/10.1016/j.in-timp.2011.10.016>.
16. Mulder KCL, Lima LA, Miranda VJ et al. Current scenario of peptide-based drugs: the key roles of cationic anti-tumor and antiviral peptides *Frontiers in Microbiology*. 2013;4:321.
17. Menshenina AP, Kit OI, Moiseenko TI et al. Combination treatment with plasmapheresis and non-specific immunotherapy for locally advanced cervical cancer // *Journal of Critical Reviews*. 2020;7(12):2235-2241. <https://doi.org/10.31838/jcr.07.12.329>.
18. Волгарева Г.М. Папилломавирусный канцерогенез. Основные достижения и некоторые проблемы. Часть I. Общие представления о папилломавирусах. Формы рака, ассоциированные с вирусами папилломы человека // *Российский биотерапевтический журнал*. 2020;10(1):6-12 [Volgareva G.M. Papillomaviral carcinogenesis. Major achievements and certain challenges. Part I. General notions of papillomaviruses. Human papillomaviruses-associated cancers // *Russian journal of biotherapy*. 2020;10(1):6-12 (In Russ.)].
19. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods // *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-1953. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>
20. Tomaić V. Functional roles of E6 and E7 oncoproteins in HPV-induced malignancies at diverse anatomical sites // *Cancers (Basel)*. 2016;8(10):95. <https://doi.org/10.3390/cancers8100095>.
21. Taghizadeh E, Jahangiri S, Rostami D et al. Roles of E6 and E7 Human Papillomavirus Proteins in Molecular Pathogenesis of Cervical Cancer // *Curr Protein Pept Sci*. 2019;20(9):926-934. <https://doi.org/10.2174/1389203720666190618101441>

E.M. Frantsiyants¹, A.P. Menshenina¹, T.I. Moiseenko¹, N.D. Ushakova¹, E.V. Verenikina¹, Y.A. Pogorelova¹, N.D. Cheryarina¹, V.I. Gusev², I.V. Evsegneeva²

Effect of modified neoadjuvant chemotherapy on levels of E6 oncoprotein in HPV-infected cervical tumor tissue

¹ National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don

² ООО «Аллоферон», Moscow

Background. Human papillomavirus (HPV) has been established to be the etiological factor of cervical cancer (CC). HPV infection and CC progression involve the direct participation of the E6 oncoprotein.

Aim. An analysis of the E6 oncoprotein levels in tissues of the tumor and its perifocal area in HPV-associated cervical squamous cell cancer as an objective indicator of the effect of treatment depending on preoperative chemotherapy.

Material and methods. The study included clinical and laboratory data of 237 patients with high-risk HPV infection of the cervix. The patients were divided into 4 groups: two main groups (CC T2a2–2bN0–1M0) and two control groups. Patients in the main group 1 (n=84) received standard neoadjuvant chemotherapy (NACT), in the main group 2 (n=93) — modified NACT with prior plasmapheresis session and a parallel course of nonspecific immunotherapy with Allokina-alpha. Control group 1 (n=40) included patients with CC T1b2–2a1N0–1M0, surgical treatment; control group 2 (n=20) — HPV-positive patients without CC. Levels of E6 were measured in samples of the cervical tumor and perifocal tissues.

Results. The lowest levels of the E6 oncoprotein were registered in the group of HPV-positive patients without CC. After modified NACT, E6 levels in tumor tissues remained 4.6 times higher than in intact tissues, and even so, these patients demonstrated minimal E6 levels compared to other CC patients. E6 in tumor tissues was significantly lower than in main group 1 (by 3.3 times) and 8 times lower than in control group 1. E6 levels in the perifocal tissues of patients in main group 2 were 1.9 times lower than in the corresponding tissues of patients in main group 1 and 2.2 times lower than in control group 1.

Conclusions. Inclusion of plasmapheresis and inducers of endogenous interferonogenesis into neoadjuvant treatment for cervical cancer can be considered pathogenetically justified, since it affects the key unit of cervical carcinogenesis.

Key words: cervical cancer, HPV infection, E6 oncoprotein, neoadjuvant chemotherapy, plasmapheresis, immunotherapy

Поступила в редакцию 12.04.2021 г.

И.Ю. Давыдова, А.И. Карселадзе, В.В. Кузнецов, Л.А. Мещерякова

Хирургическое лечение рецидива серозной пограничной опухоли яичников

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Рецидивы серозных пограничных опухолей (СПОЯ) встречаются достаточно редко, и, вследствие этого, недостаточно изучены и представлены в литературе. Несмотря на очевидную относительную «доброкачественность» пограничных опухолей, течение и прогноз рецидивов СПОЯ может оказаться неблагоприятным. В статье изложены причины, влияющие на развитие рецидива СПОЯ, представлены различные варианты рецидивирования СПОЯ, методы их лечения. В данной публикации освещены факторы, влияющие на эффективность лечения, продолжительность жизни и прогноз заболевания. Статья иллюстрирована редким клиническим наблюдением многократного рецидивирования СПОЯ с благоприятным исходом.

Ключевые слова: серозная пограничная опухоль яичников, серозная атипически пролиферирующая опухоль, рак low grade, неинвазивные, инвазивные импланты, эндосальпингоз, псаммомные тельца, экстрагонадный рецидив серозной пограничной опухоли яичника

Введение

Диагноз «пограничные опухоли яичников» (ПОЯ) в последнее десятилетие стал встречаться все чаще. Увеличение частоты установленных диагнозов ПОЯ можно связать с усовершенствованием морфологической диагностики этой патологии. Серозные пограничные опухоли яичников (СПОЯ) — наиболее распространенная гистологическая форма ПОЯ. СПОЯ возникают преимущественно у женщин репродуктивного возраста, протекают у большинства больных относительно благоприятно. Однако у ряда больных может возникнуть рецидив заболевания, как в оставшемся яичнике, так и за его пределами, в брюшной полости. Появление рецидивных опухолевых узлов за пределами яичника меняет ход течения заболевания, клиническую картину и может снижать безрецидивную и общую выживаемость. Данный вопрос в отечественной и зарубежной литературе освещен мало из-за относительной редкости этой патологии и немно-

гочисленности случаев рецидивирования СПОЯ за пределами яичников. Практически не встречаются в публикациях результаты крупных исследований по изучению особенностей диагностики, клинического течения и лечения больных с рецидивами СПОЯ за пределами яичников. Не достаточно изученными являются вопросы выживаемости в данной группе больных, влияния рецидива на продолжительность жизни больных СПОЯ. До сих пор не было единого мнения клиницистов о тактике лечения больных данной группы. Спорным оставался вопрос возможности выполнения органосохраняющего лечения у больных с рецидивами СПОЯ. Не были достоверно установлены наиболее значимые прогностические признаки СПОЯ. Все эти вопросы были изучены в нашей многолетней работе и представлены в данной статье.

Понятие «пограничные опухоли яичников» (ПОЯ) впервые в литературе появилось с публикации Говарда Тейлора, который в 1929 г. дал характеристику данному виду новообразований и определил их как «условно злокачественные опухоли». Мнение ученого состояло в том, что, в отличие от злокачественных новообразований, «условно злокачественные опухоли» характеризовались относительно благоприятным течением и хорошим прогнозом, что касалось и распространенных стадий заболевания [1, 2].

Какие же морфологические особенности характерны для пограничных опухолей? Основными критериями ПОЯ являются: ядерная атипия, митотическая активность, ветвящиеся железистые комплексы, папиллярные разрастания и отсутствие стромальной инвазии (однако надо не забывать, что при ПОЯ может наблюдаться микроинвазия) [3–6]. ПОЯ составляют 15–20% всех эпителиальных новообразований яичников [7]. Более половины (53–65%) всех пограничных опухолей составляют серозные пограничные опухоли, несколько реже (32–43%) — муцинозные и только в 3–4% встречаются другие гистотипы пограничных опухолей — эндометриодные, светлоклеточные и пограничные опухоли Бреннера [8]. Серозные пограничные опухоли характеризуются тем, что у 30–40% пациенток являются двусторонними. Кроме того, у 30%

больных СПОЯ сопровождаются перитонеальными имплантатами [9–11]. По классификации ВОЗ 2014 г. серозные пограничные опухоли яичников (СПОЯ) подразделяют на серозную атипически пролиферирующую опухоль (серозную пограничную опухоль обычного типа — поверхностную или кистозную) и серозную пограничную опухоль микропапиллярного типа (неинвазивную микропапиллярную low grade серозную карциному) [2]. СПОЯ развиваются преимущественно у женщин репродуктивного возраста, наиболее часто в возрастном интервале от 30 до 40 лет. И, хотя, средний возраст заболевших составляет 40 лет, 30% больных СПОЯ составляют женщины моложе 30 лет [12, 13]. В отличие от рака яичников у большинства (80%) больных ПОЯ заболевание диагностируют при начальных (IA, IB) стадиях. Прогноз при пограничных опухолях благоприятный. Общая 10-летняя выживаемость у больных с I стадией СПОЯ составляет 90%, а у пациенток с III стадией — 60–70% [14–20]. В связи с тем, что СПОЯ в большинстве наблюдений развиваются у женщин репродуктивного периода, вопрос сохранения детородной функции стоит особенно остро. В настоящее время органосохраняющее лечение больных СПОЯ широко применяется во всем мире. Однако, чем меньше объем операции, тем больше вероятность развития рецидива СПОЯ в яичнике. Ведь остается часть яичника, в котором может быть остаточная опухоль или спустя годы зародиться серозная пограничная опухоль *de novo*. Но влияет ли объем первичной операции на риск возникновения рецидива за пределами яичников? На этот вопрос мы не нашли ответа в литературе и изучили его на нашем большом клиническом материале. По данным литературы, рецидивы после органосохраняющего лечения пограничных опухолей наблюдаются в 10–20% случаев, тогда как после радикальных операций возникают всего в 5% наблюдений. В 75% случаев речь идет о локализации рецидива в сохраненном яичнике. Поздние рецидивы, характерные для пограничных опухолей яичников, и возникающие спустя 5, 10, 15 и 20 лет после первичного лечения, по данным некоторых исследователей, не являются истинными рецидивами, а представляют собой пограничную опухоль, образовавшуюся *de novo* [21]. Как считают некоторые авторы, большинство рецидивных опухолей являются неинвазивными, однако в редких случаях (3–20%) способными трансформироваться в злокачественную опухоль. У больных без остаточной опухоли рецидивы развиваются в три раза реже (19%) по сравнению с больными с остаточной опухолью (66%), что влияет и на 5-летнюю выживаемость (выживаемость без остаточной опухоли 92%, с

остаточной опухолью 69%) [22–25]. Кроме того, негативным фактором в отношении рецидива является стадия заболевания, так при III стадии ПОЯ отмечается снижение выживаемости [26]. В исследовании du Bois A. и соавт. (2009) было продемонстрировано, что при карциномах low grade троакарные рецидивы возникают в 17% наблюдений. Что касается троакарных рецидивов при пограничных опухолях, то крупных исследований на эту тему нет. По данным du Bois экстрагонадные рецидивы возникали у 5% больных ПОЯ, которым выполнялась пангистерэктомия. При этом, возникновение рецидивов зависело от стадии заболевания: при I стадии рецидивы возникали всего лишь в 2%, а при II–III стадии — в 20% случаев [22]. Тем не менее, прогноз при рецидиве серозной пограничной опухоли, как отмечают авторы, благоприятный, в то время как при рецидиве карциномы low grade выживаемость может снижаться до 8% и быть в диапазоне от 8 до 73% в зависимости от стадии заболевания и наличия инвазивных имплантов [26, 27].

Цель исследования — изучить клинические аспекты экстрагонадных рецидивов серозных пограничных опухолей яичников, частоту их возникновения и причины, определить оптимальную тактику лечения и прогноз заболевания.

Материалы и методы

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина проведен ретроспективный и проспективный анализ 405 больных серозными пограничными опухолями яичников (СПОЯ) за период с 1970–2013 гг.

Рецидивы серозных пограничных опухолей яичников развились у 37 (9,1%) больных. Рецидивами мы обозначили возврат заболевания за пределами яичников в различных отделах брюшной полости и обозначили их как внегонадные. В работе изучены клинические особенности течения СПОЯ, характеристики рецидивов болезни, возможности современного лечения и факторы прогноза.

Результаты

Несмотря на небольшую долю внегонадных рецидивов у больных СПОЯ (9,1%), обращает на себя внимание их неоднородность: разнообразие размеров, количества опухолевых узлов, локализации, наличия или отсутствия диссеминации. Также, изучив эту группу больных, мы обнаружили интересную особенность, отличающую рецидив серозных пограничных опухолей от рецидива рака яичников. Особенность заключается во времени возникновения рецидивной опухоли. Известно, что рецидивы рака яичников могут возникать в ближайшие месяцы после операции (через 3–6 мес и в более ранние сроки), а развитие поздних рецидивов при раке яичников (через 10–20 лет) — явление нехарактерное.

В наших наблюдениях рецидивы СПОЯ возникали в широком временном диапазоне от 6 мес до 25 лет и в среднем составляли 3–5 лет от первичного лечения.

У 54% больных СПОЯ рецидивы были диагностированы в течение первых 5 лет от начала лечения. Отмечались даже ранние рецидивы (6 мес–1 год после первичного лечения). Мы наблюдали достаточно многочисленную группу поздних рецидивов — 46%, время возникновения которых могло исчисляться десятками лет от операции. Примечательно, что у 8 (21,6%) больных рецидив СПОЯ был обнаружен через 11–15 лет, а у 5 (13,5%) пациенток рецидивная СПОЯ была выявлена через 16–25 лет после хирургического лечения. Рецидивы СПОЯ у большинства больных — 31 (83,8%) возникали однократно, у 5 больных — дважды, и у одной больной наблюдалось три эпизода рецидивирования СПОЯ. Межрецидивный период в случаях неоднократных рецидивов в среднем соответствовал 3–6 годам от предыдущей операции. Первый межрецидивный период наблюдался в интервале от 1 года до 4 лет, второй — от 1 года до 18 лет. Третий рецидив (в единственном наблюдении) произошел спустя один год после второй операции. Мы оценили влияние длительности межрецидивного периода СПОЯ на продолжительность жизни больных. Оказалось, что данный показатель не оказывал влияния на 5-летнее время без прогрессирования и продолжительность жизни ($p=0,887$).

Учитывая разнородность группы больных с рецидивами СПОЯ, все наблюдения были разделены на 3 группы в зависимости от типа рецидива. К 1-й отнесли локальные рецидивы, ко 2-й группе — мультифокальные и к 3-й — диссеминированные рецидивы. Локальные рецидивы, которые мы наблюдали у 23 (62,2%) пациенток, развивались в месте удаленного яичника. Эти рецидивные опухоли были преимущественно забрюшинными, брали начало между листками брюшины, в культе связок. Мультифокальные рецидивы мы наблюдали у 7 (18,9%) пациенток СПОЯ. Они были представлены множественными опухолевыми узлами, расположенными в различных отделах брюшной полости. Первопричиной их развития являлись множественные очаги имплантов СПОЯ, которые в дальнейшем развивались в серозную пограничную опухоль. Источником солитарных рецидивных опухолей, возникающих на брюшине или в жировой клетчатке, также являлись очаги имплантов. Кроме того, причиной мультифокальных рецидивов и диссеминации становились мультицентрические зачатки эндосальпингоза, которые трансформировались в серозную опухоль пограничного типа.

Троакарные рецидивы после лапароскопических вмешательств обнаружены всего лишь у 3 (8,1%) пациенток.

Отдельно необходимо выделить случаи выявления в рецидивной опухоли и диссеминатах клеток рака, не распознанного в первичной СПОЯ.

Возраст больных, у которых впоследствии развился внегонадный рецидив СПОЯ, в большинстве случаев был репродуктивным. Так, минимальный возраст на момент первой операции составил 18 лет, максимальный — 49 лет. Подавляющее большинство больных — 28 (75,7%) составляли молодые женщины до 40 лет. Статистически проанализирована зависимость возраста больных СПОЯ и продолжительность жизни с рецидивом СПОЯ. Из анализа следовало, что возраст больных на момент установления диагноза не влиял на 5-летнюю продолжительность жизни ($p=0,791$). По стадиям больные распределялись следующим образом: IA стадия — 12 (32,4%) больных, IB — 5 (13,5%) больных, II — 2 (5,4%) пациентки, III — 12 (32,4%) больных. У 6 (16,2%) больных стадия заболевания была неизвестна. Влияла ли стадия заболевания на дальнейшее прогрессирование и выживаемость? Наш опыт показал существующую зависимость.

Таблица 1. Безрецидивная выживаемость больных с рецидивами СПОЯ в зависимости от исходной стадии заболевания (n=37)

Стадия	5-летняя выживаемость, %	10-летняя выживаемость, %	Значение p
Неизвестна (n=6)	66,7	–	0,128
I (n=17)	92,9	84,4	
II (n=2)	50	50	
III (n=12)	44,4	22,2	

Как правило, рецидив у больных с I стадией СПОЯ был локальным, в зоне удаленных придатков матки. Несмотря на недостоверность данных ($p=0,128$), из-за небольшого числа наблюдений прослеживается явная тенденция к снижению выживаемости без прогрессирования у больных с первоначально III стадией заболевания (табл. 1). Ведь, как уже было отмечено, рецидивы развиваются из множественных очагов имплантов, которые позже трансформируются в серозную пограничную опухоль. Очень важным, на наш взгляд, было оценить влияние первоначального объема операции на вероятность возникновения экстрагонадных рецидивов СПОЯ. Кроме того, нам предстояло определить, предупреждает ли развитие рецидива выполнение пангистерэктомии? Оказалось, что нет, так как пангистерэктомия в нашем исследовании была выполнена подавляющему большинству — 30 (81%) больных с рецидивами

СПОЯ. Остальным 7 (19%) пациенткам были выполнены консервативные хирургические вмешательства — односторонняя аднексэктомия (4 больных), двусторонняя аднексэктомия (1 больная) и лапароскопическая резекция яичника (2 больные). Очевидно, что радикальные объемы хирургических вмешательств не предотвращали развития рецидива заболевания.

Интересным оказался факт, что у большинства пациенток, которым были выполнены консервативные хирургические вмешательства на 1 этапе лечения, рецидивов заболевания не возникло. Локализация рецидивной опухоли была разнообразной и представлена в табл. 2.

Таблица 2. Локализация рецидивных опухолевых узлов у больных СПОЯ, n=37

Признак	Частота обнаружения, абс. число (%)
Забрюшинное пространство	32 (86,5%)
Культа влагалища	16 (43,2%)
Мочевой пузырь	14 (37,8%)
Прямая кишка	11 (29,7%)
Культа шейки матки	7 (18,9%)
Параректальная клетчатка	5 (13,5%)

Как видно из табл. 2, наиболее часто — в 86,5% наблюдений рецидив развивался локально в забрюшинном пространстве, между листками брюшины, в культе связок. Всем пациенткам с рецидивом СПОЯ проводилось хирургическое лечение в НМИЦ им. Н.Н. Блохина. Операции в большинстве своем были эффективными и радикальными, часть из них носила комбинированный характер. Лишь в четырех наблюдениях операции были эксплоративными. Причиной их послужил тотальный канцероматоз (n=3) и опухолевый конгломерат (n=1), тесно спаянный с петлями тонкой и толстой кишки. Выполнение даже частичной циторедуктивной операции у них было признано невозможным. Все 4 пациентки умерли спустя 2–5 лет от опухолевой компрессии органов. Операции, выполненные в НМИЦ им. Н.Н. Блохина больным СПОЯ по поводу рецидива, зачастую были сложными комбинированными абдоминальными вмешательствами с резекцией смежных органов. Комбинированные операции наряду с удалением рецидивной опухоли включали следующие объемы: нефрэктомиию, резекцию нисходящей ободочной кишки, резекцию прямой кишки, правостороннюю гемиколэктомию, резекцию сегмента печени, резекцию сигмовидной кишки, спленэктомию, резекцию мочевого пузыря, резекцию подвздошной кишки. Трех больным была выполнена подвздошная лимфодиссекция, однако ни у одной из них опухоли в лимфоузлах обнаружено не было (табл. 3).

Таблица 3. Объемы и оптимальность операций у больных с рецидивом СПОЯ (n=37)

Объемы операций	Число больных
Комбинированные	6
Перитонэктомия	4
Резекция большого сальника	9
Экстирпация культы шейки матки	6
НАМП	2
Резекция культы влагалища	1
Обходной илеотрансверзоанастомоз	1
Подвздошная лимфодиссекция	3
Поясничная лимфодиссекция	1
Остаточная опухоль в малом тазу	4
Остаточная опухоль во всех отделах брюшной полости	4
Оптимальная циторедукция (в случаях диссеминации по брюшине)	3
Неоптимальная циторедукция (частичная перитонэктомия с гипертермической интраперитонеальной химиотерапией)	1
Эксплоративная лапаротомия, биопсия опухоли	4

Как видно из табл. 3, объемы хирургических операций были разнообразными по объему и характеру, выходили за рамки гинекологических вмешательств и больше соответствовали сложным абдоминальным операциям. Не всегда удавалось излечить рецидив однократным хирургическим вмешательством. Повторные операции в связи со вторым и третьим рецидивом выполнялись 4 больным. Течение заболевания и прогноз были ассоциированы с гистологическим строением опухоли. Как выяснилось, не всегда рецидивная опухоль по гистологическому строению соответствовала первичной опухоли. Так, при первично установленном диагнозе СПОЯ в рецидивной опухоли обнаружены клетки рака у 7 больных. Данный факт мы расцениваем как морфологическую гиподиагностику первичной опухоли, что, скорее всего, обусловлено недостаточным количеством срезов удаленного препарата, сделанных для гистологического анализа. При морфологическом исследовании удаленной рецидивной опухоли у 30 пациенток рецидивная опухоль была представлена серозной пограничной цистаденомой/ цистаденопапилломой/ цистаденофибромой, а у 7 больных в рецидивной опухоли были обнаружены клетки рака.

Как показало наше исследование, появление в рецидивной опухоли клеток рака low grade является негативным фактором, ухудшающим прогноз 5- и 10-летней выживаемости почти в 3 раза (данные статистически достоверны).

На рис. 1 представлены кривые продолжительности жизни в зависимости от морфологии рецидивной опухоли.

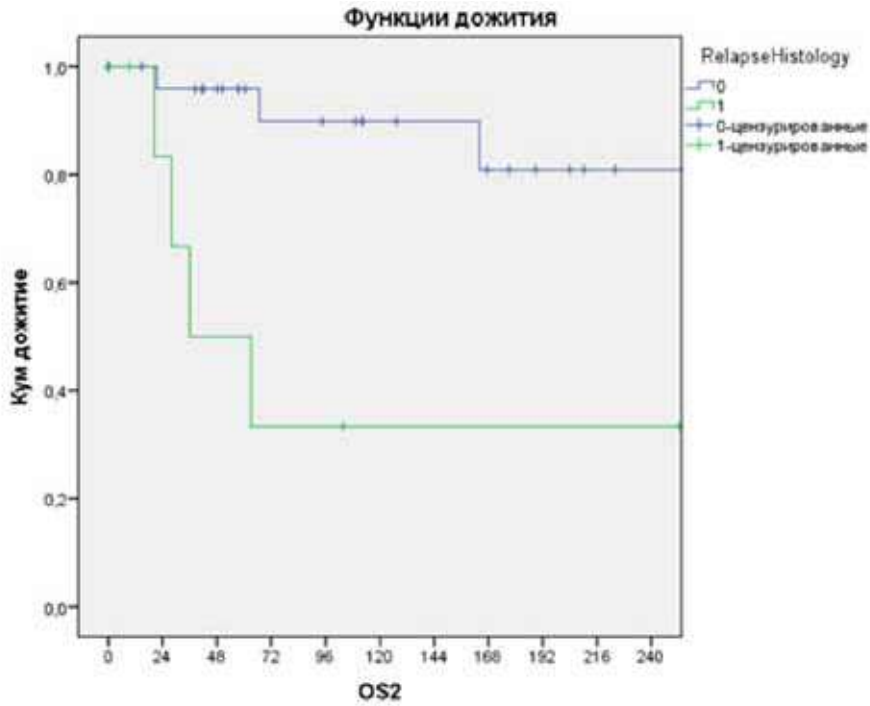


Рис. 1. Сравнительный анализ продолжительности жизни в зависимости от морфологии рецидивной опухоли (0 — СПОЯ, 1 — рак)

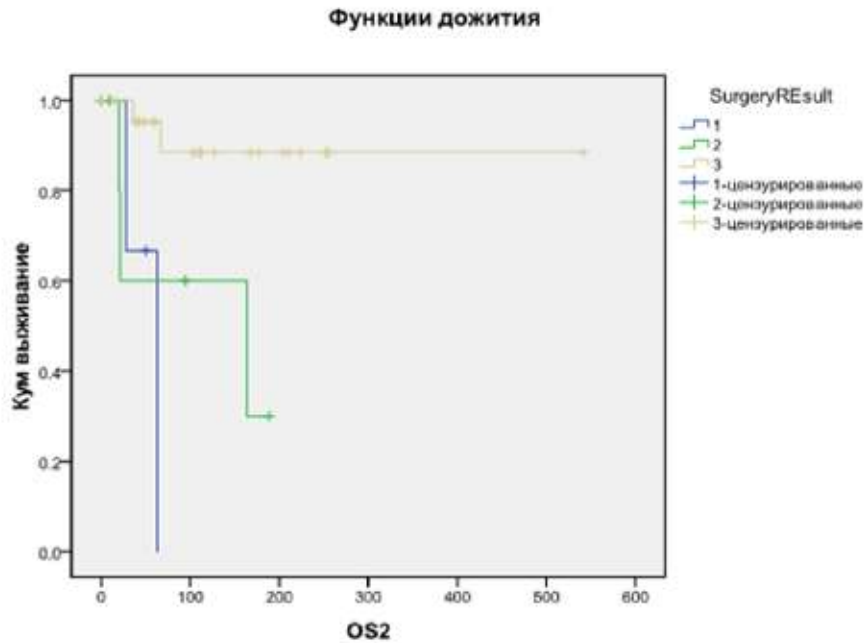


Рис. 2. Продолжительность жизни в зависимости от оптимальности операции у больных с рецидивом СПОЯ (1 — пробная, 2 — неоптимальная, 3 — оптимальная)

Присутствие клеток рака в рецидивной опухоли достоверно снижало 10-летнюю выживаемость в 3 раза.

Из представленного анализа следует, что морфология рецидивной опухоли оказывала статистически значимое влияние на продолжительность жизни ($p=0,002$). Присутствие клеток рака в рецидивной опухоли значительно ухудшает прогноз по сравнению с СПОЯ (10-летняя продолжительность жизни при наличии в реци-

дивной опухоли клеток рака составила 33,3%, пограничной опухоли — 89,8%).

Из вышесказанного следует помнить о важности тщательного морфологического исследования удаленной рецидивной опухоли при СПОЯ, выполнение большого числа срезов опухоли для гистологического исследования.

Следующий вопрос, на который нам бы хотелось ответить, касается объема операции при рецидиве СПОЯ и влияния его на выживаемость.

В большинстве наблюдений больные с рецидивами СПОЯ подвергались хирургическому лечению. В большинстве наблюдений (72,7%) объем операции заключался в удалении рецидивной опухоли. В этой группе больных рецидивные опухолевые узлы были солитарными и локализовались либо в малом тазу, либо (у 3 больных) в области лапароскопического рубца. Удаление рецидивных опухолевых узлов у этих больных приводило либо к полному излечению, либо к безрецидивному периоду, после которого следовало повторное рецидивирование, хирургическое лечение которого в объеме полной циторедукции приводило к полному излечению.

Наиболее сложной оказалась группа больных, которым выполнялись комбинированные вмешательства (15,2%), связанные с массивной диссеминацией и подрастанием опухоли к смежным органам. В большинстве случаев комбинированные объемы не являлись оптимальными. Поэтому выживаемость без прогрессирования (ВБП) в данной группе была крайне низкой (5-летняя ВБП — 25%). Анализ продемонстрировал, что объем операции статистически значимо влияет на ВБП ($p=0,013$). Наихудшие результаты (5-летняя ВБП — 25%) получены в группе комбинированных операций, наилучшие результаты (5-летняя ВБП — 77,4%) — в группе операций без резекции смежных органов. Полученные результаты можно объяснить тем, что не осложненные резекцией смежных органов циторедуктивные операции проводились больным с локальными рецидивами, которых в данной группе было 26 (70,3%), у двух из них с имплантами СПОЯ по брюшине малого таза (перитонэктомия не выполнялась). Такие операции, как правило, приводили в итоге к полному излечению пациенток, включая и больных, у которых произошел повторный локальный рецидив СПОЯ.

Фактор оптимально выполненной операции при рецидиве СПОЯ также ярко продемонстрировал достоверные различия и в общей выживаемости (рис. 2).

В результате анализа выявлены статистически значимые различия в продолжительности жизни в зависимости от оптимальности выполненной по поводу рецидива операции ($p=0,004$): наилучшие результаты имели пациентки, которым выполнялись оптимальные объемы. Неоптимальная циторедуктивная операция и эксплоративная лапаротомия имели приблизительно равные цифры продолжительности жизни. Подводя итог анализу накопленного в нашей клинике за несколько десятилетий опыта лечения больных СПОЯ с рецидивами, можно заключить: лечение больных с экстрагонадным рецидивом должно всегда быть хирургическим с оптимальной, а лучше полной

циторедукцией. Выполнять такое вмешательство следует только в высокоспециализированной онкологической клинике, обладающей достаточным опытом лечения СПОЯ и качественной хирургической подготовкой. Важным аспектом является тщательное морфологическое исследование всех удаленных тканей на большом числе срезов в условиях высококвалифицированного патологоанатомического отделения.

Как показал наш опыт, неоптимальные хирургические вмешательства при диссеминированных рецидивах не улучшили отдаленные результаты лечения. Из этого следует важный вывод: активный мониторинг состояния здоровья пациентки после первичного лечения СПОЯ с помощью простого метода УЗИ+СА-125 позволит исключить столь трагическую клиническую картину с диссеминацией рецидива СПОЯ и своевременно выполнить оптимальную циторедукцию. Кроме того, самым главным фактором успешного лечения такой сложной категории больных является фактор хирурга. Только в высокопрофессиональных медицинских учреждениях, где работают опытные хирурги, возможно добиться желаемого результата. Ведь если вспомнить, то полные циторедукции увеличивают продолжительность жизни больных как первичным раком яичников, так и с рецидивом злокачественной опухоли. А что касается пограничных опухолей, то данный фактор работает тем более бесспорно. Но, даже при наличии диссеминированного экстрагонадного рецидива СПОЯ, когда действительно невозможно выполнить полную циторедукцию, нельзя отказываться от хирургического вмешательства. Даже при заведомо неуспешной операции всегда важно получить морфологический материал рецидива. Им может оказаться карцинома low grade, а значит, и тактика лечения меняется, возрастает значение химиотерапии, гормонотерапии, таргетной терапии. Иммуногистохимическое и молекулярно-биологическое исследования рецидивной опухоли обязательно позволят скорректировать тактику лечения.

В заключение приведем редкое клиническое наблюдение многократного рецидивирования СПОЯ и благоприятного исхода благодаря оптимально проведенным операциям. Пациентке А., 38 лет, по поводу серозной пограничной опухоли яичников III В стадии (импланты в большом сальнике) выполнена экстирпация матки с придатками в районном онкодиспансере по месту жительства. Через 4 года обнаружен рецидив заболевания. При обследовании (УЗИ брюшной полости) рецидивные опухоли локализовались в воронко-тазовой связке (2 см), брыжейке сигмовидной кишки (многокамерное образование 9 см), в дне мочевого пузыря. В НИИЦ

онкологии им. Н.Н. Блохина ей выполнена операция в объеме удаления рецидивных опухолей. Операция — без остаточной опухоли. Гистологическое заключение свидетельствовало о мультицентрических зачатках эндосальпингоза, которые трансформировались в серозную цистаденопапиллому пограничного типа. В большом сальнике наблюдались импланты СПОЯ на фоне эндосальпингоза. После операции химиотерапия не проводилась.

Через 6 лет вновь обнаружен второй рецидив в области культи влагалища слева размерами 5,5×4 см. Образование кистозно-солидной структуры располагалось между брыжейкой сигмовидной кишки и наружной подвздошной веной, инфильтрировало мочевой пузырь, тазовую брюшину, брыжейку сигмовидной кишки. Кроме того, наблюдалась диссеминация по париетальной брюшине, единичные опухолевые узлы размерами 0,5–0,8 см, белесоватый налет по куполам диафрагмы. В нашей клинике выполнена повторная операция; рецидивные опухолевые узлы удалены в полном объеме. После операции лекарственного лечения не проводилось. Больная находится под наблюдением более 10 лет без признаков прогрессирования заболевания.

Как видно из представленного наблюдения, при СПОЯ могут происходить неоднократные эпизоды рецидивирования, однако хирургическое лечение с оптимальной циторедукцией позволяет достичь полной клинической ремиссии даже у больных с рецидивирующим течением СПОЯ.

Обсуждение

Экстрагонадные рецидивы СПОЯ встречаются достаточно редко. По данным du Bois, только у 5% пациентов ПОЯ, которым выполнялась пангистерэктомия, возникали экстрагонадные рецидивы [22]. По нашим данным внегонадные рецидивы были выявлены у 9,1% больных СПОЯ и большинство из них (62,2%) были локальными. Локальные рецидивы имели более благоприятное течение и практически всегда излечивались, при условии, если в рецидивной опухоли не обнаруживались клетки рака.

Как и зарубежные авторы, так и мы отметили влияние стадии на дальнейшее развитие рецидива заболевания. Так, 10-летняя выживаемость у больных с I стадией ПОЯ составила 90%, а с III стадией — 60–70% [14–20]. По нашим же данным, безрецидивная выживаемость у больных с I стадией СПОЯ соответствовала 92,9%, а у пациенток с III стадией всего 44,4%. Очевидно низкие цифры выживаемости без прогрессирования у больных III стадией СПОЯ вовсе не свидетельствовали о неблагоприятном

прогнозе заболевания. Всем пациенткам с рецидивом СПОЯ выполнялось хирургическое вмешательство и эффективность лечения напрямую зависела как от оптимальности выполненной операции, так и от морфологии рецидивной опухоли. Так, 5-летняя выживаемость больных, которым были выполнены оптимальные объемы хирургического вмешательства, была высокой и соответствовала 95,2%, а у пациенток с неоптимальными операциями — всего 60%. Похожие результаты мы нашли и в литературе. По данным различных авторов, у больных без остаточной опухоли рецидивы случались в три раза реже (19%) по сравнению с больными с остаточной опухолью (66%), что влияло и на 5-летнюю выживаемость (выживаемость без остаточной опухоли 92%, с остаточной опухолью 69%) [22–25].

В то же время нами было отмечено, что объем первоначально выполненной операции не влиял на вероятность развития рецидива. Ровно так же длительность межрецидивного периода не оказала влияния на продолжительность жизни больных с рецидивом СПОЯ. Основопологающим фактором, оказывающим негативное воздействие на выживаемость, явился фактор морфологии рецидивной опухоли. Неудивительным оказалось то, что присутствие в рецидивной опухоли клеток рака резко снижало продолжительность жизни больных с 95,8 до 50% (5-летняя) и с 89,8 до 33,3% (10-летняя) соответственно.

Таким образом, как показало наше исследование, экстрагонадные рецидивы СПОЯ неоднородны по своей природе и причиной их возникновения могут служить различные факторы: техническая погрешность, мультицентричные зачатки эндосальпингоза или имплантов и, в очень редких случаях, port site рецидивы. Хирургическое лечение является основным и единственным методом лечения рецидивов СПОЯ. Химиотерапия в лечении как первичной СПОЯ, так и рецидива заболевания независимо от его распространенности и выраженности диссеминации неэффективна. Кроме того, оптимальные хирургические вмешательства, как правило, позволяют полностью излечить больных.

Выводы

Экстрагонадные рецидивы СПОЯ возникают у больных независимо от объема первоначальной операции.

Особенностью экстрагонадного рецидивирования СПОЯ является потенциальная возможность возникновения рецидива как через 1 год после операции, так и спустя 15–25 лет после первоначального лечения.

Лечение рецидивов СПОЯ всегда должно быть хирургическим. Химиотерапия неэффективна как при первичных СПОЯ независимо от стадии заболевания, так и при рецидивах вне зависимости от степени распространения опухолевого процесса.

При локальном рецидиве обязательно следует рассматривать возможность выполнения органосохраняющей повторной операции, позволяющей сохранить молодой женщине репродуктивную функцию.

При экстрагонадном рецидиве СПОЯ необходимо стремиться к выполнению полной циторедукции с последующим тщательным морфологическим исследованием удаленных тканей.

Для оптимизации лечения рецидивов СПОЯ всем больным после первичной циторедукции следует помнить о необходимости постоянного динамического мониторинга с помощью ультразвукового исследования.

Применение повторных операций необходимо больным с рецидивирующим течением СПОЯ. При этом, если в опухолевый процесс не вовлечены органы репродуктивной системы, то операции могут быть органосохраняющими.

Основополагающим в диагностике рецидива СПОЯ является морфологический метод. Крайне важно морфологом экспертного уровня дать правильную оценку рецидивной опухоли и выявить в ней клетки рака, если таковые имеются.

Всегда следует помнить, что ошибки морфолога у больных СПОЯ зачастую приводят к тактическим ошибкам и трагическим последствиям, определяя неблагоприятный прогноз.

Фактор хирурга в лечении рецидива СПОЯ является основополагающим. Привлечение абдоминальных хирургов, проктологов, урологов в сложных ситуациях помогает оптимизировать лечение и достичь эффективных результатов и высокой выживаемости больных с рецидивом СПОЯ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Taylor HC. Malignant and semimalignant tumors of the ovary // *Surg. Gynecol. Obstet.* 1929;48:204–230.
2. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition. IARS: Lyon, 2014.
3. Lodhi S, Najam S, Pervez S. DNA ploidy analysis of borderline epithelial ovarian tumours // *J. Pak. Med. Assoc.* 2000;50(10):349–351.
4. Scully R.E, Young RH, Clement PB. Tumor like lesions. Tumors of the ovary and maldeveloped gonads, fallopian tube and broad ligament. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1998:443–444.
5. Shih IeM, R.J. Kurman RJ. Molecular pathogenesis of ovarian borderline tumors: new insights and old challenges // *Clin. Cancer Res.* 2005;11(20):7273–7279.

6. Shim SH, Kim SN, Jung PS et al. Impact of surgical staging on prognosis in patients with borderline ovarian tumours: a meta-analysis // *Eur. J. Cancer.* 2016;54: 84–95.
7. Acs G. Serous and mucinous borderline (low malignant potential) tumors of the ovary // *Am J Clin Pathol.* 2005;123(Suppl.):13–57.
8. Lenhard MS, Mitterer S, Kümper C. Long-term follow-up after ovarian borderline tumor: relapse and survival in a large patient cohort // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;145:189–94. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.04.031> PMID: 19477060
9. Lalwani N, Shanbhogue AK, Vikram R. Current update on borderline ovarian neoplasms AJR // *Am J Roentgenol.* 2010;194(2):330–6. <https://doi.org/10.2214/AJR.09.3936> PMID: 20093592
10. Seidman JD, Horkayne-Szakaly I, Haiba M. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin // *Int J Gynecol Pathol.* 2004;23:41–44. <https://doi.org/10.1097/01.pgp.0000101080.35393.16>
11. Sherman ME, Mink PJ, Curtis R. Survival among women with borderline ovarian tumors and ovarian carcinoma: a population-based analysis // *Cancer.* 2004;100:1045–52. <https://doi.org/10.1002/cncr.20080> PMID: 14983501
12. Ayhan A, Akarin R, Develioglu O et al. Borderline epithelial ovarian tumors // *Aust. N.Z.J. Obstet. Gynecol.* 1991;31(2):174–176.
13. Goldman TL, Chalas E, Chumas J et al. Management of borderline tumors of the ovary // *South. Med. J.* 1993;86(4):423–425.
14. Jimenez AM, Miralles Pi RM, Sanchez AE et al. Ovarian tumors of low malignant potential (borderline). A retrospective study of 31 cases // *Eur. J. Gynaec. Oncol.* 1994;15(4):300–304.
15. Jones MB. Borderline ovarian tumors: current concepts for prognostic factors and clinical management // *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49(3):517–25. <https://doi.org/10.1097/00003081-200609000-00011> PMID: 16885658
16. Lalwani N, Shanbhogue AK, Vikram R. Current update on borderline ovarian neoplasms // *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(2):330–6. <https://doi.org/10.2214/AJR.09.3936> PMID: 20093592
17. Bostwick DG, Tazelaar HD, Ballon SC. Ovarian epithelial tumors of borderline malignancy: a clinical and pathologic study of 109 cases // *Cancer.* 1983;58:2052–64 PMID: 3756820
18. Leake JF, Currie JL, Rosenshein NB. Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential // *Gynecol Oncol.* 1992;47:150–8. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(92\)90099-5](https://doi.org/10.1016/0090-8258(92)90099-5) PMID: 1468692
19. Rimán T, Dickman PW, Nilsson S. Risk factors for epithelial borderline ovarian tumors: results of a Swedish case — control study // *Gynecol Oncol.* 2001;83:575–85. <https://doi.org/10.1006/gyno.2001.6451> PMID: 11733975
20. Nikrui N (1981) Survey of clinical behavior of patients with borderline tumors of the ovary // *Gynecol Oncol.* 1981;12:107–19. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(81\)90102-5](https://doi.org/10.1016/0090-8258(81)90102-5) PMID: 6268484
21. Ortiz BH, Ailawadi M, Colitti C et al. Second primary or recurrence? Comparative patterns of p53 and K-ras mutations suggest that serous borderline ovarian tumors and subsequent serous carcinomas are unrelated tumors // *Cancer Res.* 2001;61(19):7264–7267.

22. Du Bois A, Ewald-Riegler N, du Bois O, Harter P. Borderline tumors of the ovary — a systematic review // Geburtsh. Frauenheilk. 2009;69:807–833.
23. Du Bois A, Trillsch F, Mahner S et al. Management of borderline ovarian tumors // Annals of Oncology. 2016;27 (Suppl. 1):i20–i22. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw090>
24. Trillsch F, Mahner S, JRuetzel JD et al. Clinical management of borderline ovarian tumors // Expert Rev. Anticancer Ther. 2010;10(7):1115–1124.
25. Trope C, Davidson B, Paulsen T et al. Diagnosis and treatment of borderline ovarian neoplasms «the state of the art» // Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2009;30(5):471–482.
26. Crispens MA, Bodurka D, Deavers M et al. Response and survival in patients with progressive or recurrent serous ovarian tumors of low malignant potential // Obstet. Gynecol. 2002;99(1):3–10.
27. Давыдова И.Ю. Серозные пограничные опухоли яичников (клинико-морфологические особенности, лечение, прогноз). Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2018.

Поступила в редакцию 03.03.2021 г.

*I.Iu. Davydova, A.I. Karseladze, V.V. Kuznetsov,
L.A. Meshcheriakova*

Surgical treatment of recurrent borderline serous ovarian tumor

FSBI «N.N. Blokhin national medical research center of oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Recurrences of serous borderline tumors (PCOS) are quite rare and, as a result, have not been sufficiently studied and presented in the literature. Despite the obvious relative «benignity» of borderline tumors, the course and prognosis of recurrent PCOS may be unfavorable. The article describes the reasons influencing the development of recurrence of PCOS, presents various options for recurrence of PCOS, methods of their treatment. This publication highlights the factors influencing the effectiveness of treatment, survival and prognosis of the disease. The article is illustrated with a rare clinical observation of multiple recurrence of PCOS with a favorable outcome.

Key words: serous borderline ovarian tumor, serous atypically proliferating tumor, low grade ovarian tumor, implants, endosalpingosis, psammoma bodies, extragonadal recurrence of serous borderline ovarian tumor

О.Е. Лавринович¹, М.Г. Яковлева¹, И.В. Берлев^{1,2}, А.Ф. Урманчева^{1,2}

Сохранение фертильности больным злокачественными и пограничными опухолями яичников

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Имеющиеся в настоящее время данные о сохранении фертильности у пациенток с ранними стадиями рака яичников указывают на онкологическую безопасность и высокую эффективность, как органосохраняющих операций, так и методов вспомогательных репродуктивных технологий. Международное научное сообщество все чаще обсуждает важность своевременного информирования пациентов и реализации стратегий, направленных на сохранение репродуктивной функции у данной категории больных. Принимая во внимание ограниченное количество наблюдений, исследования о возможных видах сохранения фертильности пациенткам со злокачественными опухолями яичников должны продолжаться.

Ключевые слова: онкофертильность, рак яичников, пограничные опухоли яичников, контролируемая стимуляция яичников, методы вспомогательных репродуктивных технологий, криоконсервация

Введение

Гинекологические злокачественные новообразования являются причиной более одного миллиона новых случаев рака во всем мире, составляя около 12% опухолей, поражающих женское население. Около 10% всех женщин, переживших рак, моложе 40 лет, которые потенциально заинтересованы в сохранении фертильности [6–8]. Вероятность наступления беременности у пациенток, перенесших онкологическое заболевание, на 67% ниже, чем в общей популяции, что напрямую связано с гонадотоксическим воздействием специфической терапии [1]. Рак яичника — одно из наиболее агрессивных онкологических заболеваний женской репродуктивной системы, при котором 5-летняя выживаемость составляет менее 46%. В то же время, около 25% эпителиальных опухолей яичников диагностируются на ранних стадиях (I и II стадия FIGO, 2016 г.) и 5-летняя выживаемость колеблется от 50% до 100% [2–5].

Разработка стратегий сохранения фертильности представляет собой актуальную задачу гинекологической онкологии. Возможность иметь детей в будущем является основой приверженности к лечению и важной перспективой психологической и семейной постонкологической реабилитации. В данном аспекте все больший интерес вызывает консультирование по сохранению фертильности до начала лечения, помогающее пациентам принять адекватное решение о возможностях сохранения собственного генетического материала, основанное на онкологическом диагнозе и степени гонадотоксичности планируемого лечения и прогнозе заболевания. Несмотря на это, большинство онкологов до настоящего времени скептически относятся к данному вопросу, что объяснимо агрессивностью рака яичника и отсутствием убедительных клинических исследований с достаточным числом наблюдений, подтверждающих безопасность и эффективность методов по сохранению фертильности. Низкая частота встречаемости больных ранним раком яичника репродуктивного возраста наиболее вероятно является причиной отсутствия рандомизированных исследований, однако, ряд ретроспективных анализов указывают на безопасность органосохраняющего лечения с последующим благоприятным репродуктивным исходом с применением методик восстановления фертильности.

Органосохраняющее лечение злокачественных опухолей яичников

Исторически гистерэктомия и двусторонняя сальпингофорэктомия являются основой хирургического подхода в лечении рака яичников, независимо от стадии заболевания, что приводит к потере репродуктивных органов [9].

Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии допускают в виде исключения у молодых больных, желающих сохранить фертильность, органосохраняющее лечение [10]. Руководства ESMO также рекомендуют

радикальный хирургический объем для пациентов с I–II стадией рака яичника, допуская сохранение матки и неповрежденного яичника только в исключительных случаях [11].

В каких случаях возможно органосохраняющее лечение для ранних стадий рака яичника?

Существующее настороженное отношение онкологов к органосохраняющим операциям у больных гинекологическим раком демонстрирует низкую частоту подобных операций. Не вызывает сомнений, что такой подход приемлем только в специализированных онкологических стационарах с высокопрофессиональной командой, что обеспечит адекватное хирургическое стадирование, которое является независимым прогностическим фактором безрецидивной и общей выживаемости, и экспертное гистологическое исследование опухолевого процесса [12–14]. После завершения репродуктивных планов рекомендуется выполнить радикальный хирургический объем лечения [15]. В случаях с двусторонним поражением яичников консервативный подход не применяется.

В США было проведено исследование, в которое были включены 1186 женщин с эпителиальными злокачественными опухолями IA или IC стадиями, в том числе 754 женщины (64%), которым выполнялась двусторонняя овариэктомия, и 432 женщины (36%) с цистовариэктомией. По мнению авторов, органосохраняющие операции, включающие сохранение яичников и матки безопасны для молодых женщин с IA и IC стадиями рака яичника [7].

Итальянские ученые провели оценку отдаленных онкологических исходов у пациентов с ранними стадиями злокачественных опухолей яичников, которым было проведено органосохраняющее лечение. Многофакторный анализ показал, что низкая дифференцировка опухоли являлась главным и единственным значимым отрицательным прогностическим фактором, что увеличивало риск возникновения как местного, так и отдаленного рецидива ($p=0,006$). Исследователи пришли к выводу, что консервативное органосохраняющее лечение рака яичников, когда опухоль ограничена яичником и не является низкодифференцированной, может быть предложено пациенту с нереализованной репродуктивной функцией [9]. Ряд других исследований подтверждает, что не существует значительных различий в выживаемости пациентов IA и IC1 стадии [16–17]. По мнению некоторых авторов, основными требованиями для данного типа лечения должны быть хороший прогноз заболевания, 5-летняя выживаемость не менее 95%, ранняя стадия рака яичника (за исключением светлоклеточной гистологической формы) и высокая степень дифференцировки опухоли [8].

Вероятность развития рецидива рака яичника при клинической стадии IA и IC низкая — 8% и 10% соответственно [18].

В основе стратегии хирургического лечения с сохранением фертильности должно быть полноценное информирование пациентов о рисках прогрессирования заболевания и их настойчивое желание, что позволит сформировать показания для сохранения контралатерального яичника и матки [8].

Репродуктивные исходы обнадеживают. Частота спонтанных беременностей после консервативной хирургии рака яичника колеблется от 30 до 60% [19–20].

Герминогенные опухоли яичников встречаются редко (3–5% опухолей яичников), но являются наиболее частыми опухолями яичников у очень молодых женщин (<20 лет), и у большинства пациентов диагностируются на I стадии заболевания [21]. Показатели общей выживаемости высокие, и операции по сохранению фертильности не связаны с ухудшением онкологического прогноза [6]. После органосохраняющего лечения герминогенных опухолей яичников пациентки часто беременеют естественным путем, и беременность не сопровождается осложнениями [22].

Органосохраняющее лечение пограничных опухолей яичников

При пограничных опухолях яичников консервативная хирургия возможна на I–II стадиях и, для отдельных типов опухоли, на III–IV стадиях [23]. Пограничные опухоли яичников, в основном, диагностируются на ранних стадиях с отсутствием инвазивных перитонеальных имплантатов, что сопряжено с благоприятным прогнозом. 10-летняя выживаемость составляет 97% для всех стадий FIGO, а для стадий III и IV — 90%. При одностороннем поражении яичников контралатеральные придатки могут быть сохранены. Если поражены оба яичника, то при желании пациентки сохранить репродуктивную функцию, допустима ультраконсервативная операция — двусторонняя цистэктомия. Если контралатеральный яичник выглядит макроскопически нормальным, большинство авторов не одобряют его биопсию из-за риска снижения овариального резерва и возникновения спаечного процесса [15]. Объем операции должен быть индивидуализирован в зависимости от стадии и гистологических характеристик опухоли. Следует информировать пациентов о повышенном риске рецидива в сохраненной ткани яичников. Известно, что частота рецидивов пограничных опухолей после сохранения яичников составляет 12,5% при I стадии и 44% — при III стадии

по FIGO, и только 13% — для всех стадий в случае радикального хирургического вмешательства. После завершения репродуктивной реализации или при возникновении рецидива следует завершить хирургическое лечение выполнением радикального объема в соответствии с рекомендациями [24–25]. Операция по сохранению фертильности для пациентов с пограничными опухолями яичников возможна и не оказывает отрицательного влияния на долгосрочную выживаемость пациентов [26–28]. Пациенты молодого возраста и с хорошими показателями овариального резерва после консервативного хирургического лечения в состоянии забеременеть самостоятельно. Но должны быть проинформированы о риске снижения резерва яичника и проконсультированы по вопросам сохранения фертильности для оценки репродуктивного статуса и планирования беременности. На основании уже имеющихся исследований контролируемая стимуляция яичников при пограничных опухолях не противопоказана [24, 29].

Сохранение матки

Традиционно и до настоящего времени гистерэктомия является неотъемлемой частью хирургического радикального лечения рака яичников. С развитием методик вспомогательных репродуктивных технологий (криоконсервирующие технологии, донорство ооцитов или эмбрионов), все чаще возникает вопрос о сохранении матки при невозможности сохранения яичников. Шанс самостоятельно выносить и родить генетически неродного ребенка помогает в его принятии и способствует психологическому комфорту семьи.

Диссеминация рака яичников по брюшной полости происходит преимущественно путем слушивания клеток с поверхности опухоли током циркулирующей перитонеальной жидкости [30]. Имеем ли мы право приравнять неповрежденную опухолью матку, по результатам инструментальных методов предоперационного обследования и визуального интраоперационного осмотра, к любому другому непораженному органу брюшной полости?

В Индии проведено ретроспективное исследование, где проанализированы истории болезни 128 пациентов с эпителиальным раком яичников, при этом 88 пациентов были представлены III стадией (FIGO) заболевания и выше. Интраоперационно оценивалась степень поражения серозной оболочки матки, которое было выявлено у 19 (14,8%) пациенток. При гистологическом исследовании операционного материала опухолевое поражение подтвердилось во всех 19 случаях и лишь в одном случае визуально

неизменной матки. Авторы пришли к выводу о возможности сохранения матки у больных с нереализованной репродуктивной функцией при отсутствии интраоперационных признаков поражения опухолью серозной оболочки [31].

На базе онкогинекологического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в период с 2017 г. по 2020 г. был проведен ретроспективный анализ 196 хирургически пролеченных больных раком яичников всех стадий. Всем пациентам выполнялся адекватный объем циторедуктивного хирургического вмешательства, включая хирургическое стадирование для ранних стадий опухолевого процесса. Количество больных ранних стадий рака яичника (IA–IC3 стадий по классификации FIGO, 2016 г.) составило 24 (12%), IA–IIIС стадий — 172 (85%). Возраст пациентов в выборке колебался в интервале от 33 до 80 лет, средний возраст составил 57 лет. Распределение по гистологическим характеристикам опухоли ранних стадий было следующим: серозная карцинома high grade — 46%, эндометриоидная аденокарцинома — 25%, серозная карцинома low grade — 12,5%, муцинозная карцинома — 4%, светлоклеточная карцинома — 12,5%. В группе распространенного рака яичников преобладала серозная карцинома high grade, которая составила 91%. При анализе результатов послеоперационного гистологического исследования операционного материала ни в одном случае ранних стадий рака яичника IA–IC3 не было выявлено метастазирования в матку или имплантационного микрометастазирования. В 172 случаев рака яичника IA–IIIС в 44 (25,6%) наблюдениях было гистологически диагностировано распространение на тело матки, что коррелировало с визуальным интраоперационным обнаружением распространения опухолевого процесса, из них 6 случаев представлены метастазами в матку, включая 1 — в шейку матки, что составило 4,1%, инвазия опухолевых имплантатов серозной оболочки в миометрий — у 20 больных (11,6%), распространение только по серозной оболочке без вовлечения миометрия — у 17 больных (10%). Полученные данные свидетельствуют о низкой степени метастазирования рака яичника в миометрий, что может служить основанием сохранения тела матки для пациентов с нереализованной фертильной функцией при отсутствии видимых признаков имплантационного метастазирования по серозной оболочке.

Следует рекомендовать пациентам с перспективной органосохраняющего лечения обследование на наличие генетических наследственных рисков возникновения рака (носителей мутации в генах BRCA или других наследственных синдромов, ассоциированных с злокачественными

эпителиальными опухолями яичников и раком тела матки) [32].

Вспомогательные репродуктивные технологии

Контролируемая стимуляция яичников (COS) с последующей криоконсервацией эмбрионов или ооцитов — предпочтительный метод сохранения фертильности у онкологических больных, благодаря высокому уровню эффективности по сравнению с другими экспериментальными технологиями. Следовательно, его следует рекомендовать в тех случаях, когда клиническая ситуация и состояние пациента не препятствуют условиям безопасной отсрочки начала онкологического лечения на 2–3 нед [33]. Уже разработаны схемы стимуляции яичников для онкологических пациентов, которые могут быть применены в любой день менструального цикла, так называемые Random-start протоколы [34–36]. Вопрос безопасности индукции овуляции у пациентов с гинекологическим раком до настоящего времени один из самых дискуссионных, но, по имеющимся данным, не связан с повышенным риском рецидива, и последующие беременности не приводят к ухудшению онкологического прогноза [23, 37–38].

Одним из самых спорных вопросов является вопрос безопасности применения гормональных инъекций для стимуляции яичников, и могут ли последующие сверхфизиологические уровни эстрогена привести к прогрессированию эстроген-зависимой опухоли. Существует также теоретический риск обсеменения опухолевыми клетками при извлечении ооцитов у пациенток со злокачественными образованиями яичников. Тем не менее, опубликованное в 2020 г. ретроспективное исследование Ruba A. Akel и соавт., свидетельствует, что применение методик лечения, направленных на сохранение фертильности, в том числе контролируемая овариальная стимуляция, у онкологических пациентов с гинекологическим раком не увеличивает частоту рецидивов. Всего в исследование были включены 41 пациентка со злокачественными опухолями яичников, 14 из которых была проведена стимуляция яичников для криоконсервации ооцитов и эмбрионов. Авторы пришли к выводу, что кратковременная гиперэкспрессия уровней эстрадиола не приводят к прогрессированию рака или увеличению частоты рецидивов [39].

Экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона в серозной пограничной опухоли яичников более выражена, чем в карциноме яичников, что объясняется более высокой степенью дифференцировки клеток, и значительно выше в серозном, чем в муцинозном типе пограничной опухоли.

Несмотря на это, ряд исследований продемонстрировали отсутствие пролиферативного влияния фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) или эстрадиола на первичные культуры клеток серозной пограничной опухоли яичников на разных стадиях [40, 41].

Для пациентов с эстроген-чувствительными опухолями, в том числе опухолями яичников, протоколы стимуляции должны быть дополнены ингибиторами ароматазы для снижения выработки эндогенного эстрогена. Известно, что летрозол снижает уровень эстрогена без ущерба для созревания яйцеклеток или скорости оплодотворения при прохождении цикла контролируемой стимуляции яичников [34, 42].

Учитывая недостаточное количество однозначных результатов исследований, необходимо информировать пациентов о потенциально существующих рисках [43].

Доказана безопасность проведения до 3 циклов контролируемой стимуляции яичников. Для обеспечения хорошего репродуктивного результата желательна криоконсервация не менее 20 зрелых ооцитов [24, 44]. Контролируемую стимуляцию яичников не стоит проводить при наличии опухолевых масс в малом тазу, а только после хирургического лечения. Кроме того, нельзя допускать нарушение целостности опухоли и обсеменения опухолевыми клетками органов малого таза при пункции яичников, что может повлиять на прогноз заболевания [42]. Репродуктивные результаты после органосохраняющего лечения и применения репродуктивных методов, включая частоту беременностей и выкидышей, аналогичны результатам в общей популяции, с шансом на успешную беременность почти в 80% случаев [45].

Данных о проведении контролируемой стимуляции яичников и других методов вспомогательных репродуктивных технологий у пациентов с герминогенными опухолями яичников недостаточно, и вопрос дозволенности не решен.

В настоящее время особого внимания заслуживает культивирование и созревание ооцитов вне организма (*in vitro*) [46]. При невозможности отложить лечение или отказе от стимуляции яичников гонадотропинами, можно рассмотреть метод «доразивания» незрелых ооцитов вне организма женщины, забор которых может быть выполнен, в том числе интраоперационно. Этот метод применим и для девочек препубертатного возраста, которым невозможно провести стимуляцию яичников из-за незрелой гипоталамо-гипофизарной системы [46–48]. До настоящего времени данная методика является сложной ввиду ограниченного количества успешных результатов в сравнении с классическими методами ВРТ.

Криоконсервация ткани яичников у пациентов с ранним раком яичников или пограничными опухолями является весьма спорной из-за возможной контаминации опухолевыми клетками.

Заключение

1. Консервативное хирургическое лечение рака яичников (с сохранением контралатерального яичника) может проводиться пациентам, заинтересованным в сохранении фертильности, при стадиях IA и IC1 высокодифференцированной гистологической формы (за исключением светлоклеточной карциномы, когда органосохраняющее лечение допустимо только при IA стадии) при условии адекватного хирургического стадирования и выполнения хирургического вмешательства в специализированном медицинском учреждении.

2. Выполнение биопсии контралатерального яичника рекомендовано при раке яичников, как этап стадирования, и нежелательно при пограничных эпителиальных или герминогенных опухолях яичников из-за риска снижения овариального резерва.

3. При отсутствии инструментальных и интраоперационных данных о поражении серозной оболочки матки имплантационными метастазами, вероятно, возможно обсуждать вопрос ее сохранения из-за низкого процента изолированного метастазирования в миометрий и шейку матки.

4. Восстановление фертильности женщинам после органосохраняющего хирургического лечения возможно с помощью современных репродуктивных технологий, в том числе контролируемой стимуляцией яичников с применением антиэстрогеновых препаратов.

5. Органосохраняющее лечение у больных ранними стадиями злокачественных опухолей яичников допустимо при возможности тщательного динамического контроля в специализированном учреждении.

6. Стратегия сохранения фертильности онкологическим пациентам требует высокопрофессионального мультидисциплинарного подхода (хирургов, патологоанатомов, репродуктологов и эмбриологов).

7. Онкологи должны информировать пациентов, заинтересованных в сохранении репродуктивной функции, о возможностях органосохраняющего лечения и стратегиях реализации фертильности.

В исследовании, посвященном оценке качества жизни онкологических пациентов, было отмечено, что женщины, получившие полную информацию о риске бесплодия в результате лечения рака и о возможных мерах по сохра-

нению репродуктивной функции, значительно меньше переживали из-за агрессивности терапии и имели более высокий потенциал к излеченности. Потенциальная ятрогенная потеря фертильности, потеря потенциального ребенка, оказывает глубокое эмоциональное воздействие на молодых женщин и иногда может быть более стрессовым, чем сам диагноз рака [49].

Получение специализированных консультаций и развернутой информации по риску потери репродуктивной функции ассоциируется с большей мотивацией к лечению и более высоким качеством жизни в последующем, после выздоровления.

Вклад авторов

Лавринович О.Е. — идея обзора, составление плана статьи, обзор публикаций по теме, анализ полученных данных, написание и редактирование текста рукописи;

Яковлева М.Г. — анализ полученных данных, общее редактирование рукописи;

Берлев И.В. — научное руководство, общее редактирование рукописи;

Урманчеева А.Ф. — научное руководство, общее редактирование рукописи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting // BMC Med. 2016 Jan 4;14:1. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0545-7>. PMID: 26728489; PMCID: PMC4700580
- Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review // Semin Oncol Nurs. 2019;35(2):151-156. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.02.001>. Epub 2019 Mar 11. PMID: 30867104
- 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. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: CA Cancer J Clin. 2020 Jul;70(4):313. PMID: 30207593
- du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO) // Cancer. 2009 Mar

- 15;115(6):1234-44. <https://doi.org/10.1002/cncr.24149>. PMID: 19189349.
5. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE et al. Ovarian cancer statistics, 2018 // *CA Cancer J Clin*. 2018 Jul;68(4):284-296. <https://doi.org/10.3322/caac.21456>. Epub 2018 May 29. PMID: 29809280; PMCID: PMC6621554
 6. Park JY, Kim DY, Suh DS et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for invasive epithelial ovarian cancer: oncologic safety and reproductive outcomes // *Gynecol Oncol*. 2008;110(3):345-53. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.04.040>. Epub 2008 Jun 30. PMID: 18586310
 7. Wright JD, Shah M, Mathew L et al. Fertility preservation in young women with epithelial ovarian cancer // *Cancer*. 2009;115(18):4118-26. <https://doi.org/10.1002/cncr.24461>. PMID: 19670446
 8. Prez-Quintanilla M, Del Real-Ordo ez S, Gallardo-Alvarado L, Cantu-de Leon D. Fertility-sparing treatment for epithelial ovarian cancer: a literature review // *Chin Clin Oncol*. 2020;9(4):48. <https://doi.org/10.21037/cco-20-38>. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32692186
 9. Fruscio R, Corso S, Ceppi L et al. Conservative management of early-stage epithelial ovarian cancer: results of a large retrospective series // *Ann Oncol*. 2013;24(1):138-44. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds241>. Epub 2012 Sep 3. PMID: 22945381
 10. Практические рекомендации RUSSCO/2020;10(3s2):192.
 11. Colombo N, Sessa C, du Bois A et al. ESMO-ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease† // *Ann Oncol*. 2013;24(5):672-705. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz062>. PMID: 31046081
 12. Feichtinger M, Rodriguez-Wallberg KA. Fertility preservation in women with cervical, endometrial or ovarian cancers // *Gynecol Oncol Res Pract*. 2016;3:8. <https://doi.org/10.1186/s40661-016-0029-2>. PMID: 27468354; PMCID: PMC4962474
 13. Trimbos B, Timmers P, Pecorelli S et al. Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long-term analysis from a randomized trial // *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(13):982-7. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq149>. Epub 2010 May 5. PMID: 20445161; PMCID: PMC2911043
 14. Park JY, Heo EJ, Lee JW et al. Outcomes of laparoscopic fertility-sparing surgery in clinically early-stage epithelial ovarian cancer // *J Gynecol Oncol*. 2016;27(2):e20. <https://doi.org/10.3802/jgo.2016.27.e20>. PMID: 26768783; PMCID: PMC4717225
 15. Bentivegna E, Fruscio R, Roussin S et al. Long-term follow-up of patients with an isolated ovarian recurrence after conservative treatment of epithelial ovarian cancer: review of the results of an international multicenter study comprising 545 patients // *Fertil Steril*. 2015;104(5):1319-24. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.06.008>. Epub 2015 Jul 3. PMID: 26149354
 16. Schlaerth AC, Chi DS, Poyner EA et al. Long-term survival after fertility-sparing surgery for epithelial ovarian cancer // *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(7):1199-204. <https://doi.org/10.1111/IGC.Ob013e31819d82c3>. PMID: 19823055
 17. Kwon YS, Hahn HS, Kim TJ et al. Fertility preservation in patients with early epithelial ovarian cancer // *J Gynecol Oncol*. 2009;20(1):44-7. <https://doi.org/10.3802/jgo.2009.20.1.44>. Epub 2009 Mar 31. PMID: 19471664; PMCID: PMC2676494
 18. Zapardiel I, Diestro MD, Aletti G. Conservative treatment of early stage ovarian cancer: oncological and fertility outcomes // *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(4):387-93. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2013.11.028>. Epub 2013 Dec 13. PMID: 24368049
 19. Бахидзе Е.В. Фертильность, беременность и гинекологический рак. СПб: Издательство ДИЛЯ, 2004:288.
 20. Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD et al. Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy // *Gynecol Oncol*. 2002;87(1):1-7. <https://doi.org/10.1006/gyno.2002.6805>. PMID: 12468335
 21. Smith HO, Berwick M, Verschraegen CF et al. Incidence and survival rates for female malignant germ cell tumors // *Obstet Gynecol*. 2006;107(5):1075-85. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000216004.22588.ce>. PMID: 16648414
 22. Ertas IE, Taskin S, Goklu R et al. Long-term oncological and reproductive outcomes of fertility-sparing cytoreductive surgery in females aged 25 years and younger with malignant ovarian germ cell tumors // *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(3):797-805. <https://doi.org/10.1111/jog.12253>. Epub 2013 Dec 10. PMID: 24320102
 23. Zapardiel I, Cruz M, Diestro MD et al. Assisted reproductive techniques after fertility-sparing treatments in gynaecological cancers // *Hum Reprod Update*. 2016;22(3):281-305. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv066>. Epub 2016 Jan 12. PMID: 26759231
 24. Sch ring AN, Fehm T, Behringer K et al. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part I: Indications for fertility preservation // *Arch Gynecol Obstet*. 2018;297(1):241-255. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4594-3>. Epub 2017 Nov 24. PMID: 29177593; PMCID: PMC5762797
 25. Dara E, Fauvet R, Uzan C et al. Fertility and borderline ovarian tumor: a systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options // *Hum Reprod Update*. 2013;19(2):151-66. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms047>. Epub 2012 Dec 12. PMID: 23242913
 26. Maramai M, Barra F, Menada MV et al. Borderline ovarian tumours: management in the era of fertility-sparing surgery // *E cancer medical science*. 2020;14:1031. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.1031>. PMID: 32419843; PMCID: PMC7221127
 27. Vasconcelos I, de Sousa Mendes M. Conservative surgery in ovarian borderline tumours: a meta-analysis with emphasis on recurrence risk // *Eur J Cancer*. 2015;51(5):620-31. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.01.004>. Epub 2015 Feb 3. PMID: 25661104
 28. Helpman L, Beiner ME, Aviel-Ronen S et al. Safety of ovarian conservation and fertility preservation in advanced borderline ovarian tumors // *Fertil Steril*. 2015;104(1):138-44. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.03.038>. Epub 2015 May 5. PMID: 25956371
 29. Druckenmiller S, Goldman KN, Labella PA, Fino ME, Bazzocchi A, Noyes N. Successful Oocyte Cryopreservation in Reproductive-Aged Cancer Survivors // *Obstet Gynecol*. 2016;127(3):474-480. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001248>. PMID: 26855092
 30. Мустафин Р.Н., Халикова Л.В., Хуснутдинова Э.К. Особенности метастазирования рака яичника // *Креативная хирургия и онкология*. 2020;10(4):319-329. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-319-329>

31. Chitrathara K, Sheikh ZA, Vijaykumar DK et al. Is hysterectomy needed in ovarian cancer? // *Indian J Cancer*. 2011;48(4):471-6. <https://doi.org/10.4103/0019-509X.92259>. PMID: 22293263
32. Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN et al. NCCN Guidelines Insights: Ovarian Cancer, Version 1.2019 // *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(8):896-909. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0039>. PMID: 31390583
33. Cakmak H, Rosen MP. Ovarian stimulation in cancer patients // *Fertil Steril*. 2013;99(6):1476-84. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.03.029>. PMID: 23635348
34. ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation, Anderson RA, Amant F, Braat D, D'Angelo A, Chua de Sousa Lopes SM, Demeestere I, Dwek S, Friith L, Lambertini M, Maslin C, Moura-Ramos M, Nogueira D, Rodriguez-Wallberg K, Vermeulen N. ESHRE guideline: female fertility preservation // *Hum Reprod Open*. 2020;2020(4):hoaa052. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa052>. PMID: 33225079; PMCID: PMC7666361
35. Назаренко Т.В. Вспомогательная репродукция в клинической практике. Разбор клинических случаев с использованием международных и отечественных рекомендаций. М.: МедКом-Про, 2020.
36. Рой Хомбург. Стимуляция яичников: практическое руководство. Пер. с англ. / Под ред. И.Ю. Когана, М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
37. Matthews ML, Hurst BS, Marshburn PB et al. Cancer, fertility preservation, and future pregnancy: a comprehensive review // *Obstet Gynecol Int*. 2012;2012:953937. <https://doi.org/10.1155/2012/953937>. Epub 2012 Mar 18. PMID: 22529860; PMCID: PMC3316966
38. Ichinose M, Fujimoto A, Osuga Y et al. The influence of infertility treatment on the prognosis of endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia // *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(2):288-93. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e31827c18a1>. PMID: 23314282
39. Akel RA, Guo XM, Moravek MB et al. Ovarian Stimulation Is Safe and Effective for Patients with Gynecologic Cancer // *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2020;9(3):367-374. <https://doi.org/10.1089/jayao.2019.0124>. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31923372; PMCID: PMC7307696
40. Tourgeman DE, Lu JJ, Boostanfar R et al. Human chorionic gonadotropin suppresses ovarian epithelial neoplastic cell proliferation in vitro // *Fertil Steril*. 2002;78(5):1096-9. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)03367-8](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)03367-8). PMID: 12414000
41. Basille C, Olivennes F, Le Calvez J et al. Impact of gonadotrophins and steroid hormones on tumour cells derived from borderline ovarian tumours // *Hum Reprod*. 2006;21(12):3241-5. <https://doi.org/10.1093/humrep/del301>. Epub 2006 Aug 7. PMID: 16893916
42. Mangili G, Somigliana E, Giorgione V et al. Fertility preservation in women with borderline ovarian tumours // *Cancer Treat Rev*. 2016;49:13-24. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.06.010>. Epub 2016 Jul 7. PMID: 27428850
43. Rizzuto I, Behrens RF, Smith LA. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility // *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 13;2013(8):CD008215. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008215.pub2>. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jun 18;6:CD008215. PMID: 23943232; PMCID: PMC6457641
44. Schattman GL. CLINICAL PRACTICE. Cryopreservation of Oocytes // *N Engl J Med*. 2015;373(18):1755-60. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1307341>. PMID: 26510023
45. Mandelbaum RS, Klar M, Takiuchi T et al. Fertility-sparing treatment for early-stage epithelial ovarian cancer: Contemporary oncologic, reproductive and endocrinologic perspectives // *J Obstet Gynaecol Res*. 2020;46(8):1263-1281. <https://doi.org/10.1111/jog.14302>. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32500605
46. Abir R, Ben-Aharon I, Garor R et al. Cryopreservation of in vitro matured oocytes in addition to ovarian tissue freezing for fertility preservation in paediatric female cancer patients before and after cancer therapy // *Hum Reprod*. 2016;31(4):750-62. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew007>. Epub 2016 Feb 4. PMID: 26848188
47. Brambillasca F, Guglielmo MC, Cotichio G et al. The current challenges to efficient immature oocyte cryopreservation // *J Assist Reprod Genet*. 2013;30(12):1531-9. <https://doi.org/10.1007/s10815-013-0112-0>. Epub 2013 Oct 10. PMID: 24114631; PMCID: PMC3843180
48. Son WY, Henderson S, Cohen Y et al. Immature Oocyte for Fertility Preservation // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:464. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00464>. PMID: 31379739; PMCID: PMC6650526
49. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP et al. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer // *Cancer*. 2012;118(6):1710-7. <https://doi.org/10.1002/cncr.26459>. Epub 2011 Sep 1. PMID: 21887678; PMCID: PMC3235264

Поступила в редакцию 28.05.2021 г.

*O.E. Lavrinovich¹, M.G. Yakovleva¹, I.V. Berlev^{1, 2},
A.F. Urmancheeva^{1, 2}*

Fertility preservation surgeries and reproductive technologies in patients with early ovarian cancer and borderline tumors

¹ N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg

² North-West State Medical University. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg

Currently, available data indicate the oncological safety and high efficiency of fertility preservation surgeries and reproductive technologies in patients with early ovarian cancer. The international scientific community is increasingly discussing the importance of timely patient information and the implementation of fertility preservation strategies in patients with early ovarian cancer. Research in this area should be continued due to the lack of reliable data.

Key words: fertility sparing surgery, ovarian cancer, borderline ovarian tumors, controlled ovarian stimulation, reproductive technologies, cryopreservation

А.М. Беляев, Г.Г. Прохоров, И.А. Буровик, Д.В. Оконечникова

Технология пункционной криоабляции метастатических поражений костей

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

В комплексном паллиативном лечении 32 больных с четвертой стадией заболевания с метастазами в костях была выполнена пункционная криоабляция опухолевых очагов. Каждому пациенту в зависимости от объема поражения проведено от одной до восьми процедур. Использовано новое отечественное азотное оборудование, оснащенное инструментами многократного применения. Процедуры криоабляции выполняли в кабинете компьютерной томографии (КТ) с использованием робототехнической навигации, а также в операционной под ультразвуковым мониторингом. Показаниями к процедуре служили выраженный болевой синдром, прогрессирование заболевания, профилактика патологического перелома, невозможность выполнения хирургического лечения у коморбидных больных. При выполнении криоабляции число и диаметр криозондов, длину иглы и криокамеры криозондов, направление введения и их взаимное расположение определяли в зависимости от размеров и формы опухолевого очага. Детально описаны техника пункционного доступа и правила мониторинга. Рекомендовано избегать разрушения тазового кольца, тазобедренного сустава, тел и дужек позвонков, боковых отделов крестца, а также мест прилегания к кости нервных стволов. Процедуру криоабляции нельзя планировать в случае вовлечения в опухолевый процесс кожи, стенки полого органа, спинного мозга. Высока опасность перелома после выполнения тотальной криоабляции метастаза, если он охватывает более трети диаметра трубчатой кости.

Ключевые слова: криохирургия, криоабляция, метастазы, опухоли костей

Актуальность

Метастатические поражения костей сопровождаются болевым синдромом, функциональными ограничениями, опасностью патологических переломов. Они нередко определяют неблагоприятный исход заболевания даже после успешного удаления основного опухолевого очага, не

всегда отвечают на химиотерапию, носят множественный характер и потому часто не подлежат лучевой терапии. Известно, что чаще остальных опухолей метастазирование в кости характерно для рака молочной железы, опухолей легких. При этом наиболее часто поражаются позвоночник, кости таза и ребра. Современные возможности криохирургии расширились и по-прежнему опираются на опыт отечественных [1, 2] и зарубежных хирургов [3–5], но уже с применением технологии криоабляции на базе аргон-гелиевого оборудования [6, 7]. Одно из основных требований современной медицины заключается в том, что проводимые лечебные и диагностические манипуляции должны быть максимально безопасными. Альтернативой открытым хирургическим вмешательствам при опухолях костей становятся миниинвазивные методы чрескожной абляции. В случае криоабляции КТ является оптимальным методом контроля навигации инструментов и процесса криодеструкции [10].

Материалы и методы

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в качестве паллиативного лечения была выполнена пункционная криоабляция очагов поражения у 32 больных с четвертой стадией заболевания с метастазами в костях. Данные о локализации вторичных очагов представлены таблице, у двух пациентов имелось два очага поражения. Каждому пациенту в зависимости от объема поражения было проведено от одной до восьми процедур; всего было выполнено 54 вмешательства. Использовано новое отечественное азотное оборудование «Система медицинская криотерапевтическая (МКС)» [11, 12], оснащенное инструментами многократного применения. Предварительно в экспериментах была разработана технология пункционной стереотаксической криоабляции опухолей костей с патоморфологическим и метрولوجическим изучением изменений прочности бедренной кости после криодеструкции [9].

Процедуры криоабляции выполняли в КТ кабинете, в том числе с использованием робот-ассистированной навигации и с применением КТ-флюороскопии, а также в условиях малой операционной под ультразвуковым мониторингом.

Показаниями к процедуре служили выраженный болевой синдром, прогрессирование заболевания на фоне проводимой терапии, профилактика и предупреждение возможного патологического перелома и невозможность хирургического лечения в силу выраженной сопутствующей патологии. Исходными данными служили результаты остеосцинтиграфии, КТ и магнитно-резонансной

Локализация метастазов, подвергшихся процедуре криоабляции

Локализация метастатического очага	Число пациентов	Число криоабляций
Таз	12	16
Позвоночник	8	12
Грудина	3	3
Ребра	2	2
Стопа	1	1
Кости голени	4	7
Бедренная кость	2	9
Плечевая кость	2	4
Итого	32	54

томографии (МРТ). Выбор именно методики криоабляции как оптимального способа в сравнении с иными подходами в каждой клинической ситуации определял консилиум с участием врачей-лучевых терапевтов, хирургов, анестезиологов и химиотерапевтов, исходя из реальных возможностей учреждения. После полного обследования пациентов обсуждались клиническая обоснованность вмешательства, возможность четкой визуализации очага, безопасность пункционного доступа к нему, степень возможного последующего снижения механической прочности кости, соответствие криогенной мощности оборудования объему поражения. В дальнейшем уточняли особенности, связанные с навигацией инструментов и мониторингом процедуры.

Результаты

После решения вопроса о клинической целесообразности вмешательства само выполнение пункционного доступа к опухолевому поражению кости являлось техническим этапом. При внутрикостном распространении опухоли основным способом контроля за продвижением инструментов в заданную точку служила компьютерная томография. Применение высокопольной МРТ было ограничено ввиду магнитных свойств вспомогательных инструментов и криозондов. Флюороскопическая приставка к КТ аппарату и робототехническое оборудование облегчали позиционирование инструментов в случае глубокого расположения очага поражения. Ультразвуковой мониторинг был возможен в случаях разрушения кортикальной пластинки и формирования мягкотканого компонента. При ультразвуковой навигации для контроля над продвижением инструментов обычно использовали метод «свободной руки».

Инструменты для криоабляции, используемые в аппарате «Система медицинская криотерапевтическая (МКС)», сформированы в комплекты, каждый из которых включает криозонд, стилет, сверло, инъекционную термопару и интродьюсеры (рис. 1). Размеры стандартных вспомогательных инструментов по диаметру и длине соответствуют аналогичным параметрам криозонда.

Диаметр иглы криозонда аппарата «МКС» может составлять 1,5, 2,0 и 3,0 мм. Диаметр стилета и сверла превышает диаметр иглы криозонда на 0,4 мм, что позволяет провести криозонд через костный канал в условиях интерпозиции краев надкостницы и мягких тканей в просвет сформированного отверстия. Внутренний просвет интродьюсера обеспечивает прохождение стилета, его длина варьирует в зависимости от глубины мягкотканного слоя на линии доступа к кости. Марка «медицинской» стали инструментов исключала возможность перелома или фрагментации стилета и сверла, а при неадекватном усилии обеспечивала их пластическую деформацию. Плотный контакт интродьюсера с поверхностью кости исключал обсеменение мягкотканного канала доступа при выбросе наружу костного и опухолевого детрита.

Комплектация инструментов для каждого конкретного случая могла изменяться, каждый криозонд проходил контрольное тестирование на соответствие его заявленным паспортным параметрам хладопроизводительности. Сформированный набор инструментов помещали в специальные кассеты и стерилизовали в аппаратах «Стеррад».

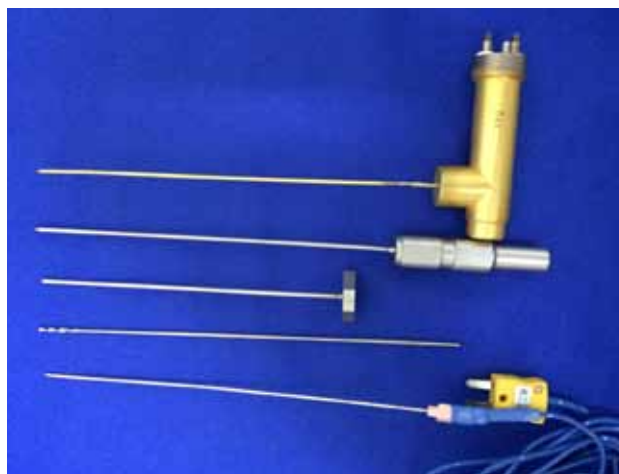


Рис. 1. Инструменты для миниинвазивной криоабляции опухолевых поражений костей. Комплект «1,50 мм». Снизу вверх: инъекционная термопара в корпусе иглы G19; сверло диаметром 1,90 мм; интродьюсер — внутренний диаметр 1,95 мм, наружный 2,25 мм; стилет 1,90 мм, длина 165,00 мм; криозонд диаметр иглы 1,5 мм, длина иглы 180,00 мм, длина криокамеры 15,00 мм

Перед началом каждой процедуры составляли стереотаксический план ее проведения. Параметры хладопроизводительности каждого криозонда, которые определяют конечные размеры длины, ширины и формы ледяного эллипса, известны из его паспортных данных. Это позволяло планировать взаимное расположение криозондов так, чтобы обеспечить полный охват опухоли ледяным фронтом с захватом не менее 2 мм неизменной костной ткани. Чтобы

исключить возможность последующего ятрогенного патологического перелома вследствие послеоперационного снижения прочности кости, оставляли интактной не менее 2/3 окружности трубчатой кости. Число и диаметр криозондов, длину иглы и криокамеры криозондов, направление введения и их взаимное расположение определяли в зависимости от размеров и формы опухолевого очага. Точку прокола кожи намечали в секторе безопасного доступа, директрису движения инструментов ориентировали перпендикулярно к поверхности кости в точке предстоящей перфорации компактной пластинки. Средствами контроля над процессом охлаждения служили границы ледяного шара, заметные на экране монитора при КТ сканировании, и

результаты прямой термометрии в зоне криоабляции. В последнем случае инъекционные термометры из комплекта криогенного оборудования вводили в контрольные точки вблизи нервных стволов и крупных сосудов.

Процедуру криоабляции выполняли в условиях гибридной операционной, а в кабинете КТ выделяли стерильную зону. Обезболивание обеспечивали наркозом; его вид зависел от длительности и сложности процедуры. Положение больного на столе томографа всегда определялось стереотаксическим планом вмешательства, было ограничено размерами апертуры гентри и необходимостью перемещения стола во время сканирования. Для исключения движений пациента использовали вакуумный иммобилизационный матрас.

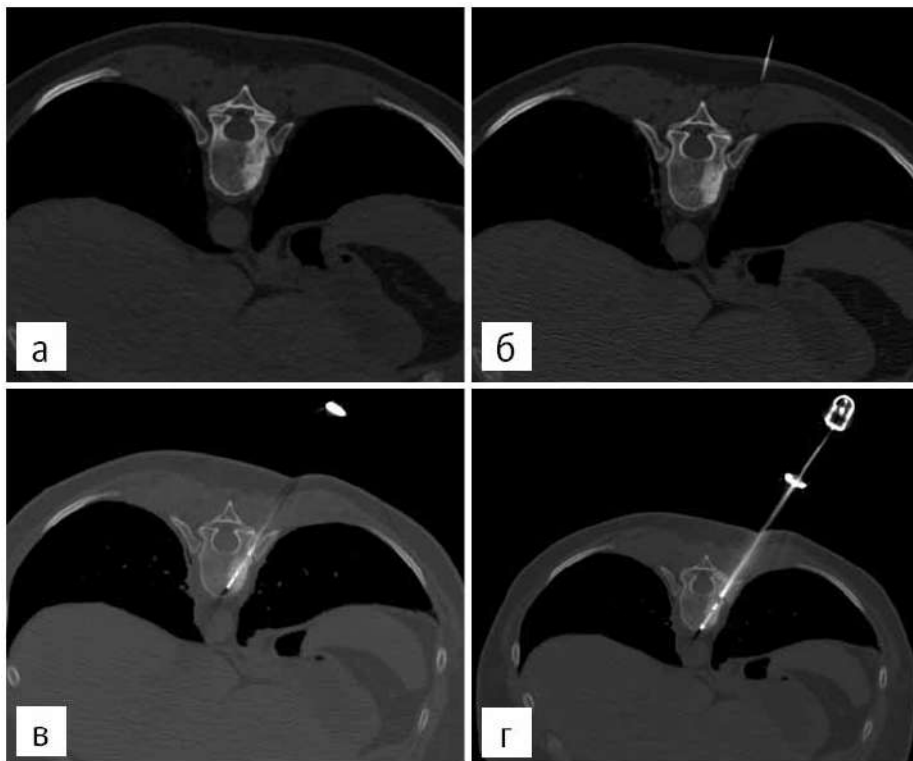


Рис. 2. КТ сканы 11 грудного позвонка. Основные этапы доступа при криоабляции очага метастатического поражения: а — очаг деструкции в теле позвонка (предоперационное сканирование); б — индикаторная инъекционная игла в мягких тканях спины: отклонение линии доступа от расчетной директрисы на 5°; в — стилет с интродьюсером, установленный в зону поражения; г — конечная позиция криозонда после завершения доступа

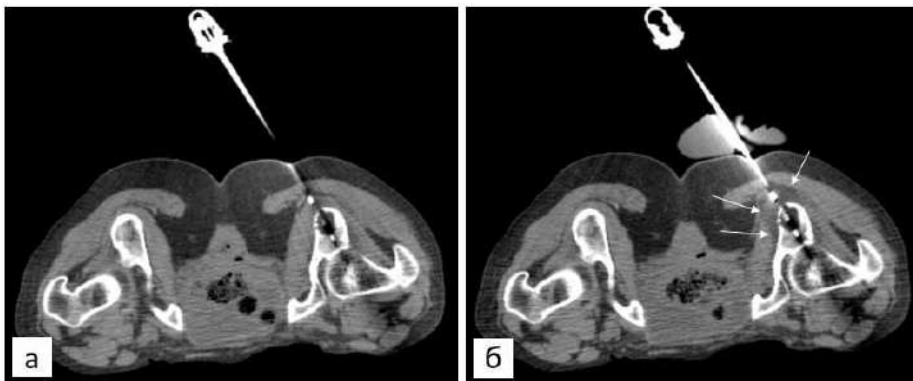


Рис. 3. КТ сканы седалищных костей. Очаг литической деструкции в левом седалищном бугре: а — криозонд в зоне поражения перед началом охлаждения; б — контроль абляции, определение границ ледяной сферы (стрелки)

Начало процедуры включало предоперационное сканирование, определение и ограничение зоны интереса. Успешность выполнения процедуры в первую очередь зависела от точности установки криозондов. В соответствии с известными зонами безопасных пункционных доступов определяли точку прокола кожи и вводили в нужном направлении пилотную спицу или инъекционную иглу, повторным сканированием убеждались в точности позиционирования и выхода на линию выбранного направления. Иглу заменяли пилотным стилетом с надетым на него интродьюсером и продвигали стилет к поверхности кости в точке предстоящей перфорации. Если прочность кости не позволяла пройти компактную пластинку стилетом, его извлекали, в интродьюсер вводили сверло и трепанировали кость с помощью дрели, в образовавшийся канал через интродьюсер вводили криозонд, подключенный к криогенному аппарату (рис. 2).

Охлаждение криозондов начинали после контрольного сканирования и подтверждения точности их установки. Этапы выполнения процедуры контролировали дополнительными сканированиями (рис. 3). Скорость и уровень охлаждения задаются аппаратом МКС автоматически, но было возможным и произвольное управление параметрами охлаждения самим оператором. После достижения заданного уровня охлаждения (от минус 10 °С на границе ледяной сферы до минус 190 °С — в ее центре) удерживали границы оледенения в течение не менее 5 мин, после чего прекращали подачу хладагента на 15 мин для пассивного оттаивания опухоли. После достижения положительных значений температуры криозондов выполняли повторение охлаждения с соблюдением правил первого цикла. Однако при повторном цикле охлаждения скорость распространения ледяного фронта всегда выше, что требовало особенного внимания и своевременного сдерживания интенсивности охлаждения.

Нельзя сказать, что качество визуализации ледяного шара на КТ всегда безупречно. Поэтому параметры режима работы КТ аппарата, контрастность и яркость изображения изменяли в зависимости от засвечивания зоны интереса артефактами от криозонда, различной плотности окружающих мягких тканей.

После окончания процедуры криозонды и интродьюсеры извлекали после появления на индикаторном табло аппарата цифр плюсовой температуры не ниже 20 °С. В заключение на места проколов кожи накладывали наклейки.

В первые сутки после выполнения процедуры пациенты предъявляли жалобы на умеренную боль в покое в зоне криоабляции, которые

обычно не требовали дополнительных назначений. В случаях изначального болевого синдрома пациенты сразу после процедуры испытывали облегчение. При обширных зонах криодеструкции на фоне развивающегося отека мягких тканей возникала необходимость в медикаментозном обезболивании.

Как известно, снижение прочности кости возможно к концу первой недели после криодеструкции [8, 9, 13]. В своей практике мы избегали ситуаций, при которых зона криоабляции могла разрушить целостность тазового кольца или свод тазобедренного сустава и поэтому не прибегали к послеоперационной иммобилизации, пациентам рекомендовали ограничение нагрузок, исключение прыжков и поднятия тяжестей.

Выводы

Компьютерная томография обеспечивает точную навигацию миниинвазивных инструментов и контроль над процессом оледенения опухоли.

Представленное инструментальное и аппаратное оснащение позволяет реализовать все этапы процедуры пункционной миниинвазивной криоабляции опухолей костей.

Представленная технология стереотаксического криогенного разрушения опухолей костей может иметь успешное клиническое применение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисеня И.И., Парфирьева Е.М., Богоутдинова А.В. Возможности применения криодеструкции в лечении опухолей костей // Сибирский онкологический журнал. 2005;2(14):59.
2. Демичев Н.П., Дианов С.В. Профилактика рецидивирования доброкачественных опухолей костей методом криодеструкции // Вопросы онкологии. 2008;54(5):592–595.
3. Marcove RC, Miller TR, Cahan WC. The treatment of primary and metastatic bone tumors by repetitive freezing // The bulletin of the New York Academy of Medicine. 1968;44(5):532–544.
4. Meller I, Weinbroum A, Bickels J, Dadia S et al. 15 years of bone tumor cryosurgery: a single-centre experience of 440 procedures and long term follow-up // European Journal of Surgical Oncology. 2008;34(8):921–927.
5. Veth RPH, Schreuder HWB, Geest ICM. Cryosurgery for bone tumors. Modern cryosurgery for cancer // World Sciences. 2012:773–779.
6. Erinjeri JP, Clark TWI. Cryoablation: mechanism of action and devices // J. Vasc. Interv. Radiol. 2010;21(8):187–91. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2009.12.403>
7. Bickels J, Kollender Y, Merimsky O et al. Closed argon-based cryoablation of bone tumours // The Journal of Bone and Joint Surgery. 2004;86-B:714–8.
8. Беляев А.М., Прохоров Г.Г. Криогенные технологии в онкологии // Вопросы онкологии. 2015;61 (3):317–322.

9. Беляев А.М., Прохоров Г.Г., Сушников В.А. и др. Изменения структуры и механической прочности кости после пункционной криодеструкции в эксперименте // Травматология и ортопедия России. 2019;25(2):123–133.
10. Буровик И.А., Прохоров Г.Г. Компьютерная томография как метод контроля проведения чрескожной пункционной криоабляции опухолей // Лучевая диагностика и терапия. 2019;(4):57–65.
11. Прохоров Г.Г., Гасанов М.И., Клепиков В.В. и др. Малоинвазивная криотерапевтическая система // Медицинская техника. 2017;(1):30–33.
12. Прохоров Г.Г., Беляев А.М., Прохоров Д.Г. Приборы для малоинвазивной пункционной криодеструкции. Основы клинической криомедицины. СПб. 2017:565–568. ISBN 978-5-519-50989-3.
13. Pritsch T, Bickels J, Wu CC et al. The risk for fractures after curettage and cryosurgery around the knee // Clinical Orthopaedics and Related Research. 2007;458:159–167.

Поступила в редакцию 08.04.2021 г.

*A.M. Belyaev, G.G. Prokhorov, I.A. Burovik,
D.V. Okonechnikova*

Cryoablation technology for bone metastases

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

Puncture cryoablation of tumor lesions was performed as a part of complex palliative treatment of 32 patients with the fourth stage of the disease with bone metastases. Each patient, depending on the extent of the lesion, underwent from one to eight procedures. New domestic nitrogen equipment with reusable instruments was used. Cryoablation procedures were performed in the room for Computed Tomography (CT) using robotic navigation, as well as in the operating room under ultrasound monitoring. The indications for the procedure were severe pain syndrome, disease progression, prevention of pathological fractures, and the impossibility of performing the surgical treatment in patients with comorbidities. When performing cryoablation, the number and diameter of cryoprobe, the length of the needle and cryoprobe tip, the direction of insertion, and their mutual positioning were determined depending on the size and shape of the tumor lesion. The technique of puncture approaches and monitoring rules are described in detail. It is recommended to avoid the destruction of the pelvic ring, hip joint, to be careful in cases of tumor localization in the body and arches of the vertebrae, in the lateral parts of the sacrum, in the places where the nerve trunks adhere to the bone. The cryoablation procedure cannot be planned if the skin, the wall of a hollow organ, and the spinal cord are involved in the tumor process. There is a high risk of fracture after performing total cryoablation of metastasis if it covers more than a third of the diameter of the tubular bone.

Key words: cryosurgery, cryoablation, metastases, bone tumors

*О.Ю. Щелкова^{1,2}, М.В. Яковлева¹, Е.Б. Усманова³, Д.И. Софронов³,
П.А. Рыльников⁴, Я.А. Саржевская⁴, А.Г. Сальков³*

К разработке психосоциальной модели качества жизни онкологических больных после ампутации нижней конечности

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

⁴ «Московский» филиал ФГУП «Московское протезно-ортопедическое предприятие» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, Москва

Общая тенденция гуманизации медицины в последние десятилетия наряду с признанием целесообразности биопсихосоциального подхода к пониманию здоровья и болезни человека поставила на повестку дня проблему качества жизни больных, что дало толчок к проведению соответствующих исследований. В данной статье на основе анализа современной отечественной и зарубежной литературы и опыта работы в онкоортопедической клинике обосновывается необходимость изучения указанной проблемы, а также представлены результаты первого этапа исследования качества жизни и ряда факторов, определяющих его, у пациентов с онкологическим поражением костей и мягких тканей нижних конечностей, перенесших ампутацию. Показано, что такое изучение должно быть комплексным и включать анализ объективных функциональных возможностей и клинических показателей больных, субъективную оценку основных аспектов качества жизни после ампутации, а также индивидуально-психологических, социальных и демографических характеристик больных. Это предполагает разработку теоретической модели, включающей названные компоненты анализа в их интегрированном единстве и взаимодействии, а также математическую и эмпирическую проверку такой модели. Разработка психосоциальной модели качества жизни позволит создавать научно обоснованные программы индивидуализированной психологической помощи и социальной реабилитации онкологических больных, перенесших ампутацию нижней конечности. Для разработки модели авторами — врачами и клиническими психологами Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России и Санкт-Петербургского государственного университета — на основе анализа совре-

менной литературы предложена программа исследования, основные пункты которой и первые результаты ее реализации представлены в статье.

Ключевые слова: опухоли костей и мягких тканей, ампутация нижней конечности, качество жизни, реабилитация, психосоциальные факторы, программа исследования

Введение

В течение последних десятилетий во всех областях медицины интенсивно проводятся исследования качества жизни больных, что отражает общую тенденцию гуманизации медицины и признание необходимости целостного, биопсихосоциального подхода к пониманию здоровья и болезни человека. Такой подход позволяет воспринимать пациента не как нозологическую единицу, а как неповторимую индивидуальность, видеть в больном не только объект диагностики и терапии, но и субъект со сложным психологическим миром [1]. Внимание врачей все больше фокусируется не на отдельной болезни и ее симптомах, а на пациенте как целостной личности с ее жизненными проблемами, переживаниями, способами и ресурсами психологической адаптации к болезни. Выявление этих психосоциальных аспектов болезни служит основой для личностно-ориентированной психотерапии и профилактики вторичных психических расстройств при хронических соматических заболеваниях, особенно приводящих к стойкой утрате работоспособности, существенным изменениям в привычном укладе жизни и социальных позициях больного. Именно поэтому концепция качества жизни, связанного со здоровьем (КЖЗ), признана одной из ведущих концепций современной медицины, интегрирующей физическое, психическое и социальное функционирование человека в условиях болезни и лечения.

Согласно основным положениям этой концепции, качество жизни является сложным интегральным понятием, включающим в себя такие аспекты, как сохранность физических функций и степень физических страданий; психологическое состояние, ощущение независимости и удовлетворенность своим бытием в настоящий момент; возможность профессиональной деятельности; качество социальных контактов и другие аспекты. Таким образом, качество жизни интегрирует все параметры функционирования личности в условиях болезни — физические, психологические, социальные, и все чаще рассматривается как критерий эффективности лечебно-восстановительных мероприятий [2, 3].

Многомерный характер КЖЗ отражается в концептуальных и методических подходах к его исследованию, выделении двух основных способов измерения качества жизни в медицине — «объективный», отражающий оценку врачом физического состояния пациента и связанных с ним возможностей/ограничений жизненного функционирования больного, и «субъективный», в котором главная роль отводится оценке удовлетворенности больного различными сторонами жизнедеятельности в связи с ситуацией болезни [4, 5]. Доминирующим в настоящее время является представление о качестве жизни как системном феномене, отражающем степень удовлетворенности человека своим физическим, психологическим, социальным и духовным состоянием (благополучием). Это согласуется с определением качества жизни, данным Всемирной организацией здравоохранения, согласно которому КЖЗ отражает восприятие индивидуумами своей позиции в жизни в контексте культуры и системы ценностей общества, в котором они живут, и в связи с их собственными ценностями, ожиданиями, стандартами и интересами [6].

На основании этих представлений, коллективом авторов, сотрудников Санкт-Петербургского государственного университета и НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, в рамках протокола разработки методов восстановления онкологических больных после ампутации нижней конечности предложена программа изучения клинических, психологических и социальных аспектов качества жизни пациентов с онкологической патологией костей и мягких тканей нижних конечностей. Реализация этой программы могла бы конкретизировать основные направления психологической помощи, социальной и функциональной реабилитации больных, прошедших через ампутацию. Для этого необходима разработка психосоциальной модели, включающей субъективную оценку пациентом основных аспектов качества жизни после

ампутации, а также анализ индивидуально- и социально-психологических факторов, ее определяющих. Модель предполагает возможность анализа субъективных аспектов качества жизни, психосоциальных характеристик и объективных характеристик функционального состояния больных в их интегрированном единстве и взаимодействии.

Первым этапом разработки психосоциальной модели явился аналитический обзор современной литературы, отражающей клинические аспекты ампутации нижних конечностей, а также обзор исследований качества жизни больных, перенесших ампутацию.

Клинические аспекты ампутаций нижних конечностей

Исследования показывают, что 93,4% всех ампутаций нижних конечностей связаны с сосудистыми заболеваниями, причем частота заболеваемости увеличилась на 27% в период с 1988 по 1996 г. [7, 8]. Травма, вызывающая только 5,8% ампутаций нижних конечностей, является наиболее частой причиной во втором и третьем десятилетии жизни. Онкологические заболевания составляют 0,8% всех ампутаций и являются наиболее распространенной причиной в возрасте от 10 до 20 лет [7].

Причины ампутации различаются в зависимости от региона. В развивающихся странах травма является основной причиной, вызванной неадекватным лечением переломов, последствий дорожно-транспортных и других происшествий. В странах с недавней историей войны или гражданских беспорядков травма может составлять до 80% всех ампутаций. В развитых странах на долю болезней приходится 68% всех ампутаций, выполняемых каждый год. Диабет, заболевания периферических сосудов и инфекции являются основными причинами незаживающих язв, которые, в свою очередь, являются основной причиной ампутации нижней конечности [9].

Саркомы костей и мягких тканей — сравнительно редкая группа опухолей. В России ежегодно регистрируется около 10 000 новых случаев, что составляет 1% всех злокачественных новообразований. Заболеваемость составляет 30 случаев на 1 000 000 населения, из них 80% — саркомы мягких тканей [10]. Саркомы мягких тканей конечностей составляют 60% от общего числа и возникают на нижних и верхних конечностях в соотношении 3:1. Около 75% сарком (включая саркомы костей) возникают в области коленного сустава [10]. Редкость и неоднородность сарком делает необходимым централизованное лечение в специализированных отделениях.

Лечение саркомы конечности обычно включает в себя удаление больших объемов мышц и костей, а также проведение химио- и лучевой терапии. Несмотря на значительные успехи современной медицины (и онкологии в частности), неуклонное увеличение числа органосохранных операций, около 7% пациентов, получавших лечение, будут подвержены ампутации [11]. Показаниями к ампутации конечности в онкологии являются: а) первичная злокачественная опухоль кости с прорастанием в магистральные сосуды и массивным внекостным компонентом; б) саркома мягких тканей с поражением кости и магистральных сосудов. Кроме того, ампутация конечности выполняется с паллиативной целью при далеко зашедшем опухолевом процессе. При выборе уровня ампутации при онкологических заболеваниях конечностей учитывается локализация и морфологическое строение опухоли, а также необходимость получения наиболее полноценной для протезирования культы. В табл. 1 представлен уровень ампутации с учетом локализации поражения [12].

Таблица 1. Выбор уровня ампутации с учетом локализации поражения (по схеме Colley)

Уровень поражения	Уровень ампутации
Верхняя треть плеча	Межлопаточно-грудная ампутация
Лопаточная кость	Межлопаточно-грудная ампутация
Средняя и нижняя треть плеча	Экзартикуляция в плечевом суставе
Предплечье	Средняя треть плеча
Кисть	Предплечье
Тазовая кость, бедренная кость над вертелом	Межподвздошно-брюшная ампутация
Верхняя треть бедра, под вертелом	Экзартикуляция в тазобедренном суставе
Нижняя треть бедра	Ампутация бедра в верхней трети
Верхняя и средняя треть голени	Нижняя треть бедра
Нижняя треть голень	Верхняя треть голени
Стопа	Верхняя треть голени

Пациенты, излеченные от онкологического заболевания, сталкиваются с физическими и психологическими проблемами, болью и снижением качества жизни [13]. В этих случаях эффективная поддержка и реабилитация критически важны для достижения хороших функциональных результатов и возвращения к нормальной жизни.

Качество жизни после ампутации нижней конечности

Результаты изучения качества жизни пациентов после ампутации нижней конечности представлены в работах отечественных авторов [14,

15], однако большая часть психологических исследований в этой области реализуется за рубежом и отражена в иностранной литературе. Так, в работе А. Grzebień и соавт. [16] представлены существующие в современной науке многочисленные и разносторонние подходы к исследованию КЖЗ после ампутации. Проблеме качества жизни после ампутации нижней конечности посвящены новые работы Е.М. Balk и соавт. [17], F. Davie-Smith и соавт. [18], M. Young и соавт. [19]. В работе R. Sinha и соавт. [20] представлены результаты использования опросника «Общего статуса здоровья» (SF-36) для анализа факторов, влияющих на физический и психический аспекты качества жизни. Согласно полученным данным, использование протеза и сопутствующие заболевания существенно влияли на физический аспект, тогда как профессиональная деятельность и отсутствие осложнений определяли основные компоненты психического здоровья после ампутации. S.A. Mohammed и соавт. [21] определили, что на качество жизни пациентов после ампутации нижней конечности существенно влияют возраст, пол, семейное положение и место ампутации, тогда как уровень образования, тип профессиональной деятельности и жилищные условия не влияют на качество жизни после ампутации.

А. Knežević и соавт. [22] сравнивали качество жизни пациентов после ампутации разного объема. Исследователи сообщают, что пациенты после ампутации ниже коленного сустава характеризуются более высокой физической активностью и работоспособностью, а также лучшим общим КЖЗ, в то время как пациенты, перенесшие ампутацию выше колена, обладают более низким качеством жизни. L.V. Fortington и соавт. [23] также отмечают влияние уровня ампутации на физическое состояние пациента, в то время как в работе В. Muraczyńska и Т. Cieslak [24] показано, что независимо от вида и уровня ампутации, а также времени, прошедшего с момента проведения процедуры, социальная активность пациентов остается на среднем уровне.

Физическая активность после ампутации конечности в основном зависит от возраста, что было показано в исследовании R. Sinha и соавт. [20]. Люди старше 65 лет обладают более низкой физической активностью, чем молодые пациенты, однако достоверных различий в показателях умственной работоспособности, выполнения социальных ролей, экономического статуса и соматической симптоматики между этими группами выявлено не было. В других исследованиях показано, что пожилой возраст все же оказывает негативное влияние на восстановительный процесс: после ампутации нижней конечности пожилые люди зачастую

отказываются от полноценной реабилитации и нередко оказываются в социальной изоляции [20, 21].

По данным исследователей, возможность ходить имеет важную роль в формировании качества жизни — люди, способные ходить, лучше справляются с социальными ролями [23]. S. Akarsu и соавт. [25] отмечают, что пациентам после ампутации очень трудно адаптироваться к произошедшим изменениям и новому образу жизни. Авторы сравнивали качество жизни и функционирования больных после односторонней и двусторонней ампутации нижних конечностей; выявлено, что люди, перенесшие двустороннюю ампутацию, находятся в значительно худшей физической форме и сообщают о подавленном настроении.

Отмечено также, что протезирование существенно положительно влияет на КЖЗ пациентов после ампутации: качество жизни и удовлетворенность пациентов повышается, когда они используют протез, в то время как восприятие собственного тела и удовлетворенность протезированием не отличаются при разном уровне ампутации. В ряде исследований показана достоверная связь между мотивацией ношения или отказа от ношения протеза и основными параметрами КЖЗ [26–28]. В этом контексте важно отметить, что настоящий этап исследований в области качества жизни пациентов, перенесших ампутацию, характеризуется фокусированием на проблеме восстановления после калечащей операции с учетом появления новейших технологий реабилитации и высокофункциональных бионических протезов, резко меняющих функциональные возможности пациентов.

Ряд современных исследований посвящен изучению изменения схемы тела у пациентов в связи с ампутацией нижней конечности [29–31], что также представляется актуальным в контексте изучения качества жизни. Многие исследователи подчеркивают связь снижения КЖЗ с наличием фантомных болей у пациентов после ампутации нижней конечности [20, 26, 32].

Анализ современной отечественной и зарубежной литературы показывает, что на различные аспекты КЖЗ и восстановительного лечения после ампутации нижней конечности оказывают влияние факторы как физического, так и социально-демографического и индивидуально-психологического характера. Большинство исследований посвящено реабилитации людей после потери конечности в связи с травмой. Исследования качества жизни пациентов после ампутации и особенности протекания восстановительного процесса с учетом влияния онкологического заболевания, сопряженного с витальной угрозой, крайне малочисленны [33, 34].

Программа исследования качества жизни онкологических больных после ампутации нижней конечности

Состояние изучения проблемы качества жизни онкологических больных после ампутации нижней конечности было учтено при разработке программы комплексного исследования, целью которого является построение теоретической и математической психосоциальной модели КЖЗ больных, перенесших ампутацию в связи с онкологическим поражением нижних конечностей.

Реализация цели исследования на первом этапе предполагает выполнение конкретных задач, состоящих в 1) объективной оценке функционального состояния и основных ограничений жизнедеятельности пациентов после ампутации нижней конечности в связи с опухолевым поражением костей и мягких тканей конечностей; 2) изучении основных параметров качества жизни пациентов после ампутации, включая субъективную удовлетворенность физическим, психическим и социальным функционированием; 3) изучении индивидуально-психологических характеристик эмоциональной, ценностно-смысловой и мотивационно-поведенческой сфер личности, а также механизмов психологической адаптации — стратегий, личностных и средовых ресурсов совладания со стрессом болезни (механизмов копинга); 4) изучении социальных позиций и системы значимых отношений личности, включая отношения в ближайшем социальном окружении, наличие социальной поддержки, отношение к лечению и приверженность ему (комплаентность), зоны максимальной социальной фрустрированности и уровень дистресса в связи с болезнью, а также 5) в установлении взаимосвязи психосоциальных и клинических характеристик с основными параметрами качества жизни пациентов после ампутации нижней конечности; 6) в разработке на основании результатов эмпирического исследования теоретической психосоциальной модели качества жизни больных, перенесших ампутацию нижней конечности, в дальнейшем подлежащей проверке с помощью методов математического моделирования.

Для решения задач исследования планируется использовать комплекс методов оценки качества жизни пациентов с онкологическим поражением различных отделов опорно-двигательного аппарата; структурированное клинико-психологическое интервью, специально разработанное для онкологических больных, перенесших ампутацию нижних конечностей; психометрические (тестовые) методы психологической диагностики, а также методы математико-статистической обработки данных, включенные в современные статисти-

ческие пакеты. Вся совокупность клинических, психологических и социальных характеристик каждого больного, полученных с помощью этих методов, отражается в Информационной карте, содержащей 105 признаков. Опыт применения совокупности названных исследовательских подходов и методов отражен в публикациях авторов, объединенных общей темой изучения качества жизни и психологической диагностики в онкоортопедической клинике [35–39].

Важно отметить, что все методы исследования качества жизни, используемые в исследовании, являются опубликованными, апробированными и хорошо зарекомендовавшими себя в работе с разными категориями больных. К ним, в частности, относятся «Краткий общий опросник оценки статуса здоровья» («The Medical Outcomes Study Short Form 36 Items Health Survey», SF-36) [40, 41]; «Специализированный опросник качества жизни при онкологической патологии» («Quality of Life Questionary» — Core 30 of European Organization for Research and Treatment Cancer, EORTC QLQ-C30) с дополнительным модулем BM-22, разработанный Группой оценки качества жизни при Европейской организации лечения и исследования рака (EORTC Study Group on Quality of Life) [42, 43]. Необходимо отметить, что модуль EORTC «Bone Metastases» (BM-22) используется для изучения специфических симптомов, отражающих качество жизни пациентов со злокачественными новообразованиями в костях [43]; ранее авторами настоящего проекта модуль был переведен на русский язык и валидизирована его русскоязычная версия [44]. Программа исследования включает также апробацию авторского специализированного опросника для изучения качества жизни пациентов, перенесших ампутацию в связи с опухолевым поражением костей и мягких тканей конечностей, и модуля, направленного на исследование качества жизни пациентов, страдающих фантомными болями после ампутации нижней конечности, проверку его чувствительности к изменениям субъективного отношения к различным аспектам жизни и здоровья после объективно фиксируемых изменений функционального состояния вследствие лечебно-восстановительных мероприятий. С этой же целью будут использованы шкалы субъективной (VAS) [45, 46] и объективной врачебной (Watkins) оценки болевого синдрома [47].

В исследовании будет использована разработанная авторами и зарегистрированная в «Федеральной службе по интеллектуальной собственности» (Роспатент) компьютерная «Программа для выявления влияния отношения к болезни на качество жизни пациентов с онкологической патологией (ТОБКЖ)» (Свидетельство о государственной

регистрации программ для ЭВМ №2017612434 от 21.02.2017 г.). Психологические характеристики больных будут получены с помощью современных методов психологической диагностики, соответствующих задачам исследования: медико-социологическая шкала «Уровень социальной фрустрированности» (УСФ) [48], «Интегративный тест тревожности (ИТТ)» [49], тест-опросник «Стратегии совладающего поведения (ССП)» [50], тест-опросник «Большая пятерка» [51], «Тест смысложизненных ориентаций (СЖО)» [52].

Материал и методы

Изучены данные качества жизни и психологических характеристик больных, перенесших ампутацию нижней конечности в связи с опухолевым поражением костей и мягких тканей конечностей, в период восстановительного лечения после хирургических вмешательств. Группу сравнения составят больные после ампутации нижней конечности в связи с сахарным диабетом и пациенты, прошедшие через ампутацию нижней конечности в связи с атеросклерозом. Все пациенты с опухолями получают лечение в отделе общей онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Все пациенты с сахарным диабетом и атеросклерозом получают лечение в «Городской клинической больнице № 15 им. О.М. Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы.

Такова программа разработки психосоциальной модели качества жизни онкологических больных после ампутации нижней конечности. Реализация исследовательской программы позволит выявить основные параметры качества жизни, а также изучить эмоциональный статус, личностные характеристики, особенности совладающего поведения и ценностно-мотивационной сферы пациентов, перенесших ампутацию нижней конечности в связи с онкологической и неонкологической патологией, при этом основные параметры качества жизни будут исследованы на разных этапах лечебно-реабилитационного процесса и во взаимосвязи с объективными показателями (уровнем физической активности, функциональным статусом и клиническими показателями) и социально-демографическими характеристиками больных. На модели пациентов, перенесших ампутацию нижней конечности, планируется показать роль психологических факторов в восстановительном лечении после калечащей операции путем установления взаимосвязи между функциональным результатом реабилитации и психосоциальными характеристиками больных.

Результаты

К настоящему времени получены результаты изучения (описательные статистики) основных параметров качества жизни, оценки выраженности болевого синдрома по Watkins (врачом), субъективные оценки боли 22 пациентов с опухолевым поражением костей и мягких тканей, перенесших ампутацию нижней конечности (мужчины — 36,4%; средний возраст больных $56,3 \pm 2,4$ лет). Также с помощью критерия Спирмена проведен корреляционный анализ для выявления взаимосвязи показателей качества жизни и выраженности болевого синдрома в данной группе пациентов.

Таблица 2. Качество жизни онкологических пациентов после ампутации, связанное с общим состоянием здоровья

Названия и стандартные обозначения шкал опросника SF-36		M±m
PF	Физическое функционирование	33,00±18,21
RP	Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	10,00±10,00
BP	Интенсивность боли	18,80±8,71
GH	Общее состояние здоровья	53,80±3,83
VT	Жизненная активность	33,00±7,18
SF	Социальное функционирование	37,50±17,23
RE	Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	33,33±21,08
MN	Психическое здоровье	52,80±11,76

Примечание. В опроснике SF-36 большие значения шкальных оценок соответствуют лучшим характеристикам качества жизни; максимальная оценка по каждой шкале — 100.

Таблица 3. Качество жизни пациентов после ампутации, связанное с онкологической патологией

Названия и стандартные обозначения шкал опросника EORTC QLQ C-30		M±m
QL-2	Общая оценка качества жизни	38,43±4,72
Симптоматические шкалы		
FA	Слабость	50,62±5,83
NV	Тошнота и рвота	12,04±4,0
PA	Боль	49,07±6,80
DY	Одышка	31,48±7,37
SL	Нарушения сна	50,00±5,56
AP	Потеря аппетита	42,59±6,49
CO	Констипация	27,78±8,63
DI	Диарея	7,41±4,31
FI	Финансовые затруднения	46,30±7,20
Функциональные шкалы		
PF-2	Физическая активность	50,74±6,78
RF-2	Ролевая активность	43,52±7,76
EF	Эмоциональная активность	63,43±5,14
CF	Когнитивная активность	73,15±5,24
SF	Социальная активность	51,85±6,45

Примечание. Шкалы опросника QLQ C-30 имеют разную направленность: в функциональных шкалах более высокая оценка соответствует более высокому уровню качества жизни; то же касается общей оценки КЖ; в симптоматических шкалах, напротив, более высокому уровню качества жизни соответствует меньшая шкальная оценка.

Таблица 4. Взаимосвязь показателей опросника качества жизни онкологических пациентов после ампутации и выраженности болевого синдрома

Шкалы опросника EORTC QLQ C-30	Шкалы оценки выраженности болевого синдрома	
	VAS	Watkins
Симптоматические шкалы		
FA	,694**	,435
PA	,827**	,711**
DY	,458	,629*
AP	,661*	,513
Функциональные шкалы		
CF	-,655*	-,602*
SF	-,561*	-,341

Примечание. В табл. 4 указаны только значимые взаимосвязи шкальных оценок: ** корреляция значима на уровне 0,01; * корреляция значима на уровне 0,05.

Согласно результатам исследования, представленным в табл. 2, пациенты с опухолевым поражением костей и мягких тканей после ампутации обладают сниженным качеством жизни по ряду параметров: страдает физическая активность больных, особенно значимо снижается качество жизни по параметру ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием пациентов, что говорит о значительных изменениях жизнедеятельности, с которыми пациенты сталкиваются после ампутации. Также снижена жизненная активность больных и ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием. Помимо этого, затронута сфера социальной активности: пациенты с опухолевым поражением костей и мягких тканей характеризуются сниженным качеством жизни по параметру социального функционирования. Особого внимания требует проблема снижения качества жизни пациентов по параметру болевых ощущений, значительно влияющих на все сферы жизнедеятельности.

Как видно из табл. 3, данные опросника EORTC QLQ C-30 согласуются с данными методики SF-36 и дополняют их. Согласно полученным результатам, пациенты с опухолевым поражением костей и мягких тканей, перенесшие ампутацию нижней конечности, характеризуются общим снижением качества жизни и ролевой активности, которое в значительной степени обусловлено астеническими проявлениями (общая слабость, нарушения сна, снижение аппетита) и болевыми ощущениями; характерна озабоченность своим финансовым положением в связи с болезнью и утратой трудоспособности.

Как видно из табл. 4, была выявлена взаимосвязь между параметрами качества жизни пациентов после ампутации и болевым синдромом. Согласно полученным результатам (данные QLQ C-30), качество жизни больных по параметру интенсивности и распространенности болевых ощущений, утомления и потери аппетита прямо коррелирует с субъективной оценкой пациентами своих болевых ощущений (VAS), при

этом качество жизни по параметрам когнитивного и социального функционирования обратно коррелирует с субъективной оценкой боли пациентами. Также качество жизни по параметру боли прямо коррелирует с объективной оценкой (оценкой врачом), болевых ощущений онкологических пациентов после ампутации (Watkins). Прямая корреляция, помимо этого, отмечена между качеством жизни по параметру диареи и объективной оценкой боли врачом и обратная корреляция выявлена между когнитивным функционированием и объективной оценкой болевого синдрома.

Заключение

Настоящее исследование посвящено изучению качества жизни, психологических и социальных факторов, его определяющих, у онкологических больных, перенесших ампутацию нижней конечности, в связи с перспективной задачей возвращения пациентов к профессиональной деятельности, социальной активности и удовлетворяющему их межличностному общению. Исследование связано с изменением возможностей лечения онкологических пациентов с тяжелыми формами заболевания, ранее неизлечимыми, и новыми возможностями восстановления больных после калечащей операции, ставшего возможным в связи с новыми технологиями реабилитации и появлением высокофункциональных бионических роботизированных протезов, и потому является современным и актуальным. Реализация представленной программы исследования могла бы конкретизировать основные направления психологической помощи, социальной и функциональной реабилитации больных. Гарантом успешности реализации программы в определенной степени является междисциплинарный исследовательский подход и сотрудничество врачей-онкологов и клинических психологов, работающих с данной категорией больных.

Предварительные результаты исследования говорят о значительном снижении качества жизни онкологических пациентов, перенесших ампутацию нижней конечности. Особое внимание привлекает снижение качества жизни пациентов по параметру болевых ощущений, которое взаимосвязано как с субъективной оценкой пациентами собственных болевых ощущений, так и с объективной оценкой болевого синдрома, данной врачом. Можно заключить, что боль, испытываемая онкологическими больными после ампутации нижней конечности, значительно влияет на снижение состояния общего благополучия пациентов, а также на снижение социальной и когнитивной активности больных, что позволяет

сформировать представление о первостепенной задаче психосоциальной реабилитации в этой группе пациентов, требующей работы с болевыми ощущениями и формирования способов совладания со стрессом в результате болевого синдрома.

Вклад авторов

Авторы внесли равнозначный вклад в написание статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование было поддержано грантом РФФИ Рег. № 20-013-00573.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдовский И.В. Проблема причинности в медицине (этиология). М.: Медгиз, 1962 [Davydovskiy I.V. The problem of causality in medicine (etiology). Moscow: Medgiz Publ., 1962 (In Russ.)].
2. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е изд. М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007 [Novik A.A., Ionova T.I. Guidelines for research of the quality of life in medicine. 2nd ed. Moscow: ZAO «OLMA Media Grupp» Publ., 2007 (In Russ.)].
3. Вассерман Л.И., Трифонова Е.А. Методология исследования связанного со здоровьем качества жизни. В кн.: Вассерман Л.И., Щелкова О.Ю. (науч. ред.). Психологическая диагностика расстройств эмоциональной сферы и личности: коллект. моногр. СПб.: Скифия-принт, 2014:30–43 [Vasserman L.I., Trifonova E.A. Research methodology for health-related quality of life. In: Vasserman L.I., Shchelkova O.Yu. (Ed.). St. Petersburg: Skifiya-print Publ., 2014:30–43. (In Russ.)].
4. Бурковский Г.В., Кабанов М.М., Коцюбинский А.П. и др. Методология и проблемы создания и использования измерительных инструментов качества жизни психически больных // Психосоциальная реабилитация и качество жизни. СПб., 2001:80–93 [Burkovskiy G.V., Kabanov M.M., Kotsyubinskiy A.P. et al. Methodology and problems of creating and using measuring instruments for the quality of life of mentally ill patients // Psikhosotsial'naya reabilitatsiya i kachestvo zhizni. St. Petersburg, 2001:80–93. (In Russ.)].
5. Вассерман Л.И., Трифонова Е.А. Дискуссионные вопросы концептуализации и методологии исследования качества жизни в медицине // Сибирский психологический журнал. 2007;26:112–119 [Wasserman L.I., Trifonova E.A. Methodological issues in quality of life research in medicine // Sibirskiy psikhologicheskij zhurnal. 2007;26:112–119. (In Russ.)].
6. The WHOQOL Group. What is quality of life? // World Health Forum. 1996;17(4):354–356.
7. Dillingham TR, Pezzin LE, MacKenzie EJ. Limb amputation and limb deficiency: epidemiology and recent trends in the United States // Southern Medical Journal.

- 2002;95(8):875–883. <https://doi.org/10.1097/00007611-200208000-00018>
8. Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes-related amputations of lower extremities in the Medicare population. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2001;50(43):954–958.
 9. Moxey PW, Gogalniceanu P, Hinchliffe RJ et al. Lower extremity amputation: a review of global variability incidence // *Diabetic Medicine.* 2011;28:1144–1153. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03279.x>
 10. Феденко А.А., Горбунова В.А. Саркомы мягких тканей // Поволжский онкологический вестник. 2012(2) [Электронный ресурс]. <https://doi.org/10.2891/289-sarkomy-myagkikh-tkaney> (дата обращения: 15.06.2020) [Fedenko A.A., Gorbunova V.A. Sarcomas of soft tissues // *Povolzhskiy onkologicheskii vestnik.* 2012;2 [Electronic resource]. <https://doi.org/10.2891/289-sarkomy-myagkikh-tkaney> (data obrashcheniya date of access: 15.06.2020). (In Russ.)].
 11. National Cancer Intelligence Network. Bone and soft tissue sarcomas; UK incidence and survival: 1996 to 2010. West Midlands: PHE Knowledge & Intelligence Team; 2013.
 12. Иванова В.Д., Колсанов А.В., Миронов А.А., Яремин Б.И. Ампутации. Операции на костях и суставах: Учебное пособие для студентов медицинских вузов. Самара, 2013 [Ivanova V.D., Kolsanov A.V., Mironov A.A., Yaremin B.I. Amputation. Operations on bones and joints: A textbook for medical students. Samara, 2013 (In Russ.)].
 13. Ng Kee Kwong T, Furtado S, Gerrand C. What do we know about survivorship after treatment for extremity sarcoma? A systematic review // *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(9):1109–1124. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.03.015>
 14. Золоев К.Г., Васильченко Е.М. Исследование качества жизни в клинической практике // Медицина в Кузбассе. 2004(1):41–44 [Zoloev K.G., Vasil'chenko E.M. Study of the quality of life in clinical practice // *Meditsina v Kuzbasse.* 2004;(1):41–44. (In Russ.)].
 15. Швальб П.Г., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Баранов С.В. Причины вторичных ампутаций у больных с хронической критической ишемией нижних конечностей после реконструктивных операций // Новости хирургии. 2010;18(1):41–45 [Shval'b P.G., Kalinin R.E., Suchkov I.A., Baranov S.V. Causes of secondary amputations in patients with chronic critical ischemia of the lower extremities after reconstructive surgery // *Novosti Khirurgii.* 2010;18(1):41–45. (In Russ.)].
 16. Grzebie A, Chabowski M, Malinowski M et al. Analysis of selected factors determining quality of life in patients after lower limb amputation- a review article // *Pol Przegl Chir.* 2017;89(2):57–61. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0009.8980>
 17. Balk EM, Gazula A, Markozannes G et al. Psychometric Properties of Functional, Ambulatory, and Quality of Life Instruments in Lower Limb Amputees: A Systematic Review // *Arch Phys Med Rehabil.* 2019;100(12):2354–2370. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2019.02.015>
 18. Davie-Smith F, Paul L, Stuart W et al. The influence of socio-economic deprivation on mobility, participation, and quality of life following major lower extremity amputation in the West of Scotland // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;57(4):554–560. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.10.011>
 19. Young M, McKay C, Williams S et al. Time-related changes in quality of life in persons with lower limb amputation or spinal cord injury: protocol for a systematic review // *Syst Rev.* 2019;8(1):191. <https://doi.org/10.1186/s13643-019-1108-3>
 20. Sinha R, van den Heuvel WJA, Arokiasamy P. Factors affecting quality of life in lower limb amputees // *Prosthet Orthot Int.* 2011;35(1):90–96. <https://doi.org/10.1177/0309364610397087>
 21. Mohammed SA, Shebl AM. Quality of Life among Egyptian Patients with Upper and Lower Limb Amputation: Sex Differences // *Adv Med.* 2014;2014:674323. <https://doi.org/10.1155/2014/674323>
 22. Knežević A, Salamon T, Milankov M et al. Assessment of quality of life in patients after lower limb amputation // *Med Pregl.* 2015;68(3–4):103–108. <https://doi.org/10.2298/mpns1504103k>
 23. Fortington LV, Dijkstra PU, Bosmans JC et al. Change in health-related quality of life in the first 18 months after lower limb amputation: a prospective, longitudinal study // *J Rehabil Med.* 2013;45(6):587–594. <https://doi.org/10.2340/16501977-1146>
 24. Muraczyńska B, Cieslak T. Functional and social activity of patients after deduction of limb as measures of quality of life // *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska Lublin. Polonia.* 2003;58(13):338–343.
 25. Akarsu S, Tekin L, Safaz I et al. Quality of life and functionality after lower limb amputations: comparison between uni- vs. bilateral amputee patients // *Prosthet Orthot Int.* 2013;37(1):9–13. <https://doi.org/10.1177/0309364612438795>
 26. Zidarov D, Swaine B, Gauthier-Gagnon C. Quality of life of persons with lower-limb amputation during rehabilitation and at 3-month follow-up // *Arch Phys Med Rehabil.* 2009;90(4):634–645. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2008.11.003>
 27. Bragaru M, Dekker R, Geertzen JH, Dijkstra PU. Amputees and sports: a systematic review // *Sports Med.* 2011;41(9):721–740. <https://doi.org/10.2165/11590420-000000000-00000>
 28. Hafner BJ, Gaunaud IA, Morgan SJ et al. Construct validity of the Prosthetic Limb Users Survey of Mobility (PLUS-M) in adults with lower limb amputation // *Arch Phys Med Rehabil.* 2017;98(2):277–285. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2016.07.026/>
 29. Степанов Н.Г. Ампутация голени и бедра (клинический опыт). Нижний Новгород: ДЕКОМ, 2003 [Stepanov N.G. Leg and femur amputation (clinical experience). Nizhniy Novgorod: DEKOM Publ., 2003 (In Russ.)].
 30. Никишина В.Б., Иванова Н.Л., Петраш Е.А., Ахметзянова А.И. Нарушение схемы тела при ампутации нижних конечностей // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2016(4):124–131. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2016-4/21> [Nikishina V.B., Ivanova N.L., Petrash E.A., Ahmetzyanova A.I. Disturbance of body scheme after lower limb amputations // *Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik «Chelovek i ego zdorov'ye».* 2016(4):124–131. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2016-4/21> (In Russ.)].
 31. Pirowska A, Wloch T, Nowobilski R et al. Phantom phenomena and body scheme after limb amputation: a literature review // *Neurol Neurochir Pol.* 2014;48(1):52–59. <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2013.03.002>
 32. Cohen SP, Gilmore CA, Rauck RL et al. Percutaneous Peripheral Nerve Stimulation for the Treatment of Chronic

- Pain Following Amputation // *Mil Med.* 2019;184(7-8):e267–e274. <https://doi.org/10.1093/milmed/usz114>
33. Kaulzarić N, Kaulzarić KS, Kolundzić R. Prosthetic rehabilitation of persons with lower limb amputations due to tumour // *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2007;16(3):238–243. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2006.00727.x>
 34. Robert RS, Ottaviani G, Huh WW et al. Psychosocial and functional outcomes in long-term survivors of osteosarcoma: a comparison of limb-salvage surgery and amputation // *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(7):990–999. <https://doi.org/10.1002/pbc.22419>
 35. Усманова Е.Б., Сушенцов Е.А., Щелкова О.Ю. Качество жизни пациентов с опухолями костей // *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2015(1):55–61 [Usmanova E.B., Sushentsov E.A., Shchelkova O.Yu. Quality of life in patients with bone tumors // *Sarkomy kostey, myagkikh tkaney i opukholi kozhi*. 2015(1):55–61 (In Russ.)].
 36. Усманова Е.Б., Щелкова О.Ю., Сушенцов Е.А. и др. Качество жизни и выживаемость пациентов с опухолевым поражением костей // *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2019;11(2):34–39 [Usmanova E.B., Shchelkova O.Yu., Sushentsov E.A. et al. Quality of life and survival rate in patients with bone tumors // *Sarkomy kostey, myagkikh tkaney i opukholi kozhi*. 2019;11(2):34–39 (In Russ.)].
 37. Щелкова О.Ю., Усманова Е.Б., Горбунов И.А., Сушенцов Е.А. Психологическая адаптация к болезни и качество жизни пациентов с опухолевым поражением костей // *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова*. 2018;25(3):62–72. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2018-25-3-62-72> [Shchelkova O.Yu., Usmanova E.B., Gorbunov I.A., Sushentsov E.A. Psychological adjustment and quality of life in patients with bone tumor // *Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. akad. I.P. Pavlova*. 2018;25(3) 62–72. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2018-25-3-62-72> (In Russ.)].
 38. Щелкова О.Ю., Усманова Е.Б., Сушенцов Е.А. Психологическая диагностика в онкоортопедической клинике // *Вопросы онкологии*. 2019;65(2):198–204 [Shchelkova O.Yu., Usmanova E.B., Sushentsov E.A. Psychodiagnostics in oncoorthopedic clinic // *Voprosy onkologii*. 2019;65(2):198–204 (In Russ.)].
 39. Shchelkova O.Y., Usmanova E.B. Quality of life and relation to disease in patients with bone sarcoma // *Psychology in Russia: State of the Art*. 2015;8:22–31. <https://doi.org/10.11621/pir.2015.0103>.
 40. Вассерман Л.И., Щелкова О.Ю. Медицинская психодиагностика: Теория, практика, обучение. СПб.; М.: Изд. Центр «Академия», 2004 [Vasserman L.I., Shchelkova O.Yu. Medical psychodiagnostics: Theory, practice, training. St. Petersburg; Moscow: Izd. Tsentr «Akademiya» Publ., 2004 (In Russ.)].
 41. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide. Boston, MA: New England Medical Center, The Health Institute, 1993.
 42. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology // *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365–376. <https://doi.org/10.1093/jnci/85.5.365>
 43. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Sullivan M. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. Brussels: The EORTC Study Group on Quality of Life, EORTC Data Center, 1995.
 44. Усманова Е.Б., Щелкова О.Ю., Исурина Г.Л. и др. Опросник качества жизни для пациентов с онкоортопедической патологией // *Консультативная психология и психотерапия*. 2019;27(2):147–166. <https://doi.org/10.17759/cpp.2019270210> [Usmanova E.B., Schyolkova O.Yu., Isurina G.L. et al. Quality of Life Questionnaire for Patients with Oncoorthopedic Disease // *Konsul'tativnaya psikhologiya i psikhoterapiya*. 2019;27(2):147–166. <https://doi.org/10.17759/cpp.2019270210> (In Russ.)].
 45. Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain // *Pain*. 1976;2(2):175–184. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(76\)90113-5](https://doi.org/10.1016/0304-3959(76)90113-5)
 46. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP) // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(Suppl 11):240–252. <https://doi.org/10.1002/acr.20543>
 47. Watkins RG, Brien JPO, Jones D. Comparisons of preoperative and postoperative MMPI data in chronic back pain patient // *Spine*. 1986;11(4):385–390.
 48. Вассерман Л.И., Беребин М.А., Иовлев Б.В. Психологическая диагностика уровня социальной фрустрированности. В кн.: Вассерман Л.И., Щелкова О.Ю. (науч. ред.). Психологическая диагностика расстройств эмоциональной сферы и личности: коллект. моногр. СПб.: Скифия-принт, 2014:187–213 [Vasserman L.I., Berebin M.A., Iovlev B.V. Psychological diagnostics of the level of social frustration. In: Vasserman L.I., Shchelkova O.Yu. (Ed.). Psychological Diagnostics of Emotional Sphere and Personality Disorders: Collective. monog. St. Petersburg: Skifiya-print Publ., 2014:187–213 (In Russ.)].
 49. Бизюк А.П., Вассерман Л.И., Иовлев Б.В. Психологическая диагностика тревоги и тревожности у взрослых. В кн.: Вассерман Л.И., Щелкова О.Ю. (науч. ред.). Психологическая диагностика расстройств эмоциональной сферы и личности: коллект. моногр. СПб.: Скифия-принт, 2014:96–114 [Bizyuk A.P., Vasserman L.I., Iovlev B.V. Psychological diagnosis of anxiety and anxiety in adults. In: Vasserman L.I., Shchelkova O.Yu. (Ed.). Psychological Diagnostics of Emotional Sphere and Personality Disorders: Collective. monog. St. Petersburg: Skifiya-print Publ., 2014:96–114 (In Russ.)].
 50. Вассерман Л.И., Абабков В.А., Трифонова Е.А. Совладание со стрессом: теория и психодиагностика. СПб.: Речь, 2010 [Vasserman L.I., Ababkov V.A., Trifonova E.A. Coping: theory and psychodiagnostics. St. Petersburg: Rech Publ., 2010 (In Russ.)].
 51. Первин Л., Джон О. Психология личности: теория и исследования. М.: Аспект-Пресс, 2001 [Pervin L., John O. Personality: Theory and research. Moscow: Aspekt-Press Publ., 2001 (In Russ.)].
 52. Леонтьев Д.А. Тест смысловых ориентаций. 2-е изд. М.: Смысл, 2006 [Leont'ev D.A. Test of meaningful orientations. 2nd ed. Moscow: Smysl Publ., 2006 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 22.10.2020 г.

*O.Yu. Shchelkova^{1, 2}, M.V. Iakovleva¹, E.B. Usmanova³,
D.I. Sofronov³, P.A. Rylnikov⁴, Ya.A. Sarzhevskaya⁴,
A.G. Salkov³*

The development of quality of life psychosocial model in cancer patients after lower limb amputation

¹ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg

² «Bekhterev National Medical Research Centre of Psychiatry and Neurology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg

³ FSBI «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

⁴ Moscow branch of FSUE «Moscow Prosthetic and Orthopedic Enterprise» of the Ministry of Labour and Social Protection of the Russian Federation, Moscow

The general trend of humanization in medicine in recent decades, along with the biopsychosocial approach to health and illness, has put on the agenda the problem of patients' quality of life, which resulted in numerous researches. The relevancy of this issue and the need of its investigation is substantiated

in the present article on the ground of the analysis of modern literature and the work experience in the oncoorthopedic clinic; the results of the first stage of quality of life study and number of factors determining it in patients with bone and soft tissues tumors in lower extremities who underwent amputation are presented. Such a study should be comprehensive and should include an analysis of the objective functional capabilities and clinical indicators of patients, the subjective assessment of the main aspects of quality of life after amputation, as well as the psychological, social, demographic characteristics of patients. This implies the development of a theoretical model including the components of analysis in their integrated unity and interaction, as well as mathematical and empirical verification of the model. The development of quality of life psychosocial model can help to create scientifically based programs of individualized psychological assistance and social rehabilitation of cancer patients undergoing amputation of lower limb. The authors –doctors and clinical psychologists of the N.N. Blokhin Cancer Research Center and the St. Petersburg State University– put forward a research program in order to develop such a model, as well as present the first results of its implementation.

Key words: bone and soft tissues tumors, lower limb amputation, quality of life, rehabilitation, psychosocial factors, research program

Е.В. Хмелевский, Н.М. Бычкова

Особенности болевого синдрома у больных с метастатическим поражением скелета

МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, Москва

Цель исследования. Поиск критериев для оценки сравнительной радиочувствительности костных метастазов различной природы.

Введение. Болевой синдром является самым частым и одним из наиболее тяжелых клинических проявлений костных метастазов. Лучевая терапия — один из наиболее востребованных методов лечения этой патологии — эффективна у 60–90% больных. Однако полного стойкого эффекта удается добиться лишь в 30–50% случаев. Отсутствие убедительных объективных критериев полноты противоопухолевого воздействия затрудняет поиски максимально эффективных, с одной стороны, и безопасных, с другой — доз и режимов облучения костных метастазов. Может ли такой субъективный фактор, как боль, стать объективным критерием оценки сравнительной радиочувствительности костных метастазов?

Материалы и методы. В первой части исследования представлены современная классификация боли, методики ее оценки, а также механизмы и особенности формирования костно-метастатической боли. Рассмотрены и радиобиологические закономерности обезболивания при низкодозной противопалительной лучевой терапии. Анализ этих особенностей свидетельствует в пользу именно противоопухолевого, а не иного механизма обезболивания при высокодозном облучении.

Для уточнения взаимосвязи выраженности болевого синдрома с другими клиническими проявлениями проанализировано 810 собственных наблюдений метастатического поражения скелета опухолями различных локализаций и морфологии.

Результаты. Установлено, что выраженность болевого синдрома у больных с метастазами в скелет прямо коррелирует с полом, протяженностью метастатического поражения костной структуры и, в значительно меньшей степени, связана с деформацией кости в зоне поражения. Интенсивность боли не зависит от локализации ни первичной опухоли, ни метастаза и не коррелирует с наличием неврологической симптоматики.

Заключение. Полученные данные позволяют считать, что полнота и стойкость обезболивания могут отражать реальную радиочувствительность костных метастазов различной природы, но с учетом пола пациента и протяженности поражения в зоне облучения.

Ключевые слова: метастазы в скелет, боль, радиочувствительность

Введение

Метастазы в скелет — один из наиболее частых вариантов прогрессирования злокачественных опухолей различной природы [1, 2]. Важнейшим клиническим проявлением костных метастазов является болевой синдром, который, наряду с более редкими осложнениями: компрессией спинного мозга или периферических нервов, патологическими переломами, гиперкальциемией, значительно ухудшает качество жизни пациентов, а порой — делает ее нетерпимой. Лучевая терапия на протяжении многих лет остается самым востребованным методом лечения этой тяжелой патологии, обеспечивая снижение болевого синдрома у 60–90% больных с вероятностью полного обезболивания в 30–50% случаев [3–5].

Одним из ключевых понятий при планировании лучевой терапии является представление о сравнительной радиочувствительности мишени. Обычно это представление формируется на основе данных о девитализации опухолевых клеток данного гистогенеза при облучении *in vitro* (например, величина SF2) и морфологической или/и клинико-инструментальной оценке эффективности лучевой терапии, построенной на основе стандартных шкал: ВОЗ, RECIST. Подобные шкалы ориентированы на изменение объема опухолевой массы, в отдельных случаях дополняемое данными о метаболической активности в зоне поражения и за ее пределами. В случае же костных метастазов использование таких шкал не рекомендуется, ввиду недостаточной точности определения размеров поражения. Так, последнюю версию RECIST 1.1 советуют применять у больных с метастазами в скелет лишь при наличии мягкотканного компонента [6],

который формируется далеко не всегда. Можно ли в подобной ситуации предложить параметры, способные надежно отражать эффективность проводимой терапии и, соответственно, использовать при построении условной шкалы радиочувствительности? Значение такой шкалы, как инструмента для планирования адекватных программ лучевой терапии, трудно переоценить.

Как уже отмечалось, купирование болевого синдрома является важнейшей клинической задачей при лечении костных метастазов. Однако остается неясным, в какой мере обезболивание может коррелировать с противоопухолевой эффективностью облучения. Могут ли полнота и стойкость обезболивания отражать полноту и стойкость подавления опухолевого роста? Какую роль в реализации этой взаимосвязи могут играть такие факторы, как величина эквивалентной очаговой дозы, режим облучения и, собственно, способ оценки болевого синдрома?

Поиски ответов на эти вопросы и являются целью настоящего исследования.

Феномен костно-метастатической боли и предпосылки его использования в клинико-радиобиологических исследованиях

В радиобиологической практике исследование дозовых зависимостей для функциональных и фенотипических изменений — далеко не исключение [7]. При этом, с повышением дозы может меняться как выраженность эффекта, так и его частота. В последнем случае зависимость «доза-эффект» приобретает вид «доза-событие» [8]. Следует упомянуть и о том, что, в общепринятой классификации постлучевых повреждений RTOG/EORTC, степень выраженности болевого синдрома выступает в качестве одного из важнейших критериев тяжести как острых, так и поздних повреждений различных тканей и органов [9]. Таким образом, субъективный характер феномена «боль» не может являться формальным препятствием для его клинико-радиобиологического изучения.

Определение, природа и классификации опухоль-ассоциированной боли

Эксперты Международной ассоциации по изучению боли (IASP) определяют боль, как «неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения» [10]. Хроническую опухоль-ассоциированную боль выделяют в отдельный класс, подчеркивая, что эта боль является прямым следствием распространения первичной опухоли или ее метастазов,

сопровождающегося повреждением ткани: разрушением, сдавлением или растяжением. Природа этой боли — смешанная, включающая и ноцицептивный и нейропатический компонент. Хроническая опухолевая боль, в свою очередь, подразделяется на три подкласса: висцеральную, костную и нейропатическую [11]. Важнейшей характеристикой болевого синдрома является его интенсивность. Выбор адекватного способа оценки данного признака, как в клинической практике, так и в клинических исследованиях, представляется чрезвычайно важным. Сегодня для оценки интенсивности опухоль-ассоциированной боли эксперты рекомендуют т.н. одномерные шкалы [12–14], среди которых выделяют три базовых типа: бальную оценочную шкалу (БОШ: 10- или 11-бальную), вербальную оценочную шкалу (ВОШ: 4-, 5- или 7-степенные варианты) и визуально-аналоговую шкалу (ВАШ: как правило, 100-миллиметровую). Сравнительная оценка этих шкал, приведенная в систематическом обзоре М.Ж. Нјермстад и соавт. [14], в целом, свидетельствует в пользу БОШ и ВОШ. Здесь же авторы уточняют, что для решения исследовательских задач наиболее очевидны преимущества вербальной оценочной шкалы [14–16]. Наряду с этим, именно 4-степенная ВОШ полностью соответствует и оценочной шкале эффективности анальгезии ВОЗ (где выделяются слабая, умеренная и выраженная боль), и уже упоминавшейся шкале выраженности боли в классификации лучевых повреждений RTOG/EORTC [9, 17]. Наконец, при кодировании болевого синдрома в системе МКБ-11, IASP сегодня рекомендует переформатировать 10-степенную вербальную шкалу в 4-степенную [11]. Кстати, аналогичным образом предлагается кодировать и две дополнительные косвенные характеристики боли — функциональную активность и эмоциональный дистресс [11]. Таким образом, именно 4-степенная вербальная оценочная шкала представляется сегодня оптимальным инструментом для клинических исследований и клинической практики.

Механизмы формирования боли при костных метастазах

Как уже отмечалось, по своей природе боль принято делить на ноцицептивную — индуцируемую воспалительными факторами и нейропатическую, связанную с прямым повреждением чувствительных нервов [10, 17–19]. Подчеркивают, что ноцицептивная боль индуцируется химическими медиаторами, тогда, как нейропатическая — альтернативными электрическими событиями [20]. Отмечают и характерные клинические особенности, присущие ноцицептив-

ной и нейропатической боли [18, 21]. Иногда классификацию дополняют дисфункциональным (психогенным) болевым синдромом, природа которого окончательно не ясна [10]. Несмотря на то, что боль при раке имеет комбинированную природу, ряд авторов выделяет костную опухолевую боль в отдельный класс, ввиду присущих ей особенностей [20].

Патофизиологические механизмы формирования болевого синдрома при костных метастазах можно условно разделить на четыре подтипа, в основе которых лежат: действие провоспалительных факторов, процессы ремоделирования костной ткани, структурная нестабильность, а также пластичность периферического и центрального отделов нервной системы [10, 17–20, 22, 23].

Хоминговый эффект — селекцию опухолевых клеток (комплексов) и их фиксацию в кости связывают с активацией стромальным фактором SDF-1 (stromal-derived factor-1) ряда сигнальных путей и, в том числе, секреции интегрина $\alpha(v)\beta 3$ на поверхности циркулирующих опухолевых клеток. Предполагается, что именно повышенная секреция интегрина $\alpha(v)\beta 3$ на поверхности клеток рака простаты и рака молочной железы повышает их адгезию к эндотелиальным клеткам костного мозга [24–26].

Как опухолевые, так и «воспалительные» клетки, входящие в опухолевое микроокружение: Т-лимфоциты, нейтрофилы, макрофаги, тучные клетки секретируют простагландины, серотонин, брадикинин, эндотелин, TNF- α , цитокины, протоны. Эти воспалительные факторы связываются с рецепторами, входящими в структуру полимодального ноцицептора и повышают возбудимость афферентных нервов или, непосредственно, индуцируют электрический болевой импульс [17, 19, 22].

С другой стороны, известно, что формирование костного метастаза через эндотелин-стимулированные остеобласты активирует ядерную систему RANKL/RANK созревания и пролиферации остеокластов. Резорбция кости остеокластами сопровождается ацидозом и воспалительными изменениями, снижающими активационный порог ноцицепторов к механическим и термическим стимулам. В то же время, структурная нестабильность, являющаяся следствием нарушения целостности кости, приводит к механической компрессии, непосредственно возбуждающей ноцицепторы (механорецептры), главным образом, надкостницы. В свою очередь, компрессия или разрушение оболочек чувствительных нервов (в том числе — корешков чувствительных нервов при дестабилизации позвоночника) сопровождается их постоянной стимуляцией, проявляющейся болью.

Постоянная стимуляция боли на периферии может, в конце концов, приводить к снижению порога чувствительности ноцицепторов (феномен «периферической сенсбилизации»), в результате чего даже легкие стимулы могут вызывать болевые ощущения или приводить к аллодинии — возникновению боли под действием неспецифических раздражений. Аналогичным образом может формироваться и «центральная сенсбилизация» (повышенная возбудимость ноцицептивных нейронов в различных структурах ЦНС) с потенцией к усилению трансмиссии болевых сигналов [10, 17].

Одним из специфических механизмов возникновения боли при костных метастазах, считают формирование в последних патологической сети нервных волокон. Особенностью этой сети, создающейся при участии индуцируемого, в том числе и опухолевыми клетками, фактора роста нервов (NGF), является высокая плотность, а также наличие контактов между симпатическими и чувствительными волокнами. Благодаря этим контактам, отсутствующим в норме, болевой сигнал может транслироваться не только при раздражении чувствительного, но и симпатического нерва, что значительно повышает площадь «восприятия» патологического сигнала и, соответственно, «чувствительность» всей системы [19, 20, 27].

Анализ вышеописанных механизмов формирования боли при костных метастазах свидетельствует в пользу прямой связи характера и степени метастатического поражения с выраженностью болевого синдрома. Несмотря на то, что в клинических условиях такая связь прослеживается не всегда [20, 28–32], следует, все же, предположить, что именно полнота подавления опухолевого роста в результате облучения костного метастаза, а не иные (в первую очередь — противовоспалительные) механизмы действия ионизирующего излучения будет определять полноту и стойкость обезболивающего эффекта.

Не в пользу противовоспалительного характера обезболивания при традиционном облучении костных метастазов свидетельствуют результаты многолетних экспериментальных и клинических исследований. Так, практически все механизмы реализации антиинфламаторного эффекта облучения: редукция «оксидативного взрыва», снижение адгезии моноцитов и нейтрофилов к эндотелиоцитам, апоптоз мононуклеаров, экспрессия «противовоспалительных» цитокинов имеют куполообразный тип кривой «доза-эффект» с максимумом или плато в области 0,3–0,7 Гр. Разовые дозы >1,5–2 Гр, напротив, характеризуются «провоспалительным» ответом, включая профиль цитокинов [33–36]. Наконец, клинической практикой так же

неоднократно подтверждалось, что максимальное обезболивание при противовоспалительной лучевой терапии достигается в случае подведения доз порядка 3 Гр за 6 фракций по 0,5 Гр [37–40]. Таким образом, именно противоопухолевый, а не противовоспалительный механизм купирования болевого синдрома должен рассматриваться в качестве основного при «высокодозном» облучении метастазов в скелет. А это, в свою очередь, позволяет предположить, что полнота и стойкость обезболивания после облучения способны отразить радиочувствительность костных метастазов различной природы.

Особенности болевого синдрома у больных с различным характером костных метастазов

С целью уточнения закономерностей формирования болевого синдрома при костных метастазах нами проанализировано 810 случаев метастатического поражения скелета опухолями различных локализаций и морфологии. Все эти случаи наблюдались в рамках протокола многолетнего рандомизированного клинического исследования сравнительной эффективности крупнофракционного дистанционного облучения метастазов в скелет [41]. Основным критерием включения пациентов в данный протокол являлось наличие стойкого болевого синдрома, локализованного в зоне костного поражения, появившегося не менее 2 нед назад и сохраняющегося или усиливающегося на фоне системной лекарственной терапии (химио-гормонотерапии, терапии таргетными препаратами и бисфосфонатами). Наряду с болевым синдромом, на основании данных рентгенологических методов исследования оценивали характер, протяженность патологических изменений и наличие деформации костных структур в зоне поражения. Метаболическую активность определяли с помощью остеосцинтиграфии/ОФЭКТ-КТ или ПЭТ-КТ, а формирование мягкотканного компонента — по данным МРТ. Наличие неврологической симптоматики и степени функциональных нарушений оценивали по клиническим признакам.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета статистического анализа STATISTICA 10. Применяли частотный анализ с использованием критерия χ^2 для оценки значимости отличий или точный метод Фишера (для малых групп); ранговые показатели оценивали с помощью корреляционных коэффициентов тау Кендалла и гамма или рангового критерия Краскела–Уоллиса, а оценку статистической значимости отличий параметрических данных — t-критерия Стьюдента и F-критерия

Фишера. Уровнем статистической значимости отличий считали $p < 0,05$.

Среди пациентов, включенных в протокол, были 197 (24,4%) мужчин и 613 (75,6%) женщин. Средний возраст больных составил 57,5 лет (20–87 лет, медиана — 57 лет) и был достоверно выше у мужчин: 60,7 и 56,7 лет соответственно ($p < 0,05$).

Молочная железа оказалась первичной локализацией опухоли в 502 из 810 случаев (62,1%), одинаково часто больные наблюдались по поводу метастазов рака простаты и легкого — 66 и 65 случаев, соответственно, (по 8%); опухоли почки диагностированы у 54 (6,7%), другие локализации, включая мягкотканые и костные саркомы, меланому, рак толстой кишки, мочевого пузыря, тела и шейки матки, ПНЭО/карциноид, а также случаи метастазов без выявленного первичного очага — у 123 (15,2%) больных.

Наиболее частой локализацией метастазов, потребовавших облучения, был позвоночник — 390 (48,1%) случаев, с преобладанием изменений грудного и поясничного отделов. Вторую по частоте группу составили поражения костей таза — 256 (31,6%), далее следовали длинные трубчатые кости — 96 (11,9%) и другие локализации — 46 (5,7%). Отдельно анализировались 22 случая изолированного поражения крестца (2,7%).

Для оценки уровня болевого синдрома использовали стандартную 4-степенную вербальную оценочную шкалу (ВОШ), фиксируя усредненную выраженность болевого синдрома на протяжении последней недели перед началом курса лучевой терапии. У подавляющего большинства пациентов — 702 (86,7%) наблюдалась умеренно выраженная или выраженная боль (табл. 1).

Принимая во внимание особенности методики широкопольного облучения костных метастазов, когда воздействию подвергается определенная анатомическая зона: целый — или большая часть одного из отделов позвоночника, одна из половин таза и т. д., протяженность поражения определяли именно в пределах выбранной зоны облучения. Использовали условную 3-степенную интервальную шкалу, учитывающую либо реальный максимальный размер зоны поражения, либо число пораженных позвонков (табл. 2).

Деформация кости в зоне облучения отмечена в 469 случаях (57,9% от общего числа наблюдений) и значительно преобладала при спинальных метастазах — 70,4% от числа всех поражений позвоночника. Переломы длинных трубчатых костей зафиксированы в 21,9% случаев их поражения, а для прочих метастатических локализаций частота деформаций составила 25,2%.

Таблица 1. Выраженность болевого синдрома до начала облучения по 4-степенной ВОШ

Степень	0	1	2	3
Характеристика интенсивности	Отсутствует	Слабовыраженная, купируется ненаркотическими анальгетиками	Умеренно выраженная, не купируется ненаркотическими анальгетиками	Выраженная, купируется большими дозами наркотиков
n	9*	99	532	170
%	1,1	12,2	65,7	21,0

* Пациенты, которым лучевая терапия планировалась исключительно по причине нарастающей неврологической симптоматики или угрозы патологического перелома

Таблица 2. Протяженность метастатического поражения

Степень	Критерии оценки	Число случаев	%
1	< 3 см или 1 позвонок	116	14,3
2	3–10 см или 2–5 позвонков	535	66,0
3	>10 см или >5 позвонков	158	19,6
Не уточнена		1	0,1

Неврологическая симптоматика исследована в 292 наблюдениях и выявлена у 19,9% больных. При этом, у 29 пациентов (10% от числа исследованных) изменения, проявившиеся лишь нарушением чувствительности, квалифицированы как слабые, у 25 больных с признаками пареза (8,5%) — как умеренные, и у 4-х пациентов с клиникой пара- или тетраплегии (1,4%) — как выраженные.

Метод ранговых корреляций с использованием коэффициентов тау Кендалла и гамма продемонстрировал статистически значимую связь выраженности болевого синдрома с протяженностью поражения, наличием деформации кости, полом и локализацией первичной опухоли

($p < 0,05$). При этом, корреляций боли с локализацией метастазов, а также неврологической симптоматикой обнаружить не удалось.

В свою очередь, протяженность поражения, наряду с интенсивностью боли, коррелировала с локализацией первичной опухоли, а наличие деформации ассоциировалось с локализацией первичной опухоли и проявлением неврологических симптомов ($p < 0,05$).

Исследуя взаимосвязь исходной интенсивности болевого синдрома и локализации первичной опухоли с помощью критерия Краскела–Уоллиса (рис. 1), обнаружили достоверно большую выраженность боли ($p < 0,01$) при раке простаты и легкого относительно рака молочной железы.

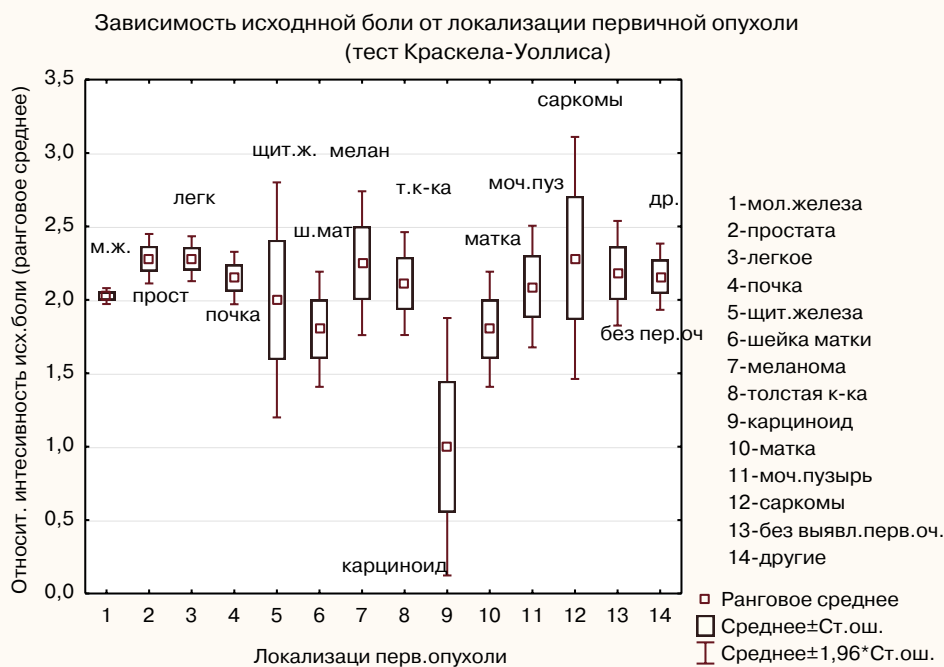


Рис. 1. Относительная выраженность исходной боли в зависимости от локализации первичной опухоли (критерий Краскела–Уоллиса)

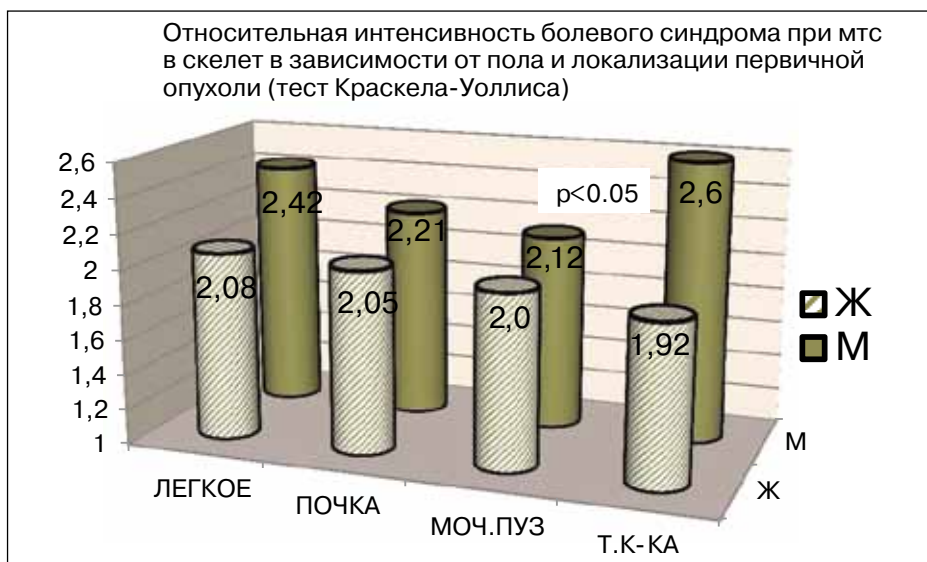


Рис. 2. Относительная выраженность исходной боли в зависимости от пола для «не гендерных» локализаций первичной опухоли (критерий Краскела–Уоллиса)

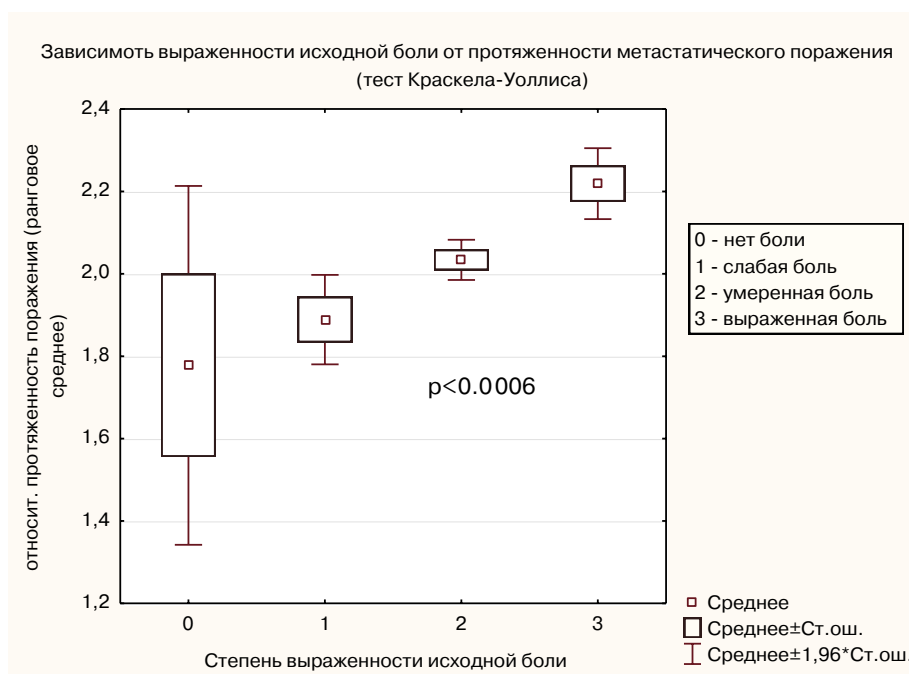


Рис. 3. Зависимость исходной выраженности болевого синдрома от протяженности метастатического процесса в зоне облучения (тест Краскела-Уоллиса): отличия между группами слабовыраженного, умеренно-выраженного и выраженного болевого синдрома высоко значимы ($p=0,0006$)

Частотный анализ выраженной боли (3 степень) подтвердил статистическую значимость отличий рака молочной железы (15,9%) от рака простаты (34,9%, χ^2 $p=0,002$) и легкого (29,2%, $p=0,03$), а кроме того, от сарком (57,1%, $p=0,001$), и опухолей нейроэндокринной природы (0%, $p=0,0001$).

Предположение о более тесной связи выявленных отличий рака молочной железы и простаты с гендерной природой, а не с, преимущественно, остеопластическим характером поражения кости при последнем, в целом, подтвердилось: исходная интенсивность болевого синдрома у мужчин при общих — «не гендер-

ных» локализациях первичной опухоли оказалась статистически значимо выше, ($p < 0,05$), чем в аналогичных ситуациях у женщин (рис. 2).

(Несмотря на наглядность отличий, демонстрируемых на рис. 1 и 2, нельзя не отметить неоднозначность интерпретации абсолютных значений величины средних ранговых показателей).

Выраженная боль (3 степень) у мужчин при всех локализациях первичной опухоли, в целом, также встречалась в 2 раза чаще, чем у женщин: у 33% и 17,1%, соответственно (χ^2 $p < 0,001$). Отличия и для «не гендерных» локализаций оказались заметны: 32,3 против 24,7% соответственно, но статистически не значимы ($p=0,14$).

Наконец, ранговый корреляционный анализ с использованием коэффициентов Кендалла и гамма, проведенный отдельно среди мужчин и женщин, продемонстрировал тесную взаимосвязь интенсивности боли с протяженностью поражения и наличием деформации — у женщин и лишь с протяженностью — у мужчин; связи с локализацией первичной опухоли ни у тех, ни у других не выявлено.

Наиболее заметной, как уже отмечалось, оказалась прямая зависимость исходной интенсивности боли и протяженности поражения (рис. 3).

Дополнительный анализ подтвердил самостоятельный характер взаимосвязи интенсивности боли и протяженности поражения. Значимый уровень корреляции между этими параметрами (в том числе и для отдельных локализаций первичной опухоли) не зависел от пола, наличия или отсутствия деформации кости, неврологической симптоматики (рис. 4).

Отмеченная выше зависимость протяженности поражения от локализации первичной опухоли представлена на рис. 5.

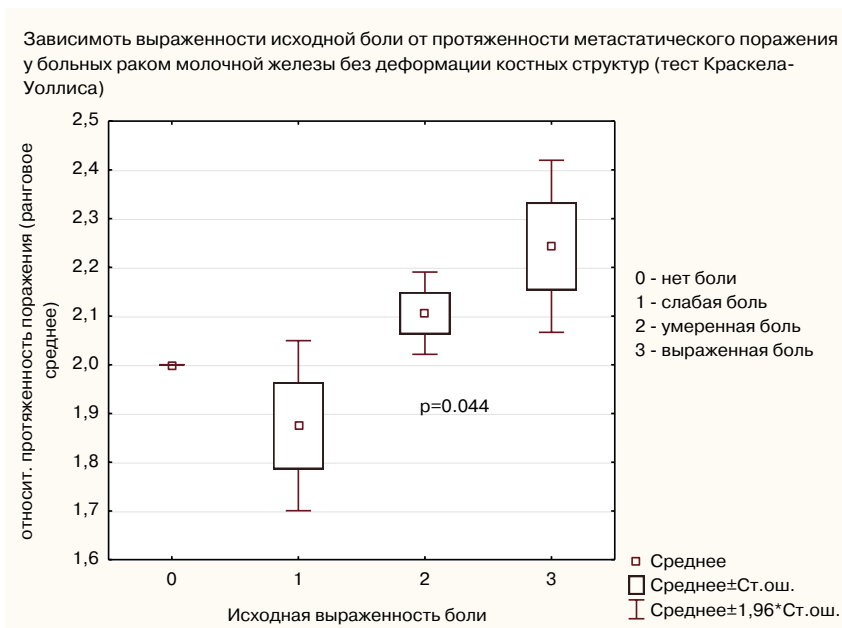


Рис. 4. Зависимость исходной выраженности болевого синдрома от протяженности метастатического процесса у больных раком молочной железы без деформации костных структур в зоне облучения (тест Краскела-Уоллиса): отличия между группами слабовыраженного, умеренно-выраженного и выраженного болевого синдрома значимы ($p=0,044$)

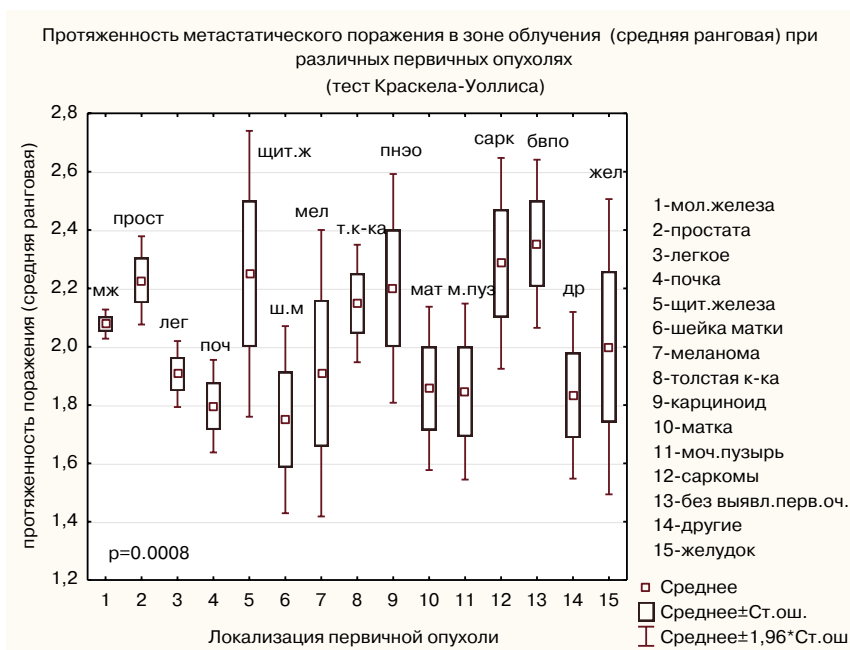


Рис. 5. Относительная протяженность поражения в зоне облучения при различной локализации первичной опухоли (тест Краскела-Уоллиса): отличия между раком простаты и раком молочной железы, легкого и почки статистически значимы ($p<0,01$)

Наибольшая относительная протяженность поражения в зоне облучения оказалась у больных раком простаты, при саркомах и метастазах без выявленного первичного очага. В свою очередь, протяженность метастазов рака легкого и почки оказалась значимо меньше не только метастазов рака простаты, но и рака молочной железы ($p < 0,02$)

Метастазы большинства опухолей не отличались по риску деформации кости в зоне облучения. Лишь у пациентов с метастазами рака предстательной железы деформация выявлялась статистически значимо реже (0,21 против 0,46 для рака молочной железы: $p = 0,0002$), что, несомненно, связано с преимущественно остеобластическим типом поражения костей при опухолях простаты.

Таким образом, выраженность болевого синдрома у больных с метастазами в скелет прямо коррелирует с протяженностью метастатического поражения костной структуры, в значительно меньшей степени связана с макродеформацией кости в зоне поражения, но не зависит от локализации первичной опухоли и метастаза, как не коррелирует и с наличием неврологической симптоматики. С другой стороны, важнейшим предиктором интенсивности болевого синдрома при метастазах в скелет является пол больного.

Заключение

Сопоставляя приведенные выше представления о природе костно-метастатической боли с обнаруженными нами клиническими проявлениями метастатического поражения скелета, можно предположить, что наибольший вклад в формирование болевого синдрома вносит ноцицептивный механизм и заметно меньший — нейропатический. Именно преимущественное значение первого может отражать прямая связь интенсивности боли с протяженностью поражения, а не с макроструктурными и неврологическими проявлениями, которые, в большей степени, должны отождествляться с нейропатической природой боли. Из этого, в свою очередь, следует, что именно сокращение объема и функциональной (пролиферативной) активности опухолевой ткани — то есть полнота прямого противоопухолевого эффекта, должны коррелировать с полнотой и стойкостью обезболивания в зоне поражения.

Определенный интерес представляют гендерные особенности формирования болевого синдрома, отмечавшиеся и ранее, но не при костно-метастатических поражениях [42]. Возможно, именно здесь проявляется различный вклад дисфункционального (психогенного) компонента

боли в общую картину. Так или иначе, независимо от природы обнаруженных гендерных отличий, их, наряду с протяженностью поражения кости в зоне облучения, следует принимать во внимание при оценке эффективности обезболивания, в том числе и при использовании различных вариантов лучевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abrams H, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma. Analysis of 1000 autopsied cases // *Cancer*. 1950;3:74–85. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(1950\)3:1<74::aid-cnrcr2820030111>3.0.co;2-7](https://doi.org/10.1002/1097-0142(1950)3:1<74::aid-cnrcr2820030111>3.0.co;2-7)
2. Disibio G, French S. Metastatic patterns of cancers. Results from a large autopsy study // *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(6):931–939. [https://doi.org/10.1043/1543-2165\(2008\)132\[931:MPQCRF\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/1543-2165(2008)132[931:MPQCRF]2.0.CO;2)
3. Sze WM, Shelley M, Held I et al. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multiple-fraction radiotherapy — a systematic review of randomised trials // *Clin Oncol*. 2003;15(6):345–352. [https://doi.org/10.1016/S0936-6555\(03\)00113-4](https://doi.org/10.1016/S0936-6555(03)00113-4)
4. Wu J, Wong R, Johnston M et al. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(3):594–605. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(02\)04147-0](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(02)04147-0)
5. Takahashi T, Nishimura K, Yamano T, Gika M. Role of Palliative Radiotherapy for Bone Metastasis // *J Palliat Care Med*. 2014;4:171. <https://doi.org/10.4172/2165-7386.1000171>
6. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) // *Eur J Cancer*. 2009;45:228–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
7. Количественные закономерности и дозиметрия в радиобиологии. Доклад МКРЕ 30 / Под ред. И.Б. Керим-Маркуса. М: Энергоатомиздат, 1984 [Quantitative concepts and dosimetry in radiobiology. ICRU REPORT 30, Issues April 15, 1979].
8. Bentzen SM. Radiation dose-response relationships. In *Basic Clinical Radiobiology*, ed. by M.C. Joiner and A.J. van der Kogel, CRC Press Taylor & Francis Group, 2019:44–53.
9. Cox J, Stetz B, Pajak T. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) // *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 1995;31(5):1341–1346. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)00060-C](https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)00060-C)
10. Кукушкин М.Л. Механизмы развития хронической боли. Подходы к профилактике и лечению // *Consilium Medicum*. 2017;19(2):110–117 [Kukushkin M.L. Mechanisms of chronic pain development. Approaches to prevention and treatment // *Consilium Medicum*. 2017;19(2):110–117 (In Russ.)].
11. Bennett MI, Kaasa S, Barke A et al. IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic bone pain for ISD-11: chronic cancer-related pain // *Pain*. 2019 Jan;160(1):38–44. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001363>
12. Jensen MP. The validity and reliability of pain measures in adults with cancer // *J Pain*. 2003;4:2–21. <https://doi.org/10.1054/jpai.2003.1>

13. Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R et al. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an Expert Working Group of the European Association of Palliative Care // *J Pain Symptom Manage.* 2002;23:239–255. [https://doi.org/10.1016/s0885-3924\(01\)00409-2](https://doi.org/10.1016/s0885-3924(01)00409-2)
14. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF et al. European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review // *J Pain Symptom Manage.* 2011 Jun;41(6):1073–93. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2010.08.016>
15. Svensson E. Concordance between ratings using different scales for the same variable // *Stat Med.* 2000;19:3483–3496. [https://doi.org/10.1002/1097-0258\(20001230\)19:24<3483::aid-sim786>3.0.co;2-a](https://doi.org/10.1002/1097-0258(20001230)19:24<3483::aid-sim786>3.0.co;2-a)
16. Skovlund E, Flaten O. Response measures in the acute treatment of migraine // *Cephalalgia.* 1995;15:519–522. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1995.1506519.x>
17. Figura N, Smith J, Yu H. Mechanisms of, and Adjuvants for, Bone Pain // *Hematol Oncol Clin N Am.* 2018;32:447–458. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2018.01.006>
18. Кривошапкин А.Л. Физиология боли. Современные концепции и механизмы. Обзор иностранной литературы. <https://doi.org/www.painstady.ru/matls/review/fizio.htm> [Krivoshapkin A.L. Physiologia of pain. Current concepts and mechanisms. <https://doi.org/www.painstady.ru/matls/review/fizio.htm> (In Russ.)].
19. Zajackowska R, Kocot-Kepska M, Leppert W, Wordliczek J. Bone pain in cancer patients: mechanisms and current treatment // *Int J Mol Sci.* 2019;20: 6047–66. <https://doi.org/10.3390/ijms20236047>
20. Falk S, Dickenson A. Pain and nociception: mechanism of cancer-induced bone pain // *J Clin Oncology.* 2014;32(1):1647–1654. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.7219>
21. Bowsher D. Contralateral mirror-image pain following anterolateral cordotomy // *Pain.* 1988 Apr;33(1):63–5. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(88\)90204-7](https://doi.org/10.1016/0304-3959(88)90204-7)
22. Овсянников В.Г., Бойченко А.Е., Алексеев В.В., Алексеева Н.С. Инициальные механизмы формирования боли // *Журнал фундаментальной медицины и биологии.* 2015;3:4–12 [Ovsyannikov V.G., Boichenko A.E., Alekseev V.V., Alekseeva N.S. The initial formation and mechanisms of the pain // *Jornal of fundamental medicine and biology.* 2015;3:4–12 (In Russ.)].
23. Urch C. The pathophysiology of cancer-induced bone pain: current understanding // *Palliative Medicine.* 2004;18: 267–274. <https://doi.org/10.1191/0269216304pm887ra>
24. Teicher BA, Fricker SP. CXCL12 (SDF-1)/CXCR4 pathway in cancer // *Clin Cancer Res.* 2010;16:2927–2931. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-2329>
25. Sun YX, Fang M, Wang J, Cooper CR, Pienta KJ, Taichman R.S. Expression and activation of alpha v beta 3 integrins by SDF-1/CXCR12 increases the aggressiveness of prostate cancer cells // *Prostate.* 2007;67:61–73. <https://doi.org/10.1002/pros.20500>
26. Wang L, Song L, Li J et al. Bone sialoprotein- α v β 3 integrin axis promotes breast cancer metastasis to the bone // *Cancer Sci.* 2019 Oct;110(10):3157–3172. <https://doi.org/10.1111/cas.14172>
27. Jimenez-Andrade JM, Bloom AP, Stake JI et al. Pathological sprouting of adult nociceptors in chronic prostate cancer-induced bone pain // *J Neurosci.* 2010;30:14649–14656. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3300-10.2010>
28. Mercadante S, Arcuri E. Breakthrough pain in cancer patients: pathophysiology and treatment // *Cancer Treat Rev.* 1998;24(6):425–32. [https://doi.org/10.1016/s0305-7372\(98\)90005-6](https://doi.org/10.1016/s0305-7372(98)90005-6)
29. Yoneda T, Hiasa M, Nagata Y et al. Acidic microenvironment and bone pain in cancer-colonized bone // *Bonekey Rep.* 2015 May 6;4:690. <https://doi.org/10.1038/bonekey.2015.58>
30. Mantyh P. Bone cancer pain: Causes, consequences, and therapeutic opportunities // *Pain.* 2013;154 Suppl 1:54–62. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.044>
31. Carrafiello G, Lagana D, Pellegrino C et al. Ablation of painful metastatic bone tumors: A systematic review // *Int J Surg.* 2008;6: 47–52. <https://doi.org/10.1016/j.ijisu.2008.12.035>
32. Nieder C, Pawinski A, Dalhaug A. Continuous controversy about radiation oncologists' choice of treatment regimens for bone metastases: Should we blame doctors, cancer-related features, or design of previous clinical studies? // *Radiat Oncol.* 2013;8:85. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-8-85>
33. R del F, Keilholz L, Herrmann M et al. Radiobiological mechanisms in inflammatory diseases of low-dose radiation therapy // *Int J Radiat Biol.* 2007 Jun;83(6):357–66. <https://doi.org/10.1080/09553000701317358>
34. Baselet B, Sonveaux P, Baatout S, Aerts A. Pathological effect of ionizing radiation: endothelial activation and dysfunction // *Cell Mol Life Sci.* 2019 Feb;76(4):699–728. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2956-z>
35. Schröder A, Kriesen S, Hildebrandt G, Manda K. First Insights into the Effect of Low-Dose X-Ray Irradiation in Adipose-Derived Stem Cells // *Int J Mol Sci.* 2019 Dec 2;20(23):6075. <https://doi.org/10.3390/ijms20236075>
36. Park S-H, Lee JE. Radiotherapy, a new treatment option for non-malignant disorders: radiobiological mechanisms, clinical applications, and radiation risk // *Journal of Rheumatic Diseases.* 2017;24(2):75. <https://doi.org/10.4078/jrd.2017.24.2.74>
37. Micke O, Seegenschmiedt MH. German Working Group on Radiotherapy in Germany. Consensus guidelines for radiation therapy of benign diseases: a multicenter approach in Germany // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Feb 1;52(2):496–513. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(01\)01814-4](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(01)01814-4)
38. Heyd R, Tselis N, Ackermann H et al. Radiation therapy for painful heel spurs: results of prospective randomized study // *Strahlenther Onkol.* 2007 Jan;183(1):3–9. <https://doi.org/10.1007/s00066-007-1589-1>
39. Ott O, Jeremias C, Gaipf US et al. Radiotherapy for benign calcaneodynia: long-term results of the Erlangen Dose Optimization (EDO) trial // *Strahlenther Onkol.* 2014 Jul;190(7):671–5. <https://doi.org/10.1007/s00066-014-0618-0>
40. Prokein B, Holtmann H, Hautmann MG et al. Radiotherapy of painful heel spur with two fractionation regimens: Results of a randomized multicenter trial after 48 weeks follow-up // *Strahlenther Onkol.* 2017 Jun;193(6):483–490. <https://doi.org/10.1007/s00066-017-1116-y>
41. Бычкова Н.М., Хмелевский Е.В. Особенности метастатического поражения костей при различных первичных опухолях и их значение для дистанционной лучевой терапии // *Онкология. Журнал им.*

П.А.Герцена. 2016;5(6):12–20. <https://doi.org/10.17116/onkolog20165612-20>

42. Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings // *Br J Anaesth*. 2013 Jul;111(1):52–8. <https://doi.org/10.1093/bja/aet127>

Поступила в редакцию 03.04.2021 г.

E.V. Khmelevsky, N.M. Bychkova

Features of pain syndrome in patients with bone metastasis

P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute —
Branch of the National Medical Research Radiological
Centre Ministry of Health of Russia, Moscow

Purpose. The purpose of the current study was the search for evaluation criterion for the radiosensitivity of bone metastases of various origins.

Materials and methods. The first part of the study presents a modern classification of pain, method of its evaluation, mechanisms and features of metastatic bone pain. The radiobiological patterns of pain relief in low-dose anti-inflammatory radiation therapy were also considered. The analysis of these features testifies in favor of the antitumor mechanism of pain relief in high-dose irradiation. To identify the relationship between pain and other clinical symptoms, 810 cases of bone metastases of various localization and morphology were analyzed.

Results. The severity of pain directly correlates with gender, lesion length and little affected by the presence of pathological fracture. The intensity of pain does not depend on the primary tumor and bone metastases localization and does not correlate with the presence of neurological deficit.

Conclusion. Completeness and persistence of the analgesic effect may reflect the real radiosensitivity of bone metastases, but taking into account the patients gender and lesion length in the irradiated area.

Key words: bone metastases, pain, radiosensitivity

А.Е. Васильев¹, Г.А. Янус^{2, 3}, Е.Н. Сустицын^{2, 3}, А.Г. Иевлева^{2, 3}, Т.Н. Соколова³,
И.В. Бизин³, А.П. Соколенко^{2, 3}, Е.В. Преображенская^{2, 3}, В.И. Ни³, Т.А. Лайдус³,
С.А. Чуйнышена², Ю.А. Горгуль², С.Н. Алексахина³, А.А. Михетько³, Е.Н. Имянитов^{2, 3, 4}

Случай рака молочной железы у носительницы патогенной мутации в гене *PMS2*

¹ ГБУЗ ООКОД, г. Оренбург

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург

³ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», Санкт-Петербург

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Рак молочной железы (РМЖ) — нетипичное проявление для синдрома Линча. Вопрос о степени риска развития РМЖ у носительниц патогенных мутаций в генах синдрома Линча (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) остается открытым. Кроме того, известно, что часть новообразований молочной железы у больных этим синдромом патогенетически связана с наследственной мутацией, а часть возникает совершенно независимо от наследственных дефектов генов системы репарации неспаренных оснований ДНК. При случайном обнаружении таких мутаций у больных РМЖ каждый раз требуется тщательная дифференциальная диагностика между этими категориями опухолей, причем вопрос этот носит сугубо практический характер, так как могут потребоваться изменения в тактике лечения. В данной работе приведено описание клинического случая РМЖ, возникшего у носительницы патогенной мутации в гене *PMS2*, выявленной случайно. Приведено описание молекулярно-генетических методов: анализа микросателлитных маркеров, выявления «потери гетерозиготности», позволивших в данном наблюдении отнести новообразование к категории случаев, развившихся вне всякой связи с имеющимся у пациентки синдромом Линча.

Ключевые слова: аденокарцинома, рак молочной железы, микросателлитная нестабильность, «потеря гетерозиготности», *PMS2*, синдром Линча, система репарации неспаренных оснований ДНК

Введение

Несмотря на более чем столетнюю историю изучения синдрома Линча (наследственного неполипозного рака толстой кишки), многие аспекты клинической картины этого заболевания все еще остаются недостаточно изученными.

В частности, остаётся непонятным, следует ли включать в спектр ассоциированных с синдромом Линча опухолей рак молочной железы (РМЖ). Некоторые эпидемиологические исследования отмечают повышение риска РМЖ при этом синдроме, по крайней мере среди носительниц патогенных мутаций в генах *MSH6* и *PMS2* [1, 2, 3]. Более того, среди когорт больных РМЖ наиболее часто встречаются мутации именно в последнем гене, наименее пенетрантном в отношении «классических» Линч-ассоциированных неоплазм (рака толстой кишки, рака эндометрия, рака яичников и рака желудка) [4]. Важно, что существование псевдогена, чрезвычайно схожего с 3'-концевым участком *PMS2*, весьма затрудняет диагностику наследственных вариантов этого гена. Поэтому лишь в последние годы стало очевидно, что популяционная встречаемость мутаций в сравнительно низкопенетрантных *MSH6* и особенно *PMS2* (~1:700) существенно превышает свойственную для более высокопенетрантных генов *MLH1* и *MSH2* [5]. Исследования, выполнявшиеся на крупных когортах носителей мутаций *PMS2* и их родственников, значимого повышения риска РМЖ не показали, а высокая частота патогенных вариантов в *PMS2* у больных РМЖ может объясняться сравнительно высокой встречаемостью этих дефектов у здоровых людей [6].

Другая сторона данного вопроса — насколько опухоли РМЖ, возникшие у гетерозиготных носительниц наследственных мутаций в генах синдрома Линча (*MLH1*, *MSH2* (EPCAM), *MSH6*, *PMS2*), характеризуются чертами, типичными для Линч-ассоциированных новообразований. В самом деле, изучение синдрома Линча и его спорадических «фенокопий» — раков, ассоциированных с метилированием промотора в гене *MLH1*, позволило выявить один из первых известных специфических «мутационных профилей»: микросателлитную нестабильность,

microsatellite instability (MSI) [7]. Возникающая в клетке-предшественнице опухолевого клона дисфункция системы репарации неспаренных оснований (deficiency of DNA mismatch repair, dMMR) приводит к утрате способности клетки исправлять ошибки ДНК-полимеразы при копировании генома. Это ведет к накоплению в опухолевом геноме огромного количества как точковых мутаций, так и характерных выпадений/вставок в участках длинных одинаковых повторов одного или нескольких нуклеотидов, т.н. микросателлитных повторов — действительно, полимеразы нередко «соскальзывает», копируя такие участки. Известен целый ряд подобных микросателлитных треков, очень часто подвергающихся альтерации в случае дисфункции MMR — они служат маркерами неоплазм с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) [8]. Как правило, в рамках синдрома Линча опухоли развиваются по классическому двухударному механизму: у гетерозиготных носителей наследственной мутации в гене MMR второй аллель повреждается за счет «потери гетерозиготности» (хромосомной перестройки, устраняющей часть или всю копию гена «дикого типа») или за счет точковой соматической мутации [9]. Это явление обычно сопровождается потерей ядерной белковой экспрессии утраченного полностью гена и может быть выявлено при помощи иммуногистохимии [10]. Оказалось, что все эти особенности свойственны лишь приблизительно половине случаев РМЖ, возникающих у носительниц патогенных аллелей, ассоциированных с синдромом Линча; в иных ситуациях патогенез новообразования, по-видимому, никак не связан с носительством наследственной мутации [11, 12, 13].

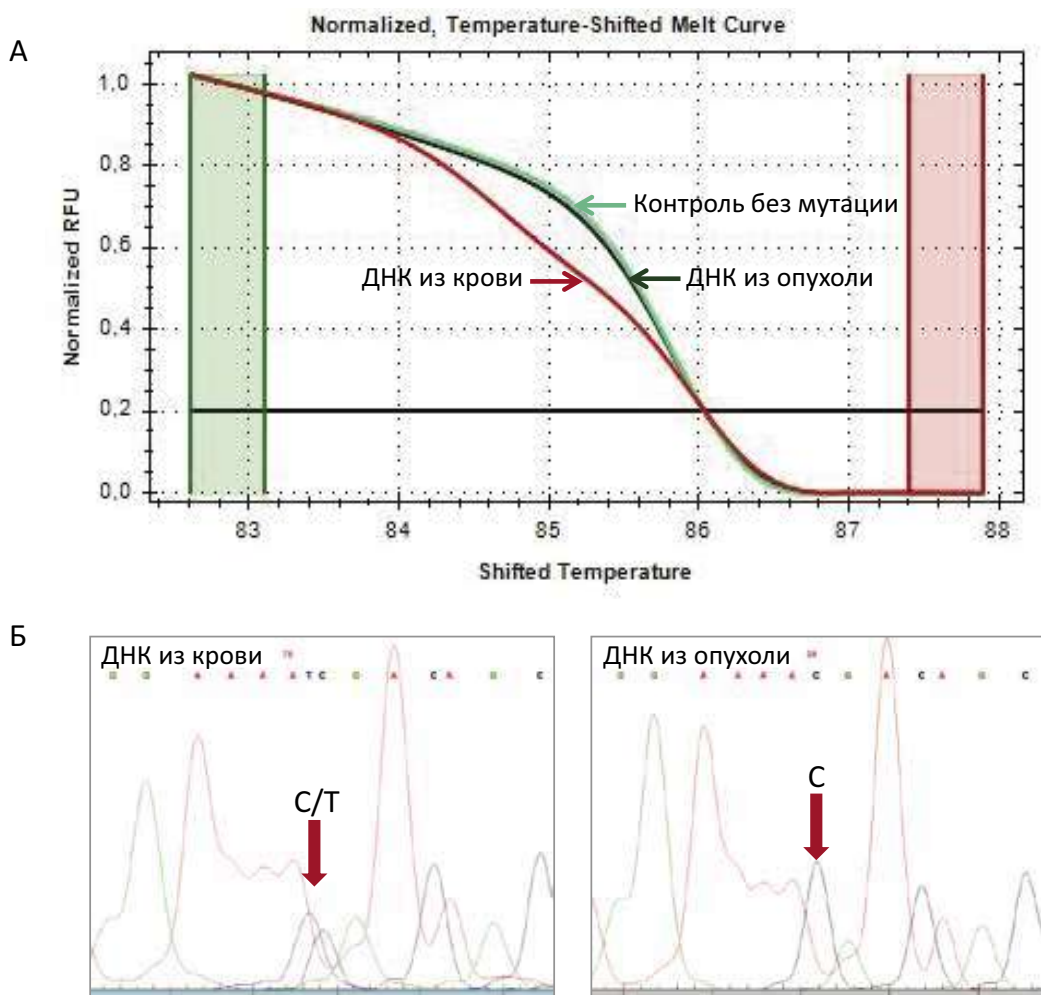
В последние годы этот аспект проблемы приобрел несомненное практическое значение. Гипермутабельность неоплазм, демонстрирующих феномен микросателлитной нестабильности, почти неизбежно сопряжена с их иммуногенностью. Одним из знаменательных достижений в лекарственной противоопухолевой терапии за последнее десятилетие стало внедрение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в стандарты лечения новообразований с дисфункцией MMR [14]. Вместе с тем, при РМЖ анализ опухолевого материала на предмет наличия микросателлитной нестабильности не является стандартом, так как обнаружение MSI-H фенотипа в спорадических РМЖ — большая редкость [15]. Однако случайное выявление наследственной мутации в гене, ассоциированном с синдромом Линча, несомненно требует углубленного исследования материала, что и демонстрирует представляемый нами случай.

Клинический случай

В начале 2020 г. пациентка П., 1981 г.р., обнаружила образование в молочной железе, в связи с чем обратилась в одну из клиник г. Оренбурга. Результаты выполненной маммографии и УЗИ свидетельствовали в пользу злокачественного характера новообразования левой молочной железы, и пациентка была направлена в ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер». В апреле 2020 г. пациентка осмотрена маммологом ГБУЗ «ОКОД». Маммография показала наличие в нижнем наружном квадранте левой молочной железы образования 29×25 мм, овоидной формы с нечеткими, неровными контурами, высокой интенсивности. По результатам УЗИ размер гипозоногенного образования левой молочной железы составил 34×26 мм. Выполнена трепанбиопсия образования. Гистологическое исследование выявило метапластический низкодифференцированный РМЖ неспецифического типа. В связи с недостаточным для ИГХ количеством материала в мае 2020 г. выполнена повторная биопсия: выявлен инвазивный низкодифференцированный РМЖ неспецифического типа, с выраженной лимфоидной инфильтрацией стромы. Согласно результатам иммуногистохимического исследования, данная опухоль является трижды негативным раком, при этом экспрессия Ki-67 составила 90%. У деда пациентки по матери в возрасте 83 лет был выявлен рак сигмовидной кишки, проведено оперативное лечение, после которого он прожил 11 лет без признаков рецидива и скончался по причинам, не связанным с опухолевым процессом. В остальном семейный онкологический анамнез отрицателен.

Принимая во внимание молодой возраст пациентки и трижды негативный фенотип опухоли, было принято решение начать неоадьювантную химиотерапию по схеме AC, выполнить молекулярно-генетическое исследование на предмет носительства мутаций в генах BRCA1 и BRCA2.

С мая 2020 г. на базе ЦОАП ГАУЗ «ГКБ им. Н.И. Пирогова» г. Оренбурга пациентке проведено 4 цикла химиотерапии. По результатам этого этапа лечения определялась разнонаправленная клиническая динамика — уменьшение первичного очага в левой молочной железе, сочетающееся с увеличением подмышечного лимфоузла. В лаборатории молекулярной онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова было выполнено таргетное секвенирование ДНК-панели, включившей полную кодирующую последовательность 58 генов наследственного рака. Пробоподготовка осуществлялась с использованием гибридационной панели HEAT-Seq Choice (Roche), исследование было выполнено на оборудовании MiSeq (Illumina, USA), средняя глу-



Феномен «потери гетерозиготности» за счет утраты мутантного аллеля с.631C>T (p.Arg211X) в гене *PMS2* в опухоли у пациентки П.

А — отклонение кривой высокоразрешающего плавления продуктов амплификации соответствующего фрагмента гена *PMS2* в случае образца ДНК, выделенной из крови пациентки, от аналогичных кривых контрольных образцов; отсутствие отклонения кривой в случае образца, выделенного из опухолевой ткани пациентки («потеря гетерозиготности»); Б — гетерозиготность аллеля с.631C>T (p.Arg211X) в образце ДНК, выделенной из крови пациентки (секвенирование по Сенгеру); потеря мутантного аллеля в образце ДНК, выделенной из опухоли пациентки

бина покрытия составила 200х. Неожиданной случайной находкой явилось выявление нон-сенс-мутации с.631C>T (p.Arg211X) в гене *PMS2* (транскрипт NM_000535, генетический вариант присутствует в базе данных dbSNP под номером rs760228510), потенциально ассоциированной с синдромом Линча. Так как это заболевание не связано с повышением чувствительности к препаратам платины, неоадьювантная терапия была продолжена в стандартном режиме и объеме: пациентка получила 12 циклов монотерапии таксанами. В ноябре больная поступила на торакальное отделение ГБУЗ «ОКОД» для обследования и проведения оперативного лечения. В декабре 2020 г. была выполнена радикальная резекция молочной железы слева, послеоперационный период протекал без осложнений, швы сняты, рана зажила первичным натяжением. По результатам гистологического исследования операционного материала наблюдался полный патологический ответ новообразования: опухолевые

клетки не выявлены, в т.ч. в восьми удаленных лимфоузлах и в краях резекции. В настоящее время пациентка проходит лучевую терапию, признаков рецидива не наблюдается.

В связи с идентификацией варианта, ассоциированного с синдромом Линча, пациентке были даны стандартные рекомендации: прохождение колоноскопии и ЭГДС, проведение УЗИ органов брюшной полости и органов малого таза один раз в 1–2 года, наблюдение онколога и онкогинеколога. Родственники пациентки получили рекомендацию пройти молекулярно-генетическое исследование. Для решения вопроса о тактике лечения на момент получения неоадьювантной терапии выполнено углубленное исследование опухолевого материала на предмет патогенетической связи опухоли с мутацией в *PMS2*. После проведения микродиссекции опухоли из биопсийного материала стандартным фенол-хлороформным способом была выделена ДНК. Методом фрагментного анализа на автоматическом

секвенаторе GenomeLab GeXP™ Genetic Analysis System (Beckman-Coulter, USA) выполнена оценка статуса микросателлитных маркеров BAT25, BAT26, BAT40, CAT25. Изменений длины этих последовательностей, которые свидетельствовали бы о феномене микросателлитной нестабильности, выявлено не было. Оставшегося гистологического материала было недостаточно для выполнения ИГХ, и было принято решение предпринять поиск соматических повреждений аллеля «дикого типа» в опухолевой ДНК. Результаты ПЦР с последующим высокоточным анализом кинетики плавления ПЦР-продуктов, а также секвенирования фрагмента гена PMS2, содержащего локус мутации с.631C>T, были несколько неожиданны: в опухолевой ДНК обнаружена делеция мутантного аллеля, хорошо выявляемого в ДНК, выделенной из крови пациентки. С целью окончательного исключения значимых дефектов BRCA1 был выполнен анализ на предмет внутригенных перестроек BRCA1 при помощи мультиплексной лигазно-зависимой амплификации зондов (MLPA, MRC-Holland, Netherlands, набор P002), не показавший наличия перестроек.

Обсуждение

В литературе имеется ряд сообщений о клинических случаях РМЖ у носительниц мутаций в генах синдрома Линча, подобных представленному нами, в некоторых из них наблюдалась потеря белковой экспрессии затронутого гена [16], в других, как и в данной работе, сохранение функции второго аллеля [17]. Есть даже наблюдение, касающееся синхронного билатерального РМЖ, развившегося у пожилой носительницы мутации в гене *MSH2*: при схожей морфологической картине, в одном образовании наблюдалась типичная микросателлитная нестабильность, а в другом — полное отсутствие функциональных нарушений со стороны системы репарации неспаренных оснований [18]. Некоторой особенностью настоящей работы явилось использование в дифференциально-диагностических целях молекулярно-генетического исследования на предмет соматической инактивации второго аллеля. Это дополнение представляется нам весьма существенным, позволяющим внести ясность в некоторых сомнительных ситуациях, обходясь без использования сложных и дорогостоящих способов оценки общей мутационной нагрузки опухолевого генома [14].

Заключение

Вопрос о причастности синдрома Линча к возникновению карцином молочной железы

остаётся предметом для дискуссий. Зачастую у носительниц патогенных мутаций в генах синдрома Линча РМЖ развивается вне всякой связи с этими наследственными вариантами. Для принятия клинически значимых решений в подобных ситуациях требуется дифференциальная диагностика между «Линч-ассоциированным» и «Линч-независимым» РМЖ. Для оценки функционального значения наследственных повреждений в таких случаях необходимо выполнять анализ микросателлитной нестабильности, а также оценку состояния аллеля «дикого типа» в опухолевом геноме.

Вклад авторов:

Васильев А.Е. — ведение пациентки, описание клинического случая;

Янус Г.А., Иевлева А.Г. — разработка концепции научной работы, составление черновика статьи;

Янус Г.А., Преображенская Е.В., Михетько А.А., Суспицын Е.Н. — поиск и анализ данных литературы (различные аспекты);

Соколова Т.Н. (Стрелкова), Соколенко А.П., Алексахина С.Н., Бизин И.В. — проведение и обработка результатов таргетного секвенирования;

Соколова Т.Н. (Стрелкова), Ни В.И., Горгуль Ю.А., Чуйнышена С.А., Лайдус Т.А. — проведение анализа статуса микросателлитов, проведение анализа на «потерю гетерозиготности»;

Иевлева А.Г., Имянитов Е.Н. — критический анализ работы и редактирование текста с внесением ценного интеллектуального содержания

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Данная работа поддержана грантом РФФ 21-75-30015.

ЛИТЕРАТУРА

1. Roberts ME, Jackson SA, Susswein LR et al. MSH6 and PMS2 germ-line pathogenic variants implicated in Lynch syndrome are associated with breast cancer // *Genet Med.* 2018;20(10):1167–1174. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.254>
2. Nikitin AG, Chudakova DA, Enikeev RF et al. Lynch Syndrome Germline Mutations in Breast Cancer: Next Generation Sequencing Case-Control Study of 1,263 Participants // *Front Oncol.* 2020;10:666. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00666>
3. Nguyen-Dumont T, Steen JA, Winship I et al. Mismatch repair gene pathogenic germline variants in a population-based cohort of breast cancer // *Fam Cancer.* 2020;19(3):197–202. <https://doi.org/10.1007/s10689-020-00164-7>

4. Wang X, Brzosowicz JP, Park JY. Response to Roberts et al. 2018: cohort ascertainment and methods of analysis impact the association between cancer and genetic predisposition — the tale of breast cancer risk and Lynch syndrome genes MSH6/PMS2. *Genet Med.* 2019 Sep;21(9):2156–2157. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0471-8>. Epub 2019 Feb 28
5. Win AK, Jenkins MA, Dowty JG et al. Prevalence and Penetrance of Major Genes and Polygenes for Colorectal Cancer // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(3):404–412. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0693>
6. Ten Broeke SW, van der Klift HM, Tops CMJ et al. Cancer Risks for PMS2-Associated Lynch Syndrome // *J Clin Oncol.* 2018;36(29):2961–2968. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.4777>
7. Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, Shibata D, Perucho M. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis // *Nature.* 1993;363(6429):558–561. <https://doi.org/10.1038/363558a0>
8. Buhard O, Suraweera N, Lectard A, Duval A, Hamelin R. Quasimonomorphic mononucleotide repeats for high-level microsatellite instability analysis // *Dis Markers.* 2004;20(4–5):251–257. <https://doi.org/10.1155/2004/159347>
9. Ten Broeke SW, van Bavel TC, Jansen AML et al. Molecular Background of Colorectal Tumors From Patients With Lynch Syndrome Associated With Germline Variants in PMS2 // *Gastroenterology.* 2018;155(3):844–851. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.05.020>
10. Loughrey MB, McGrath J, Coleman HG et al. Identifying mismatch repair-deficient colon cancer: near-perfect concordance between immunohistochemistry and microsatellite instability testing in a large, population-based series // *Histopathology.* 2020. <https://doi.org/10.1111/his.14233>
11. Walsh MD, Buchanan DD, Cummings MC et al. Lynch syndrome-associated breast cancers: clinicopathologic characteristics of a case series from the colon cancer family registry // *Clin Cancer Res.* 2010;16(7):2214–2224. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-3058>
12. Lotsari JE, Gylling A, Abdel-Rahman WM et al. Breast carcinoma and Lynch syndrome: molecular analysis of tumors arising in mutation carriers, non-carriers, and sporadic cases // *Breast Cancer Res.* 2012;14(3):R90. <https://doi.org/10.1186/bcr3205>
13. Porkka NK, Olkinuora A, Kuopio T et al. Does breast carcinoma belong to the Lynch syndrome tumor spectrum? — Somatic mutational profiles vs. ovarian and colorectal carcinomas // *Oncotarget.* 2020;11(14):1244–1256. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27538>
14. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach // *Ann Oncol.* 2019;30(8):1232–1243. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz116>
15. Wen YH, Brogi E, Zeng Z et al. DNA mismatch repair deficiency in breast carcinoma: a pilot study of triple-negative and non-triple-negative tumors // *Am J Surg Pathol.* 2012;36(11):1700–1708. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3182627787>
16. Beggs AD, Kousparos G, Hodgson SV. Loss of mismatch repair protein expression in breast carcinoma in patients with Lynch Syndrome: report of two cases // *Breast J.* 2013;19(2):193–195. <https://doi.org/10.1111/tbj.12077>
17. Sorscher S. The Importance of Distinguishing Sporadic Cancers from Those Related to Cancer Predisposing Germline Mutations // *Oncologist.* 2018;23(11):1266–1268. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0681>
18. D'Arcy C, Wen YH, Stadler ZK, Brogi E, Shia J. Synchronous breast cancers with different morphologic and molecular phenotypes occurring in Lynch syndrome: what does the heterogeneity imply? // *Am J Surg Pathol.* 2011;35(11):1743–1748. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3182320c0f>

Поступила в редакцию 02.03.2021 г.

*A.E. Vasiliev¹, G.A. Yanus^{2,3}, E.N. Suspitsin^{2,3},
A.G. Iyevleva^{2,3}, T.N. Sokolova³, I.V. Bizin³,
A.P. Sokolenko^{2,3}, E.V. Preobrazhenskaya^{2,3},
V.I. Ni³, T.A. Laidus³, S.A. Chuinyshena^{2,3},
Yu.A. Gorgul², S.N. Aleksakhina³, A.A. Mikhetko³,
E.N. Imyanitov^{2,3,4}*

A case of breast cancer in PMS2 mutation carrier

- ¹ Orenburg Regional Clinical Oncology Center, Orenburg
² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg,
³ N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, Saint Petersburg,
⁴ I.I. Mechnikov North-Western Medical University, Saint Petersburg

Breast cancer (BC) is not a typical manifestation of Lynch syndrome. The existence and extent of excessive breast cancer risk in carriers of pathogenic mutations in the Lynch syndrome-associated genes (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) remains an open question. In addition, it is known that some of the breast neoplasms in patients with this syndrome are causally linked to the hereditary mutation, and some arise completely independently of the hereditary defect in the gene of the DNA mismatch repair system. In the case of accidental detection of such germline mutations in breast cancer patients, a thorough differential diagnosis between these categories of tumors is required, and the result of it is actionable, requiring changes in the management. This is a report of a case of breast cancer that arose in a carrier of a pathogenic mutation in the PMS2 gene, which was an accidental finding. The description of molecular genetic diagnostics is given: the microsatellite markers assessment and the detection of «loss of heterozygosity» allowed to classify the neoplasm in a category of cases that developed without any causal link to the patient's Lynch syndrome.

Key words: adenocarcinoma, breast cancer, microsatellite instability, «loss of heterozygosity», PMS2, Lynch syndrome, DNA base repair system

Члену-корреспонденту РАН В.Ф. Семиглазову — 80 лет



Владимир Федорович Семиглазов родился 16 сентября 1941 г. в Уржумском районе Кировской области. В 1965 г. с отличием окончил 1-й Ленинградский медицинский институт им. академика И.П. Павлова.

В.Ф. Семиглазов с 1970 г. работает в Научно-исследовательском институте онкологии им. Н.Н. Петрова. В 1967 г. он закончил клиническую ординатуру, и в 1970 г. — аспирантуру. В 1970 г. Владимир Федорович защитил кандидатскую диссертацию, а в 1980 г. — диссертацию на соискание учёной степени доктора медицинских наук по теме «Клинико-патогенетические формы рака молочной железы». За годы работы он прошёл путь от врача до руководителя отдела опухолей репродуктивной системы.

В 1987 г. Владимиру Федоровичу присвоено звание профессора, в 2000 г. он избран членом-корреспондентом Российской академии медицинских наук по специальности «онкохирургия», в 2005 г. избран членом-корреспондентом Российской академии наук. С 1984 г. по 1989 г. В.Ф. Семиглазов — заместитель директора по научной работе.

С 1989 г. Владимир Федорович — руководитель хирургического отдела НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Под его руководством отдел освоил широкий арсенал современных методов хирургического лечения злокачественных новообразований. Особое значение приобрели

разработанные хирургами института принципы органосохраняющих и сберегательных вмешательств.

С 2005 г. по 2009 г. Владимир Федорович — генеральный директор Научно-исследовательского института онкологии им. Н.Н. Петрова. В эти годы после длительного перерыва в институте возобновилось проведение ежегодных конференций «Актуальные проблемы экспериментальной онкологии» — «Петровские чтения». В 2004 г. в Санкт-Петербурге впервые прошла международная онкомамологическая конференция «Белые ночи», которая с 2015 г. приобрела формат мультидисциплинарного международного онкологического форума, став значимым событием в жизни онкологического сообщества.

В основе научных достижений В.Ф. Семиглазова лежит постоянная практическая работа. Им лично выполнено свыше восьми тысяч успешных операций. Он разработал и внедрил в клиническую практику, вместе со своими учениками и соратниками, органосохраняющее лечение опухолей молочной железы, биопсию сигнального лимфатического узла. Данные методики позволяют снизить травматичность операции и избежать инвалидности пациентам с диагнозом рака молочной железы.

Открытие В.Ф. Семиглазовым биологического (патогенетического) многообразия гормонозависимых опухолей получило сейчас признание

не только в нашей стране, но и за рубежом, так как биологические подтипы гормонозависимых опухолей имеют гораздо большее значение для точного прогноза и выбора эффективного лечения, чем стадия опухоли. В частности, этот патогенетический принцип лечения позволил в последние годы улучшить выживаемость и качество больных раком молочной железы. Владимир Федорович впервые в мировой клинической онкологии доказал преимущество предоперационной гормонотерапии над токсической химиотерапией у больных гормонозависимыми опухолями. Результаты исследования были доложены на ASCO (Нью-Орлеан, 2004 г.) и опубликованы в журнале «Cancer» (2009 г.). Этот «сберегательный» метод начал широко применяться в Российской Федерации, в европейских странах, США, Канаде и Австралии.

По заданию онкологического центра ВОЗ, возглавляемый В.Ф. Семиглазовым коллектив, провел многолетнее рандомизированное (1985–2005) исследование, включавшее обследование 120 тыс. женщин. В нем была дана оценка наиболее эффективным методам скрининга, снижающим смертность от рака молочной железы, а также доказана неэффективность самообследования в качестве метода раннего выявления рака молочной железы. Результаты этого исследования были доложены и позитивно приняты на сессии UICC в Осло (2013 г.).

Научным коллективом НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова под руководством В.Ф. Семиглазова была разработана модель проведения клинических исследований любых лекарственных препаратов для неoadъювантного лечения опухолей молочной железы, позволяющая проводить их на небольших группах пациентов — до 300 человек, существенно сократив сроки проведения исследований до 4-х месяцев. Таким образом, значительно уменьшились сроки разработки современных эффективных лекарств.

Владимир Федорович Семиглазов создал школу онкологов. Под его руководством подготовлено более 80 докторов и кандидатов медицинских наук, работающих в Российской Федерации и за рубежом. Он автор более 500 научных работ, в том числе: национальных рекомендаций, 20 монографий, а также учебно-методических пособий.

Владимир Федорович Семиглазов — председатель Научного общества онкологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области, а с 2013 г. избран президентом Российского общества онкомаммологов — сообщества, объединяющего усилия всех специалистов России, занимающихся профилактикой, диагностикой и лечением опухолей молочной железы, а также продвижением достижений современной онкологии в клиническую практику.

В.Ф. Семиглазов с 2003 г. является экспертом Международной панели ученых St. Gallen (Швейцария), а также членом Правления Европейского общества хирургической онкологии (ESSO). В.Ф. Семиглазов — координатор по России исследования «ATLAS» международного комитета Оксфордского Университета по разработке новых методов лечения рака молочной железы. В 2007 г. Владимир Федорович удостоен золотой медали Оксфордского университета «За выдающийся вклад в разработку неoadъювантного лечения опухолей». Его труды опубликованы не только в отечественных журналах, но и крупнейших зарубежных изданиях: «Lancet», «Cancer», «Cancer Strategi», «J. Clinical Oncology», «Ann. Oncology».

В 2003 г. указом президента В.Ф. Семиглазову присвоено звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации»; в 2015 г. указом президента он награжден орденом почета. В 2016 г. за выдающийся вклад в развитие онкологии В.Ф. Семиглазов награжден медалью имени профессора Н.Н. Петрова.

Владимир Федорович Семиглазов — редактор, член редколлегий журналов «Вопросы онкологии», «Клинический вестник» РАН, «Опухоли женской репродуктивной системы», «The Breast», «European Journal Of Epidemiology», «International Journal of Surgery», «Breast Cancer Management».

Все, что сделано и будет сделано Владимиром Федоровичем Семиглазовым в клинической онкологии в значительной мере связано с привлечением им молодого поколения исследователей и соратников с целью скорейшего достижения основной цели — улучшения выживаемости и качества жизни онкологических больных!

*Дирекция НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России
Редколлегия журнала «Вопросы онкологии»*

