

ISSN 0507-3758

ЖУРНАЛ ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ИЗДАНИЙ ВАК

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

6-2021

TOM 67 VOL. 67

PROBLEMS
IN ONCOLOGY

VOPROSY ONKOLOGII

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

ТОМ 67 – 2021

67

*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

6

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. Чойнзон (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: 614. Подписано в печать: 17.12.2021 г. Дата выхода в свет: 31.12.2021 г.

Тираж 160 экз. Цена свободная. Рассылается по подписке. Подписной индекс по каталогу агентства «Урал-Пресс Округ» – 70152 (полугодовая подписка для физ. лиц), 70277 (полугодовая подписка для юр. лиц), 47487 (годовая подписка для всех).

Рукописи принимаются на сайте журнала: <http://voprosyonkologii.ru>

Адрес редакции: 197758, Россия, 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. KANAEV (Dr. Med. Sc., Prof.)

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, information technologies and mass communications

The Certificate of registration № ФС77 47156 of November 3, 2011

Serial number: 614. Signed to print: 17.12.2021. Published by: 31.12.2021.

The circulation is 160 copies. Free price. Distribution by subscription. The Catalog Agency «Ural-Press Okrug»'s index is 70152 (semiannual subscription for physical persons), 70277 (semiannual subscription for juridical persons) and 47487 (annual subscription for all)

Manuscripts are accepted at official website <http://voprosyonkologii.ru> 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

- Алиев С.А., Алиев Э.С., Мамедова С.Е., Юсубов М.О.*
Транспухоловое эндопротезирование в хирургии колоректального рака, осложнённого обтурационной кишечной непроходимостью: преимущества и недостатки
- Борзенко Б.Г., Федорова А.А., Бакурова Е.М., Богатырева Е.В.*
Свойства и функции белка tp/pd-ecgf – фермента и фактора ангиогенеза в норме и при неопластической патологии
- Франциянц Е.М., Котиева И.М., Шейко Е.А., Сидоренко Ю.С.*
Есть ли гендерные отличия восприятия боли. Клинические и экспериментальные исследования в онкологии
- Ярцев В.Д., Атькова Е.Л.*
Вторичные облитерации слезоотводящих путей вследствие токсического воздействия противоопухолевых препаратов

Оригинальные статьи

А. Клинические исследования

- Авксентьев Н.А., Сисигина Н.Н., Фролов М.Ю., Макаров А.С.*
Оценка вклада применения современных противоопухолевых лекарственных препаратов в достижении целей федерального проекта по борьбе с онкозаболеваниями
- Хасанов Р.Ш., Тухбатуллин М.Г., Пасынков Д.В.*
Эффективность применения системы компьютерного анализа маммограмм при скрининге рака молочной железы: одноцентровое, проспективное, рандомизированное клиническое исследование
- Паньшин Г.А., Полушкин П.В., Смыслов А.Ю., Измайлов Т.Р.*
Физико-дозиметрические аспекты радиотерапевтического лечения больных раком молочной железы с установленным тканевым расширителем
- Акулова И.А., Новиков С.Н., Брянцева Ж.В., Криворотко П.В., Канаев С.В.*
Дополнительное облучение ложа удаленной опухоли с помощью высокодозной брахитерапии при раке молочной железы
- Зозуля А.Ю., Балдуева И.А., Артемьева А.С., Новиков С.Н., Муравцева А.Л., Гирдюк Д.В., Емельянова Н.В., Тюряева Е.И., Федосова Е.А., Антипов Ф.Е., Арсеньев А.И., Гиршович М.М., Канаев С.В., Беляев А.М.*
Изменения иммунного статуса у больных с различной экспрессией pd-11 после стереотаксической лучевой терапии олигометастазов

Reviews

- 737 *Aliev S.A., Aliev E.S., Mamedova S.Y., Yusubov M.O.*
Transtumoral endoprosthesis in surgery of colorectal cancer, complicated with colonic obstruction: advantages and disadvantages. A review of the literature
- 746 *Borzenko B.G., Fedorova A.A., Bakurova E.M., Bogatyreva E.V.*
Properties and functions of TP/PD-ECGF — enzyme and angiogenic factor in norm and in neoplastic pathology
- 755 *Frantsiyants E.M., Kotieva I.M., Sheiko E.A., Sidorenko Yu.S.*
Are there any gender differences in pain perception? Clinical and experimental studies in oncology
- 761 *Yartsev V.D., Atkova E.L.*
Secondary acquired nasolacrimal duct obstruction due to the toxic effect of antineoplastic agents

Original research

A. Clinical research

- 768 *Avxentyev N.A., Sisigina N.N., Frolov M.Yu., Makarov A.S.*
Analysis impact of using novel antineoplastic drugs on cancer mortality in Russia
- 777 *Khasanov R.Sh., Tukhbatullin M.G., Pasyнков D.V.*
The value of computer aided detection system FOR mammography in the breast cancer screening: single-center, prospective, randomized clinical trial
- 785 *Panshin G.A., Polushkin P.V., Smyslov A.Yu., Izmailov T.R.*
Physico-dosimetric aspects of radiotherapy treatment of breast cancer patients with an established tissue expander
- 791 *Akulova I.A., Novikov S.N., Briantseva Zh.V., Krivorotko P.V., Kanaev S.V.*
Interstitial high dose rate brachytherapy boost in early-stage breast cancer: deformable image registration for defining target volume
- 797 *Zozulya A.Yu., Baldueva I.A., Artemyeva A.S., Novikov S.N., Muravtseva A.L., Girdyuk D.V., Emelyanova N.V., Tyuryaeva E.I., Fedosova E.A., Antipov F.E., Arseniev A.I., Girshovich M.M., Kanaev S.V., Belyaev A.M.*
Changes of immune status in patients with different PD-L1 expression after stereotactic body radiation therapy of oligometastasis

Генинг С.О., Абакумова Т.В., Долгова Д.Р., Антонеева И.И., Генинг Т.П., Колодий И.О. Провоспалительные цитокины и циркулирующие опухолевые клетки у больных раком яичников на фоне платиносодержащей химиотерапии	804	Gening S.O., Abakumova T.V., Dolgova D.R., Antoneeva I.I., Gening T.P., Kolodij I.O. Proinflammatory cytokines and circulating tumor cells in ovarian cancer patients treated with platinum- containing chemotherapy	
Данилова А.Б., Нехаева Т.Л., Ефремова Н.А., Новик А.В., Зозуля А.Ю., Гафтон Г.И., Балуева И.А. Оценка эффективности использования тумороидов для индивидуального подбора лекарственной терапии солидных опухолей	815	Danilova A.B., Nehkaeva T.L., Efremova N.A., Novik A.V., Zozula A.U., Gafton G.I., Baldueva I.A. Assessment of the effectiveness of the use of tumoroids for personalized drug therapies for solid tumors	
Салиева С.С., Боранбаева Р.З., Жумадуллаев Б.М., Сарсекбаев Е.С., Быданов О.И. Оценка факторов прогноза при экстракраниальных герминогенноклеточных опухолях у детей	829	Saliyeva S.S., Boranbayeva R.Z., Zhumadullayev B.M., Sarsekbayev E.S., Bydanov O.I. Assessment of prognostic factors in extracranial germ cell tumors in children	
Клинический случай		Clinical practice	
Куржупов М.И., Титов К.С., Греков Д.Н. Современное комбинированное лечение множественных церебральных и висцеральных метастазов меланомы кожи на примере клинического наблюдения	837	Kurzhpov M.I., Titov K.S., Grekov D.N. Modern combined treatment of multiple cerebral and visceral metastases of skin melanoma on the example of clinical observation	
Собинов Д.С., Захарьян Е.А., Баламутова А.Ю., Литвинов Д.Е. Клинический случай ангиосаркомы перикарда и плевры	846	Sobinov D.S., Zakharian E.A., Balamutova A.Yu., Litvinov D.E. Clinical case of angiosarcoma of pericardium and pleura	
Оригинальные статьи		Original research	
Б. Экспериментальные исследования		B. Experimental research	
Кокорина А.А., Рафаелян А.А., Чемодакова К.А., Васильева Н.К., Пак Н.В., Мартынов Б.В., Свистов Д.В., Александров В.Н. Индукцированное 5-аминолевулиновой кислотой накопление протопорфирина IX тканью головного мозга крысы	849	Kokorina A.A., Rafaelyan A.A., Chemodakova K.A., Vasileva N.K., Pak N.V., Martynov B.V., Svistov D.V., Aleksandrov V.N. 5-aminolevulinic acid-induced accumulation of protoporphyrin IX in rat brain tissue	
О новых книгах			
Мерабишвили В.М. Рецензия на книгу «Рак на пяти континентах», Том XI / Под ред. F. Bray, M. Colombet, L. Mery, M. Piñeros, A. Znaor, R. Zanetti и J. Ferlay. Научное издание МАИР, № 166, Лион, Франция, 1545 стр.	855	Merabishvili V.M. Review "Cancer incidence in Five Continents", Vol. XI / Ed. by F. Bray, M. Colombet, L. Mery, M. Piñeros, A. Znaor, R. Zanetti and J. Ferlay. IARC Sci. publ. № 166, Lyon, France, 1545 p	
Систематизированный порядковый указатель к тому 66	856	Index of Voprosy Onkologii, vol. 66, 2020	
Именной указатель	862	Authors index	

С.А. Алиев, Э.С. Алиев, С.Е. Мамедова, М.О. Юсубов

Трансопухолевое эндопротезирование в хирургии колоректального рака, осложнённого обтурационной кишечной непроходимостью: преимущества и недостатки

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

Проведен многофакторный анализ данных литературы, посвященной лечению острой опухолевой толстокишечной непроходимости с использованием минимально инвазивной эндоскопической хирургической технологии. На основе анализа специальных публикаций изложена эффективность стентирования толстой кишки, как минимально инвазивного эндоскопического метода декомпрессии. Подробно изложены показания и противопоказания к колоректальному стентированию, преимущества и недостатки, возможности и перспективы эндоскопической декомпрессии толстой кишки. Постулировано, что стентирование, применяемое при острой опухолевой непроходимости толстой кишки в качестве «моста к хирургии», являясь достойной альтернативой классической колостомии, позволяет осуществить эффективную антеградную декомпрессию толстой кишки и подготовить больного к хирургическому лечению с выполнением онкологически обоснованных первично радикальных и одномоментно-восстановительных операций в более оптимальных условиях с минимальным риском. Показано, что при поздних стадиях злокачественного процесса и наличии нерезектабельного колоректального рака, а также при наличии абсолютных противопоказаний к радикальному хирургическому лечению стентирование толстой кишки может служить в качестве окончательного метода лечения у неоперабельных больных.

Ключевые слова: опухолевая толстокишечная непроходимость, колоректальный рак, минимально инвазивная хирургическая технология, концепция «ускоренного выздоровления», стентирование, преимущества, недостатки, осложнения

Вопросы выбора адекватной хирургической тактики, объема и метода оперативного вмешательства при опухолевой толстокишечной непроходимости (ОТКН) на протяжении многих десятилетий остаются дискуссионными и

являются предметами постоянных обсуждений на различных хирургических форумах. В настоящее время в арсенале хирургического лечения больных с ОТКН существует три основных подхода, заключающихся в применении одно- и многоэтапных оперативных вмешательств: выполнение первично-радикальной операции с одномоментным восстановлением непрерывности толстой кишки без наложения колостомы; формирование колостомы на первом этапе хирургического лечения с отсроченным удалением опухоли на втором этапе; резекция толстой кишки с опухолью и формирование анастомоза, с созданием протективной декомпрессионной колостомы проксимальнее анастомоза с последующим ее закрытием [1–5].

Несмотря на значительный прогресс в неотложной абдоминальной хирургии и онкоколопроктологии результаты хирургического лечения больных с ОТКН до сих пор остаются неудовлетворительными из-за сохраняющихся стабильно высоких показателей послеоперационных осложнений и летальности, колеблющихся в пределах 38,6–80% и 17–46,3% соответственно [6–10]. Важным достижением в хирургии колоректального рака (КРР), осложненного ОТКН, в последние годы явилось внедрение в клиническую практику минимально инвазивных эндоскопических методов декомпрессии толстой кишки, которые, по мнению многих авторов, могут быть как дополнением, так и альтернативой традиционным способам оперативного лечения [11, 12].

Цель исследования — изучение эффективности применения стентирования толстой кишки у больных с КРР, осложненным ОТКН, в рамках «Программы ускоренного выздоровления» по данным современной литературы.

В последние годы в странах Западной Европы и США прогресс в хирургии и онкологии ознаменовался изменением парадигмы в хирургии КРР, осложненного ОТКН, и внедрением новой стратегии лечения, базирующейся на концепции «хирургия быстрого пути» (т. н. «Fast-Track Surgery»). Это определение имеет эквивалентную

аналогию в русскоязычной литературе — «Программа ускоренного выздоровления», в англоязычной терминологии — «Enhanced Recovery After Surgery» (ERAS — ускоренное восстановление после хирургических вмешательств) и «Enhanced Recovery Protocol» (ERP — улучшенный протокол восстановления). Идея разработки и внедрения в клиническую практику данной концепции принадлежит датскому профессору Н. Kehlet (1997). В основе концепции «хирургия быстрого пути» лежит мультидисциплинарный подход к лечению больных хирургического профиля с позиций доказательной медицины, предусматривающей минимизацию выраженности стрессовой реакции организма больного на хирургическую агрессию и операционную травму, использование реабилитационных технологий, позволяющих максимально сократить сроки пребывания пациентов в стационаре и повысить качество жизни [13–17].

В контексте лечения больных с КРР, осложненном ОТКН, реализация концепции «Fast-Track Recovery» заключается в применении одномоментных оперативных вмешательств с предварительным разрешением ОТКН с помощью минимально инвазивной технологии и последующим радикальным удалением опухоли с первичным восстановлением непрерывности толстой кишки в качестве альтернативы многоэтапного хирургического лечения (операции типа Цейдлера–Шлоффера). Одним из компонентов минимально инвазивного метода разрешения ОТКН является эндопротезирование (стентирование) зоны опухолевой обструкции саморасширяющимися металлическими устройствами (Self-expanding metallic stents — SEMS). Многие авторы [18–22] декларируют, что критериями эффективности колоректального стентирования (КРС), как первого этапа реализации концепции «хирургия быстрого пути» («Fast-Track Surgery») в лечении ОТКН, служат:

- возможность эффективного купирования ОТКН с использованием малоинвазивной и минимально травматичной эндоскопической технологии без традиционной лапаротомии и колостомии для восстановления моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта в коротком интервале времени без ухудшения прогноза основного заболевания (КРР);

- пролонгированная полноценная эндоскопическая антеградная декомпрессия толстой кишки методом стентирования с целью подготовки больного к одноэтапному радикальному хирургическому лечению и возможности выполнения первично-радикальных и одномоментно-восстановительных операций и проведения адъювантной химио- и лучевой терапии;

- статистически значимое сокращение продолжительности стационарного лечения, отсутствие необходимости в дальнейшей хирургической реабилитации (при условии формирования колостомы), высокий социально-экономический эффект (ограничение финансовых расходов на лечение и реабилитацию).

Как альтернатива классической колостомии, КРС позволяет обеспечить оптимальную социальную адаптацию пациентов с ОТКН — раннее восстановление качества жизни.

По мнению большинства авторов [23–27], основными противопоказаниями к колоректальному эндопротезированию являются:

- общие противопоказания к диагностической и лечебной эндоскопии;

- серьезные нарушения центральной гемодинамики, микроциркуляции и системы свертывания крови, нарушение функции органов дыхания;

- толстокишечное и ректальное кровотечение различной этиологии;

- воспалительные процессы и язвенно-некротическое поражение толстой и прямой кишки (псевдомембранозный, ишемический и язвенный колит, проктиты), а также их осложнения (кровотечение, перфорация);

- резистентный асцит;

- гнойно-воспалительные процессы брюшной полости (перитонит, абсцесс);

- супраанальные опухоли, расположенные на расстоянии 2 см от анального канала;

- эксцентричная многоуровневая обструкция просвета толстой кишки.

В эпоху широкого внедрения в клиническую практику минимально инвазивных технологий КРС приобретает всю большую популярность. Транстуморальное эндопротезирование толстой кишки имеет свои преимущества и недостатки. К преимуществам относятся: возможность восстановления проходимости просвета толстой кишки и адекватной декомпрессии без операции при подготовке больного к радикальному хирургическому вмешательству. КРС, не ухудшая течения основного заболевания и не снижая качества жизни, дает время для дообследования пациента и повышает шансы выполнения плановой радикальной и циторедуктивной операции, позволяет компенсировать сопутствующие патологии, а также проводить полихимиотерапию. Недостатками КРС являются: высокая себестоимость и дороговизна эндопротеза, необходимость круглосуточного наличия в стационаре квалифицированных специалистов (эндоскописта, рентгенолога, анестезиолога), риск возникновения грозных осложнений (перфорация толстой кишки, кровотечение, миграция стента и т. п.) [12, 15, 28]. По данным D. Tirosh и соавт.

[26] одними из значимых факторов, влияющих на технический и клинический успех установки SEMS, являются: локализация рака, степень и протяжённость опухолевого стеноза толстой кишки.

Опыт многих хирургов [2, 17, 29–34] демонстрирует высокую эффективность метода восстановления проходимости и декомпрессии толстой кишки способом КРС, который позволяет избежать неотложных хирургических вмешательств (в том числе колостомии) у большинства больных с ОТКН. КРС сопровождается меньшим количеством осложнений и более низкой летальностью, чем колостомия. Н.Л. Lee и соавт. [34] установили, что технический успех стентирования и его клиническая эффективность достоверно выше у больных со стенозирующим раком левой половины ободочной кишки по сравнению с правой.

Большинство авторов [19, 35–38] для КРС используют непокрытые саморасправляющиеся стенты длиной 40–100 мм и шириной 20–22 мм. В целях реализации первого этапа концепции «ускоренного выздоровления» у 50 больных с КРР, осложненным ОТКН, В.Л. Денисенко и Ю.М. Гаинюм [15] в качестве первого этапа лечения была выполнена лазерная эндоскопическая реканализация стенозирующей опухоли с последующим протезированием толстой кишки, которая стала окончательной симптоматической (паллиативной) операцией у 16 (32%) из них с декомпенсацией функции сердечно-сосудистой системы. По данным авторов реализация данной концепции позволила сократить среднюю продолжительность пребывания больных в стационаре с $30,6 \pm 2,8$ до $21,6 \pm 6,2$ койко-дней [14]. Сравнительная оценка эффективности КРС, выполненных в ургентном порядке (15 больных), и результатов плановых операций (88 больных) позволила А.И. Knight и соавт. [39] констатировать, что летальность в группе КРС составила 6,7%, а в группе оперированных в плановом порядке — 5,7%. Пятилетняя выживаемость в группах составила 60 и 58% соответственно, что позволило авторам считать, что эндопротезирование толстой кишки не ухудшает результаты лечения ОТКН и прогноз основного заболевания. D. Tirosh и соавт. [26] на основе опыта применения КРС у 51 больного с ОТКН пришли к выводу, что технически успешно КРС было выполнено у 68,4% больных с декомпенсированной формой ОТКН и у 84,6% с перемежающейся формой ОТКН. По данным авторов частота таких осложнений, как миграция стента и перфорация кишечной стенки варьировала от 3,9 до 22,2%. Авторы считают, что КРС является относительно простой эндоскопической процедурой, которая позволяет эффективно ку-

пировать острые явления ОТКН и служит либо как предоперационная подготовка к радикальной операции, либо как окончательная паллиативная помощь. По сведениям ряда авторов [31], КРС оправдано также при повторной опухолевой обструкции толстой кишки (рестентирование по типу «стент в стент»).

Результаты рандомизированного исследования М. Alcantara и соавт. [35], включавшего сравнительный анализ результатов хирургического лечения ОТКН, вызванной раком левой половины ободочной кишки у 28 больных, указывают на значительное снижение частоты осложнений в группе КРС. У 15 больных (основная группа) после предварительной эндоскопической декомпрессии толстой кишки на высоте ОТКН авторами были выполнены одноэтапные радикальные хирургические вмешательства с первичным восстановлением непрерывности толстой кишки. У 13 больных (контрольная группа) радикальные оперативные вмешательства производились без предоперационного КРС, интраоперационно проводился лаваж толстой кишки (колоноирригация). По данным авторов, частота осложнений в группах составила 13,3 и 53,8% соответственно. В основной группе несостоятельность швов толстокишечного анастомоза не наблюдалась, в то время как в контрольной группе указанное осложнение отмечено в 30,7% случаев. Однако в показателях выживаемости больных достоверных различий в группах не наблюдалось.

По сообщениям J.E. van Hoof и соавт. [40], основанным на многоцентровых рандомизированных исследованиях, включающих анализ результатов лечения 98 больных с ОТКН, обусловленной стенозирующим раком левой половины толстой кишки, методом КРС (47 больных) и оперативным способом (51 больной), статистически значимых различий ни в частоте осложнений, ни в летальности между группами не выявлено. В то же время частота формирования колостомы была значительно меньше в группе КРС (23 против 38 больных). По данным литературы [35–40], технический успех при КРС отмечается в 98–100% наблюдений, клиническая эффективность метода достигает 85–100%. Однако когортное исследование D.J. Boyle и соавт. [12] показывает, что стентирование опухолевого стеноза протяжённостью свыше 4 см приводит к достоверно более низкому числу технического успеха и является предиктором стент-связанной перфорации толстой кишки.

На основании сравнительного анализа результатов лечения ОТКН в двух идентичных группах больных с оценкой эффективности КРС (24 больных) и традиционной ургентной хирургии (24 больных) К.Л. Tung и соавт. [41] констатировано статистически значимое увеличение удель-

ного веса радикальных операций после КРС (66,7%) по сравнению с таковыми у пациентов, перенесших традиционные открытые оперативные вмешательства (37,5%). По данным авторов частота послеоперационных осложнений составила при проведении эндопротезирования толстой кишки 13,3%, при выполнении открытых операций — 53,8%.

Y. Saida и соавт. [42] выполнили КРС у 44 больных на этапе внедрения метода в клиническую практику, которое позволило купировать острые явления ОТКН у 4 (9%) из них. Безуспешность процедуры у 40 (91%) больных послужила основанием для выполнения urgentных открытых операций. По данным авторов, частота гнойно-септических осложнений была достоверно ниже в группе КРС и составила 2–3% против 11–14% в группе больных, которым были выполнены неотложные оперативные вмешательства. 3-летняя выживаемость составила по группам 48 и 50% соответственно, а 5-летняя выживаемость — 40 и 44% соответственно. По сообщениям I.A. Pirlet и соавт. [43] имплантация SEMS оказалась безуспешной у 53,3% больных, а частота перфорации кишечной стенки в зоне опухолевой обструкции при попытке стентирования составила 6,7%. По данным Н.В. Семеничевой и соавт. [44] попытка установки SEMS у 56 больных с ОТКН увенчалась техническим успехом у 54 (96,4%) из них. Осложнения в виде дислокации стента (4) и перфорации толстой кишки (2), возникли у 6 (11,1%) больных. Летальность составила 3,6%. Авторы считают, что КРС, не ухудшая течения основного заболевания, позволяет эффективно купировать явления ОТКН, подготовить больного к онкологически обоснованной радикальной или циторедуктивной операции. A. Perici и соавт. [45] сообщили о применении КРС у 42 больных с ОТКН, у 23 (54,8%) из которых процедура носила паллиативный характер, а у 19 (45,2%) оно выполнялось в качестве «моста к хирургии» («bridge to surgery»). При этом технический успех был достигнут у 93%, клиническая эффективность процедуры составила 95%. Осложнения, не требующие хирургических вмешательств, авторы наблюдали у 2 (4,6%) пациентов (перфорация кишечной стенки — у 1, миграция стента — у 1).

Проанализировав результаты эндопротезирования толстой кишки у 41 больного с ОТКН, F.I. Amelung и соавт. [46] пришли к выводу, что при имплантации SEMS необходимо учитывать протяженность опухолевого стеноза и диаметр стента, чтобы избежать перфорации кишечной стенки в зоне опухоли. Авторами КРС выполнено у 22 (53,7%) больных в качестве этапного лечения перед радикальной операцией («bridge to

surgery»), у 19 (46,3%) — в виде окончательного паллиативного лечения. По данным авторов после КРС, выполненного в качестве паллиативной операции, различные осложнения возникли у 31,6% (6 из 19 больных). Специальные публикации [47–50], мета-анализ исследований и проспективные рандомизированные исследования последних лет [22, 51–54] показывают, что, являясь минимально инвазивным эндоскопическим методом декомпрессии, КРС позволяет эффективно купировать острые явления ОТКН без традиционной колостомии и подготовить больного к первично радикальной операции с одномоментным восстановлением непрерывности толстой кишки.

S. Meisner и соавт. [22] провели проспективное исследование, которое включало в себя мета-анализ 447 случаев КРС, выполненных в 39 клинических центрах. При этом стентирование было применено у 255 больных как окончательный паллиативный метод лечения ОТКН, у 182 — как «мост к хирургии». В мета-анализ, представленный X. Huang и соавт. [51], включены 7 рандомизированных исследований, посвященных изучению клинической эффективности методики КРС в качестве «моста к хирургии» в сравнении с традиционной тактикой. Технический успех и клиническая эффективность были достигнуты в 76,9% случаев. По данным авторов, КРС сопровождалось достоверно низкой частотой осложнений (33,1%) по сравнению с аналогичными показателями (53,9%) при использовании традиционной хирургической тактики. Удельный вес формирования первичного толстокишечного анастомоза и колостомы в сравниваемых группах составил 67,2 и 55,1%, и 9 и 27,4% соответственно.

Мета-анализ исследований, выполненный A. Mabardy и соавт. [52] по оценке результатов КРС у 6935 (87,9%) из 7891 больных с ОТКН, выявил, что эндоскопическая реканализация опухоли с установкой SEMS является одним из эффективных методов декомпрессии толстой кишки и имеет неоспоримые преимущества перед традиционной колостомией. Тезис «стент и хирургия против стента без хирургии», сформулированный авторами, четко отражает их позицию по отношению к эндопротезированию толстой кишки у больных с ОТКН. Мета-анализ результатов исследований J.M. Lee и J.S. Vyeon [53], основанный на опыте КРС у 791 больного, свидетельствует о высоком экономическом и медико-социальном эффекте эндоскопической декомпрессии толстой кишки в рамках концепции «Fast-Track Recovery» в качестве как этапного лечения перед радикальным хирургическим вмешательством, так и паллиативного малоинвазивного эндоскопического пособия у неоперабель-

ных больных. По данным авторов у 407 (51,4%) из 791 больного КРС выполнено в качестве «моста к хирургии». Оценка технического успеха и клинического эффекта эндопротезирования у 123 пациентов с первичным опухолевым поражением толстой кишки, осложненным ОТКН, позволило И.Н. Юричеву и соавт. [55] выявить, что установка SEMS оказалась успешной в 96% наблюдений. Необходимость в рестентировании возникла в 96,6% случаев. Эффективность эндоскопической декомпрессии при КРС составила 96,7%. Ранние осложнения после стентирования авторы наблюдали у 3,4% пациентов.

На основе анализа результатов КРС у 34 (22,1%) из 154 больных с ОТКН, обусловленной раком левой половины ободочной кишки, В.В. Багдасаров и соавт. [56] сообщили, что предоперационное стентирование и декомпрессия толстой кишки избавляют больного от неотложной операции и повышают шансы на выполнение радикального хирургического вмешательства в оптимальных условиях с минимальным риском. По данным авторов КРС позволило купировать острые явления ОТКН в течение ближайших 3–5 ч у всех 34 больных, которым впоследствии (через 5–7 сут) были выполнены радикальные операции. Послеоперационная летальность составила 8,8% (из 34 больных умерли 3). По мнению авторов, отсутствие необходимости формирования колостомы, расширение возможности выполнения радикальных операций, улучшение социальной реабилитации и качества жизни, снижение частоты послеоперационных осложнений и уровня летальности являются неоспоримыми преимуществами КРС.

Однако, несмотря на неоспоримые достоинства, КРС сопровождается развитием серьезных осложнений, частота которых по данным литературы [12, 23, 26, 28, 44–46, 51], варьирует в пределах от 3,9 до 22,2%. Ряд авторов [58] сообщают о более высокой частоте осложнений, достигающих 30%. В общей структуре осложнений наиболее часто встречаются перфорация толстой кишки (2,5–3,8%), дислокация (миграция) стента (7,1–15%), толстокишечное кровотечение (2,4–3,8%) прорастание стента опухолевой тканью (3,6–10%), формирование ректовезикальных и ректовагинальных свищей (0,8–1,3%). Имеются также данные о более частом рецидиве КРР после КРС [41]. Существует мнение, согласно которому применение КРС у больных ОТКН в качестве «моста к хирургии» нецелесообразно и данный метод может быть использован только у пациентов старше 70 лет с высоким анестезиологическим риском неотложного хирургического вмешательства (по шкале ASA III и более) [20, 45]. Скептическое отношение некоторых хирургов [20, 45]

к методике КРС обосновано следующими аргументами:

— весьма сомнителен технический успех при попытке имплантации SEMS при стенозирующем раке, особенно у пациентов с локализацией опухоли в левой половине ободочной кишки, в связи с особенностью злокачественного роста (преимущественно циркулярный и инфильтративно-муфтовидный). В таких случаях настойчивые попытки реканализации просвета кишки тают в себя реальную опасность повреждения ее стенки и развития грозных осложнений (кровотечение, перфорация кишки и перитонит);

— сама процедура эндопротезирования противоречит незыблемым канонам онкологии — принципам абластики (травматизация опухоли, диссеминация раковых клеток);

— применение КРС в качестве «моста к хирургии» для разрешения ОТКН и последующей одномоментной радикальной операции может способствовать снижению онкологической выживаемости потенциально операбельных пациентов с резектабельным КРР, причинами которой являются повышение уровня раково-эмбрионального антигена в периферической крови и увеличение количества циркулирующих опухолевых клеток, значительно повышающих риск отдаленного метастазирования [57].

Несмотря на положительные непосредственные результаты КРС в качестве «моста» к плановой хирургии, отсутствие статистически значимых различий в частоте послеоперационных осложнений и летальности в сравнении с аналогичными показателями при применении колостомии, неоднозначное влияние на онкологические исходы не позволили экспертам Европейских рекомендаций (2014) считать применение КРС в качестве «моста» к хирургии стандартным методом лечения потенциально операбельных больных с резектабельным КРР, осложненным кишечной непроходимостью [57]. В рекомендациях в более акцентированной форме изложено, что если пациент получает химиотерапию, препятствующую ангиогенезу, или ее проведение возможно в будущем, то при ОТКН предпочтительнее колостомия, чем КРС. В то же время сообщения некоторых авторов [58], опубликованные в последние годы, не демонстрируют негативных онкологических результатов КРС. По мнению многих авторов [59–62] осложнения, связанные с установкой SEMS у больных ОТКН, ни в какой мере не могут дискредитировать эффективность метода. Авторы считают, что индивидуализация тактики лечения больных с учетом возможностей эндопротезирования толстой кишки, дальнейшее накопление опыта по применению КРС на большом контингенте больных в обозримом будущем, несомненно по-

зволят минимизировать частоту указанных осложнений и определить место КРС в арсенале хирургического лечения ОТКН.

Заключение

Многофакторный анализ данных литературы отчетливо свидетельствует, что метод КРС, применяемый в рамках реализации стратегии лечения больных с ОТКН, базирующейся на концепцию «хирургия быстрого пути» (программа ERAS-ERP), позволяет улучшить как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения, а также качество жизни пациентов данной категории. Демонстрируя эффективность и преимущества современных минимально инвазивных эндовидеохирургических технологий, КРС позволяет без лапаротомии и формирования колостомы эффективно купировать острые явления ОТКН и тем самым избежать многоэтапных оперативных вмешательств, применяемых в традиционной хирургии. КРС дает возможность перевести больного с ОТКН из группы неотложной операции в группу отсроченного вмешательства и выполнить первично радикальные и одномоментно восстановительные операции в более оптимальных условиях с меньшим риском осложнений и летальности. Отсутствие необходимости выполнения неотложного оперативного вмешательства и дальнейшей хирургической реабилитации пациентов (при наличии колостомы), высокий социально-экономический эффект, обусловленный существенным сокращением продолжительности стационарного лечения и реабилитации, более раннее восстановление оптимального качества жизни больных, позволяют рекомендовать технологии КРС как достойную альтернативу традиционной абдоминальной колостомии. В условиях запущенности КРР и наличия абсолютных противопоказаний к хирургическому лечению КРС может стать окончательным паллиативным методом лечения тяжелой категории неоперабельных больных. Для оценки долгосрочных результатов КРС в хирургическом лечении ОТКН, а также для достижения междисциплинарного консенсуса по данному вопросу необходимы проспективные большие рандомизированные контролируемые исследования.

Выводы

1. Применение метода КРС при опухолевой обструкции толстой кишки должно быть обосновано, с учетом четких показаний к малоинвазивному эндоскопическому методу разрешения ОТКН, тщательным отбором контингента больных, а также технической оснащенности

хирургического стационара и опыта хирурга-эндоскописта.

2. Использование метода КРС наиболее предпочтительно у больных старше 70 лет с высокой степенью операционного риска (по шкале ASA III и более) с нерезектабельными местно-распространенными и генерализованными формами КРР, как эффективная альтернатива классической паллиативной колостомии.

3. КРС в качестве «моста» к отсроченной одномоментной радикальной операции у потенциально операбельных пациентов с резектабельным КРР не может быть рекомендовано в качестве стандартного метода разрешения ОТКН.

4. Протяженность опухолевого стеноза свыше 4 см является фактором, препятствующим техническому успеху при установке SEMS и предиктором стент-индуцированной перфорации толстой кишки.

5. Для определения места КРС в арсенале хирургического лечения больных с ОТКН необходимы дальнейшее накопление опыта и тщательный анализ непосредственных и отдаленных, в том числе онкологических, результатов с учетом преимуществ и недостатков метода.

Вклад авторов:

Алиев С.А., Мамедова С.Е. — концепция и дизайн исследования;

Мамедова С.Е., Алиев Э.С., Юсубов М.О. — сбор и обработка материала;

Мамедова С.Е., Алиев Э.С. — статистическая обработка;

Алиев С.А. — написание текста; утверждение окончательного варианта статьи; ответственность за целостность всех частей статьи;

Алиев С.А., Алиев Э.С. — редактирование текста.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляев А.М., Суров Д.А., Семенцов К.В. Одноэтапные операции при левосторонней толстокишечной непроходимости // Вестник хирургии. 2010;169(4):36–38 [Belyayev AM, Surov DA., Sementsov KV. Odnoetapnyye operatsii pri levostoronney tolstokishechnoy neprokhodimosti // Vestnik khirurgii. 2010;169(4):36–38 (In Russ.)].
2. Калинин А.Е., Калинин Е.В. Выбор метода устранения обтурационной толстокишечной непроходимости // Клиническая онкология. 2013;11(3):1–6 [Kalinin AE, Kalinin EV. Vybora metoda ustraneniya obturatsionnoy tolstokishechnoy neprokhodimosti // Klinicheskaya onkologiya. 2013;11(3):1–6 (In Russ.)].
3. Шаева С.Н., Нарезкин Д.В. Результаты оказания лечебной помощи больным с осложненным коло-

- ректальным раком в стационарах общей лечебной сети на региональном уровне // Вестник хирургии. 2016;175(6):38–43 [Shayeva SN, Narezkin DV. Rezul'taty okazaniya lechebnoy pomoshchi bol'nym s oslozhnennym kolorektal'nym rakom v stacionarakh obshchey lechebnoy seti na regional'nom urovne // Vestnik khirurgii. 2016;175(6):38–43 (In Russ.)].
4. Chen JH, Huang TC, Chang PY et al. Malignant bowel obstruction: a retrospective clinical analysis // *Mol. Clin. Onkol.* 2014;2(1):13–18. doi: 10.3892/mco.2013.216
 5. Gainant A. Emergency management of acute colonic cancer obstruction // *J. Visc. Surg.* 2012;149(1):3–10. doi: 10.1016/j.jviscsurg.2011.11.003
 6. Помазкин В.И. Влияние тактики лечения обтурационной опухолевой толстокишечной непроходимости на непосредственные результаты и качество жизни больных // Вестник хирургии. 2010;169(5):62–65 [Pomazkin VI. Vlijaniye taktiki lecheniya obturatsionnoy opukholevoy tolstokishechnoy neprokhodimosti na neposredstvennyye rezul'taty i kachestva zhizni // Vestnik khirurgii. 2010;169(5):62–65 (In Russ.)].
 7. Федоров А.Г., Давыдова С.В., Климов А.Е., Потанина О.В. Восстановление пассажа содержимого толстой кишки при опухолевой непроходимости // Тихоокеанский медицинский журнал. 2011;4:10–13 [Fyodorov AQ, Davydova SV, Klimov AE, Potanina OV. Vosstanovleniye passazha sodержimogo tolstoy kishki pri opukholevoy neprokhodimosti // Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal. 2011;4:10–13 (In Russ.)].
 8. De Bree E, Michelakis D, Stamatiou D et al. Evidence-based management of acute malignant colorectal obstruction: diverting colostomy as a bridge to elective surgery a valid alternative // *Hellenic Journal of Surgery.* 2018;90(4):177–185. doi:10.1007/s13126-018-0468-9
 9. Tuca A, Guell E, Martinez-Losada E, Codorniu N. Malignant bowel obstruction in advanced cancer patients: epidemiology, management and factors influencing spontaneous resolution // *Cancer Manag. Res.* 2012;4:159–169. doi: 10.2147/CMAR.s29297
 10. Yuan Y, Li MD, Hu HG et al. Prognostic and survival analysis of 837 Chinese colorectal cancer patients // *World J Gastroenterol.* 2013;19(17):2650–2659. doi: 10.3748/wjg.v19.i17.2650
 11. Лебедев С.С., Мумладзе Р.Б., Чеченин Г.М. и др. Использование колоректальных стентов в лечении больных с острой обтурационной толстокишечной непроходимостью // *Анналы хирургии*, 2014;5:27–36 [Lebedev SS, Mumladze RB, Chechenin GM et al. Ispolzovaniye kolorektal'nykh stentov ostroy obturatsionnoy tolstokishechnoy neprokhodimostju // *Annaly khirurgii.* 2014;5:27–36 (In Russ.)].
 12. Boyle DJ, Thorn C, Saini A et al. Predictive factors for successful colonic stenting in acute large-bowel obstruction: a 15-year cohort analysis // *Dis Colon Rectum.* 2015;58(3):358–362. doi:10.1097/DCR.0000000000000243
 13. Денисенко В.Л., Гаин Ю.М. Паллиативное лечение пациентов с колоректальным раком, осложненным кишечной непроходимостью // Украинский журнал хирургии. 2014;24(1):94–98 [Denisenko V.L, Qain Yu.M. Palliativnoye lecheniye patsientov s kolorektal'nym rakom, oslozhnennym kishhechnoy neprokhodimost'yu // *Ukrainskiy zhurnal khirurgii.* 2014;24(1):94–98 (In Russ.)].
 14. Денисенко В.Л., Гаин Ю.М. Лечение колоректального рака, осложненного кишечной непроходимостью, с использованием методики ускоренного выздоровления // Вестник хирургии. 2012;171(5):69–72 [Denisenko VL, Qain YuM. Lecheniye kolorektal'nogo raka, oslozhnennogo kishhechnoy neprokhodimost'yu, s ispolzovaniyem metodiki uskorennoqo vyzdorovleniya // *Vestnik khirurgii.* 2012;171(5):69–72 (In Russ.)].
 15. Денисенко В.Л., Гаин Ю.М. Осложнения лечения больных колоректальным раком // *Эндоскопическая хирургия.* 2014;6:21–25 [Denisenko VL, Qain YuM. Oslozhneniya lecheniya bol'nykh kolorektal'nym rakom // *Endoskopicheskaya khirurgiya.* 2014;6:21–25 (In Russ.)].
 16. Compagna R, Aprea C, De Rosa D et al. Fast track for elderly patients: Is it feasible for colorectal surgery // *International Journal of Surgery.* 2014;12:20–22. doi:10.1016/j.ijisu.2014.08.389
 17. Lohsirivat V, Jitmongngan R. Enhanced in emergency colorectal surgery: revieww of literature and current practices // *World J. Gastrointest.Surg.* 2019;11(2):41–52. doi:10.4240/wjgs.v.11.12.41
 18. Cheung DY, Lee YK, Yang CH. Status and literature review of self-expandable metallic stents for malignant colorectal obstruction // *Clin. Endosc.* 2014;47(1):65–73. doi: 10.5946/ce.2014.47.1.65
 19. Kim JH, Kwon KA, Lee JJ et al. Surgical failure after colonic stenting as a bridge to surgery // *World J. Gastroenterol.* 2014;20(33):11826–11834. doi:10.3748/wjg.v20.i33.11826
 20. Bonfante P, D'Ambra L, Berti S et al. Managing acute colorectal obstruction by «bridge stenting» to laparoscopic surgery: Our experience // *World J Gastrointest Surg.* 2012;4(12):289–295. doi:10.4240/wjgs.v4.i12.289
 21. Takao A, Tabata T, Koizumi K et al. Fracture of a colonic self-expandable metallic stent in malignant colonic obstruction // *Inter. Med.* 2018;57(3):329–332. doi: 10.2169/intermedicine.9023-17
 22. Meisner S, Conzalez-Huix F, Vandervoort J et al. Self-expanding metal stenting for palliation of patients with malignant colonic obstruction: effectiveness and efficacy on 255 patients with 12-month,s follow-up // *Gastroenterol Res. Pract.* 2012. 2012, 296347. doi:10.1155/2012/296347
 23. Arezzo A, Bini R, Lo Secco G et al. The role of stents in the management of colorectal complications: a systematic review // *Surg. Endosc.* 2017;31(7):2720–2730. doi:10.1007/s00464-016-5315.x
 24. Geraghty J, Sarkar S, Cox T et al. Management of large bowel obstruction with self-expanding metal stents. A multicenter retrospective study factors determining outcome // *Colorectal Dis.* 2014;16(6):476–483. doi: 10.1007/500384-008-0518-9
 25. Padwick RT, Chauhan V, Newman M et al. Endoscopic stenting of acutely obstructing colorectal cancer: a 10-year review from a tertiary referral centre // *ANZ. J. Surg.* 2016;86(Issue 10):778–781. doi: 10.1111/ans.1364
 26. Tirosh D, Perry Z, Walfich S et al. Endoscopic self-expanding metal stents for acute colonic obstruction // *Am. J. Surg.* 2013;79(1):30–34. PMID: 233177598
 27. Zhang Y, Shi J, Shi B et al. Comparison of efficacy between uncovered and covered self-expanding metallic stents bowel obstruction: a systematic review and meta-analysis // *Colorectal Dis.* 2012;14(7):367–374. doi:10.1111/j1463-1318.201203056.x
 28. Soto S, Yoshida S, Isayama H et al. A prospective multicenter study on self-expandable metallic stents as a bridge to surgery for malignant colorectal obstruction in Japan: efficacy and safety in 312 patients // *Surgical*

- endoscopy. 2016;30(9):3976–3986. doi:10.1007/s00464-015-4709-5
29. Zhao XD, Cai BB, Cao RS, Shi RH. Palliative treatment for incurable malignant colorectal obstructions: a meta-analysis // *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19:5565–5574. doi:10.3748/wjg.v19.i33.5565
 30. Matsuda A, Miyashita M, Matsumoto S et al. Comparison of long-term outcomes of colonic stent as «bridge to surgery» and emergency surgery of malignant large-bowel obstruction: meta-analysis // *Annals of surgical oncology*. 2015;22(2):497–504. doi:10.1245/s10434-014-3997-7
 31. Lee KJ, Kim SW, Kim TI et al. Evidence-based recommendations on colorectal stenting: a report from the stent study group of the Korean Society of Gastrointestinal Endoscopy // *Clin. Endosc*. 2013;46(4):355–367. doi:0.5946/ce. 2013.46.4.355
 32. Gianotti L, Tamini N, Nespole L et al. A prospective evaluation of short-term and long-term results from colonic stenting for palliation or as a bridge to elective operation versus immediate surgery for large-bowel obstruction // *Surgical endoscopy*. 2013;27(3):832–842. doi:10.1007/s00464-012-2520-0
 33. Amelung FJ, Mulder CL, Verheijen PM et al. Acute resection versus bridge to surgery with diverting colostomy for patients with acute malignant left sided colonic obstruction. Systematic reviews and meta-analysis // *Surg. Oncol*. 2015;24(4):313–321. doi:10.1016/j.suronc.2015.10.003
 34. Lee HJ, Park SJ, Cheon JH et al. What is the necessity of endoscopist for successful endoscopic stenting in patients with malignant colorectal obstruction? // *Int J. Colorectal Dis*. 2015;30(1):119–125. doi:10.1007/s00384-014-2060-2
 35. Alc ntar M, Serra-Aracil X, Falc J et al. Prospective, controlled, randomized study of intraoperative colonic lavage versus stent placement in obstructive left-sided colonic cancer // *World J. Surg*. 2011;35(8):1904–1910. doi:10.1007/s00268-011-1139-y
 36. Yeo HL, Lee SW. Colorectal emergencies: review and controversies in the management of large bowel obstruction // *J. Gastrointest. Surg*. 2013;17(11):2007–2012. doi:10.1007/s11605-013-2343-x
 37. Selinger CP, Ramesh J, Martin DF. Long-term success of colonic stent insertion is influenced by indication but not by length of stent or site of obstruction // *Int. J. Colorectal. Dis*. 2011;26(2):215–218. doi:10.1007/s00384-010-1111-6
 38. Tan CJ, Dasari BV, Gardiner K. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials of self-expanding metallic stents as a bridge to surgery versus emergency surgery for malignant left-sided large bowel obstruction // *British J. Surg*. 2012;99(4):469–476. doi:101002/bjs8689
 39. Knight AL, Trompetas V, Saunders MP, Anderson HJ. Does stenting of left-sided colorectal cancer as a «bridge to surgery» adversely affect oncological outcomes? A comparison with non-obstructing elective left-sided colonic resections // *Int. J. Colorectal. Dis*. 2012;27(11):1509–1514. doi:10.1007/s00384-012-1513-8
 40. van Hooft JE, Bemelman WA, Oldenburg B et al. Colonic stenting versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a multicenter randomized trial // *Lancet Oncol*. 2011;12(4):344–352. doi:10.1016/s1470-2045(11)70035-3
 41. Tung KL, Cheung HY, Ng LW et al. Endo-laparoscopic approach versus conventional open surgery in the treatment of obstructing left-sided colon cancer: long-term follow-up randomized trial // *Asian J. Endosc. Surg*. 2013;6(2):78–81. doi:10.1111/ases.12030
 42. Saida Y, Sumiyama Y, Nagao J, Takase M. Stent endoprosthesis for obstructing colorectal cancers // *Dis. Colon Rectum*. 1996;39(5):552–555.
 43. Pirlet IA, Slim K, Kwiatkowski F et al. Emergency pre-operative stenting versus surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a multicenter randomized controlled trial // *Surg. Endosc*. 2011;25(6):1814–1821. doi:10.1007/s00464-0101471-6
 44. Семеньчева Н.В., Шабунин А.В., Чеченин Г.М. и др. Опыт лечения острой obturационной толстокишечной непроходимости с помощью установки колоректальных стентов // *Колопроктология*. 2014;49(3):75–76 [Semenucheva N.V, Shabunin A.V, Chechenin G.M, Qalayeva EV, Ravich L.D, Lebedev S.S, Barinov Yu.V. Opyt lecheniya ostroy obturatsionnoy tolstokishechnoy neprokhodimosti s pomoshch'yu ustanovki kolorektal'nykh stentov // *Koloproktologiya*. 2014;49(3):75–76 (In Russ.)].
 45. Pepici A, DeCaro G, Luigiano C et al. WallFlex colonic stent placement for management of malignant colonic obstruction: a prospective study at two centers // *Gastrointest. Endosc*. 2008;67(1):77–84. doi:10.1016/j.gie.2007.08.019.
 46. Amelung FJ, Draaisma WA, Consten ECJ et al. Self-expandable metal stent placement versus emergency resection for malignant proximal colon obstructions // *Surg. Endosc*. 2017;31(11):4532–4541. doi:10.1007/s00464-017-5512-2
 47. Ishii F, Minaga K, Ogawa S et al. Effectiveness and safety of metallic stent for ileocecal obstructive colon cancer: a report of 4 cases // *Endosc Int Open*. 2017;5(9):834–838. doi:10.1055/s-0043-113560
 48. Sagar J. Role of colonic stents in the management of colorectal cancers // *World J Gastrointest Endosc*. 2016;8(4):198–204. doi:10.4253/wjge.v8.i4.198
 49. Canena J. Palliative stenting for malignant large bowel obstruction: stents for all? // *GE Port J Gastroenterol*. 2017;24:110–113. doi:10.1159/000456089
 50. Darr H, Abbas MA. Stenting as a bridge to surgery or a palliative treatment // *Clin Colon Rectal Surg*. 2020;33(5):279–286. doi:10.1055/s-0040-1713745
 51. Huang X, Bin Lv, Zhang S, Meng L. Perioperative colonic stents versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: A meta-analysis // *J. Gastrointest Surg*. 2014;18:584–591. doi:10.1007/s11605-013-2344-9
 52. Mabardy A, Miller P, Goldstein R et al. Stenting for obstructing colon cancer: Fewer complications and colostomies // *Journal of the society of laparoendoscopic surgeons*. 2015;19(1):1–8. doi:10.4293/JLS.2014.00254
 53. Lee JM, Byeon JS. Colorectal stents: current status // *Journal Clin. Endosc*. 2015;48(3):194–200. doi:10.5946/ce.2015.48.3.194
 54. Ho KS, Quah HM, Lim JF et al. Endoscopic stenting and elective surgery versus emergency surgery for left sided malignant colonic obstruction: a prospective randomized trial // *International Journal of colorectal disease*. 2012;27(3):355–362. doi:10.1007/s00384-011-1331-1334
 55. Юричев И.Н., Карасев И.А., Верещак В.В. и др. Стентирование ободочной и прямой кишки у онкологических больных // *Онкологическая колопроктология*. 2018;8(2):55–62 [Yurichev JN, Karasev IA, Vereshchak VV et al. Stentirovaniye obodochnoy

i pryamoy kishki u onkologicheskikh bol'nykh // Onkologicheskaya koloproktologiya. 2018;8(2):55–62 (In Russ.)].

56. Багдасаров В.В., Багдасарова Е.А., Павлов П.В., Карчевский Е.В. Транстуморальная декомпрессия при левосторонней острой обтурационной толстокишечной непроходимости // Хирургия. 2018;6:22–29 [Bagdasarov VV, Bagdasarova EA, Pavlov PV, Karchevskiy EV. Transmural'naya dekompressiya pri levostoronney ostroy obturatsionnoy tolstokishechnoy neprokhodimosti // Hirurgiya. 2018;6:22–29 (In Russ.)].
57. van Hoft JE, van Halsema EE, Vanbiervliet G et al. Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline // Gastrointest. Endosc. 2014;80(5):747–761.e75. doi:10.1016/gie.2014.09.018
58. Park SJ, Lee KY, Kwon SH, Lee SH. Stenting as a bridge to surgery for obstructive colon cancer: does it have surgical merit or oncologic demerit? // Ann Surg Oncol. 2016;23(3):842–848. doi: 10.1245/s10434-015-4897-1
59. Seung Young Seo, Sang Wook Kim. Endoscopic management of malignant colonic obstruction // Clin endosc. 2020;53(1):9–17. doi: 10.5946/ce.2019.051
60. Choi JH, Lee YJ, Kim ES et al. Covered self-expandable metal stents are more associated with complications in the management of malignant colorectal obstruction // Surg. Endosc. 2013;27(9):3220–3227. doi: 10.1007/s00464-013-2897-4
61. Zahid A, Young CJ. How to decide on stent insertion or surgery in colorectal obstruction? // World J S Gastrointest Surg. 2016;8(1):84–89. doi: 10.4240/wjgs.v8.i1.84
62. Han SH, Lee JH. Colonic stent-related complications and their management // Clin. Endosc. 2014;47(5):415–419. doi: 10.5946/ce2014.47.5.415

Поступила в редакцию 03.05.2021 г.

*S.A. Aliev, E.S. Aliev, S.Y. Mamedova,
M.O. Yusubov*

Transtumoral endoprosthesis in surgery of colorectal cancer, complicated with colonic obstruction: advantages and disadvantages. A review of the literature

Department of surgical diseases № 1, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

A multifactorial analysis of the literature data on the treatment of acute tumor colonic obstruction using minimally invasive endoscopic surgical technology was carried out. On the basis of the analysis of special publications, the effectiveness of stenting of the large intestine, as a minimally invasive endoscopic method of decompression, is presented. Indications and contraindications for colorectal stenting, advantages and disadvantages, possibilities and prospects of endoscopic decompression of the colon are described in detail. It is postulated that stenting, used in acute tumor obstruction of the colon as a «bridge to surgery», being a worthy alternative to classical colostomy, allows an effective antegrade decompression of the colon and prepares the patient to surgical treatment with the performance of oncological justified primary radical and one-stage restorative operations in more optimal conditions with minimal risk. It is shown that in the late stages of the malignant process and in the presence of neresect-leucorrhoea colorectal cancer, as well as in the presence of absolute contraindications to a radical surgeon Colon stenting can serve as the final treatment for inoperable patients.

Key words: tumor colon obstruction, colorectal cancer, surgical treatment, consepction «Fact-Track Recovery», stenting of colon, advantages, disadvantages, complication

Б.Г. Борзенко¹, А.А. Федорова², Е.М. Бакурова¹, Е.В. Богатырева¹

Свойства и функции белка TP/PD-ESGF — фермента и фактора ангиогенеза в норме и при неопластической патологии

¹ Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

² Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, г. Донецк

Тимидинфосфорилаза (ТФ) является ключевым ферментом метаболизма тимидина и фактором ангиогенеза — PD/ESGF. Фермент одновременно катализирует как фосфорилирование тимидина до тимина и рибозо-1-фосфата, так и обратный перенос фосфопентозы на тимин. Установлена высокая активность ТФ в опухолевых тканях. Выявлено участие фермента в пролиферативных процессах при целом ряде хронических воспалительных заболеваний. Возрастание экспрессии ТФ при злокачественном росте характеризует агрессивное течение заболевания и негативный прогноз. Высокая активность ТФ взаимосвязана с прорастанием сосудов и метастазированием.

С другой стороны, фермент ингибирует процессы апоптоза, индуцируемые гипоксией, стимулирует продукцию воспалительных цитокинов и интерферонов. Эти свойства легли в основу принципа использования ингибиторов ТФ в качестве лекарственных препаратов при химиотерапии. Кроме того, PD/ESGF принимает участие в летальном синтезе 5-фторурацила из капейтабина и других предшественников. Именно это свойство фермента указало на возможность его использования в качестве биомаркера (или мишени?) при лечении онкологических больных.

Определение активности ТФ в сыворотке крови пациентов с злокачественными новообразованиями дает возможность прогнозировать как течение заболевания, так и ответ опухоли на химиотерапию.

Ключевые слова: тимидинфосфорилаза, опухолевый рост, ангиогенез

Продолжительная борьба против рака включает в себя множество направлений: от распространения популярной информации до фундаментальных исследований на молекулярном уровне. Именно эти исследования послужили обоснованием нового подхода к лечению онкологических больных — таргетной или целевой терапии. Данный подход основан на точечном воздействии на ключевые звенья во всех видах обмена веществ как в самой опухоли, так и в организме онкологического больного [18].

Установлено, что изменение метаболизма предшественников ДНК может быть одной из причин усиления пролиферации и интенсивности ангиогенеза и в результате — патологической неоваскуляризации. Известно, что высокая скорость ангиогенеза и последующее метастазирование четко коррелирует с плохим прогнозом у больных на ранней стадии заболевания [50]. Возникла необходимость выявления особенностей ангиогенеза опухоли и молекулярного механизма этого процесса.

Исследование метаболизма предшественников ДНК позволило выделить ключевые ферменты их обмена. Особый интерес вызвали ферменты «запасного» пути синтеза тимидинмонофосфата (ТМФ) — тимидинкиназа (ТК) и тимидинфосфорилаза (ТФ) [19, 63]. С 1981 по 1992 г. благодаря многочисленным исследованиям основного (de novo) и «запасного» (salvage) путей метаболизма ТМФ (схема) было показано, что химиотерапевтические препараты, ингибирующие основной путь синтеза ТМФ, 5-фторурацил (5-FU), фторофур, метатрексат могут быть малоэффективны из-за повышающейся при этом активности ферментов «запасного» пути — ТК и ТФ [58]. Обнаружено, что «кооперативная» активность этих ферментов изменяется в быстрорастущих нормальных и опухолевых тканях [72]. Вначале всеобщее внимание было направлено на изучение ТК и поиск путей снижения её активности [63], но с 1987 г. не меньший интерес вызывает ТФ [53]. Данный обзор посвящен этому необычному белку, выполняющему две функции: фермента и фактора ангиогенеза.

Нами была изучена динамика активности ТК и ТФ в сыворотке здоровых людей в возрасте от 23 до 70 лет. При этом установлено увеличение активности этих ферментов прямо коррелирующее с возрастом обследуемых и подтверждающее мнение многих учёных о том, что «возраст является фактором онкологического риска» [6]. Необходимо отметить дисбаланс ферментативной активности, появляющейся с возрастом у больных в группах повышенного риска (язвенная болезнь желудка, мастопатия) [3].

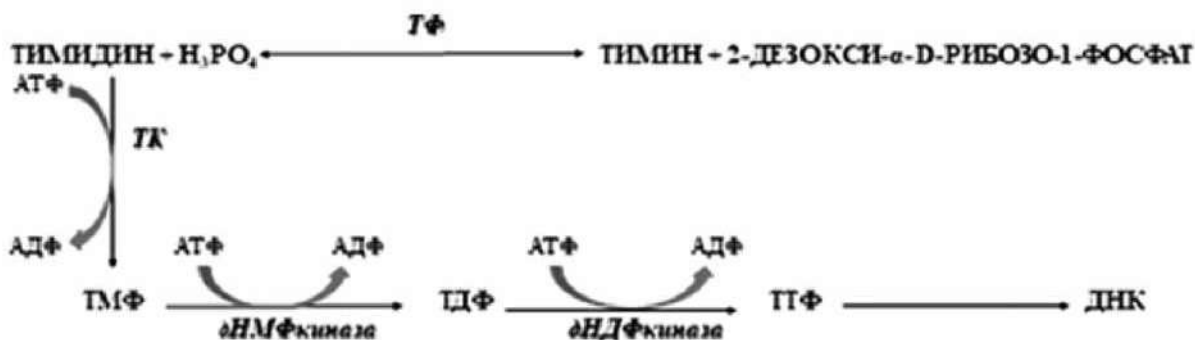


Схема «запасного» пути синтеза дезоксирибонуклеотидов при участии ферментов: ТФ — тимидинфосфорилаза; ТК — тимидинкиназа; дНМФкиназа — дезоксирибонуклеозидмонофосфаткиназа; дНДФкиназа — дезоксирибонуклеозиддифосфаткиназа

Особенности структуры и функций ТФ

В 1954 г. появились данные о выделенном из гомогенатов тканей млекопитающих ферменте, катализирующем обратимую реакцию превращения тимидина в тимин. Фермент был назван тимидинфосфорилазой (КФ 2. 4. 2. 4) [23].

Развитие рекомбинантных технологий подтолкнуло изучение структурных особенностей фермента, выделенного из *E.coli* и его активного центра, что позволило объяснить особенности его каталитической активности [38, 74]. Была установлена аминокислотная последовательность активного центра, а также тот факт, что при определённых условиях аминокислоты объединены в два белковых домена. Эти белковые субъединицы могут изменять своё пространственное положение, создавая уникальную структуру активного центра фермента [59].

Необходимо отметить, что изменение пространственной конфигурации у рекомбинантных молекул фермента может быть обусловлено влиянием условий протекания реакции [54]. Также следует отметить, что ТФ проявляет два типа активности. Первый тип: фосфорилазная реакция — распад тимидина до тимина и 2-дезоксидрибозил-1-фосфата (D-dRP) и его синтез из тимина и неорганического фосфата; второй тип: дезоксирибозилтрансферазная реакция [62].

Фермент имеет низкую субстратную специфичность [20]. Это подтверждается его сходством со специфичностью уридинфосфорилазы (УФ). Выявлено, что активность ТФ и УФ и их субстратная специфичность в некоторых тканях находятся в одном диапазоне. Исследователи используют ингибиторы для ТФ и УФ, которые помогают определить различную фосфоролитическую активность в разных тканях [45]. Установлено, что УФ участвует в превращении фторпиримидинов, но, в отличие от ТФ, не оказывает выраженного влияния на восприимчивость опухолевых клеток к препаратам 5-FU [16].

Свойства ТФ в норме и при опухолевой патологии

Новый аспект участия ТФ в метаболических процессах был выявлен при изучении дальнейшего превращения D-dRP [66]. Было доказано, что данный продукт включается затем в гликолиз, обеспечивая опухоль энергией даже в условиях пониженного питания клеток. Установлена высокая активность ТФ в тромбоцитах, фибробластах и других клетках организма [22]. Высока активность ТФ в плацентарной ткани [70].

Однако резкое увеличение активности фермента наблюдалось именно в быстрорастущих опухолевых тканях. Показано увеличение активности ТФ в опухолевой ткани по сравнению с нормальной при раке желудка, толстой кишки, поджелудочной железы, лёгких, молочной железы [25, 41, 46, 47, 68]. Выявлено, что ТФ стимулирует резорбцию костей у пациентов с миеломой путем подавления остеобластогенеза и, следовательно, может быть маркером ранней диагностики этого заболевания [47].

Нами обнаружено изменение активности ТФ в зависимости от стадии заболевания (больные раком желудка — стадия T1N1M0 до T3N1M0) и дифференцировки опухоли [2]. Изучение динамики активности ТК и ТФ до и после различных форм оперативного вмешательства (радикального — полное удаление опухоли), симптоматического (формирование анастомоза) и диагностической лапаротомии выявило изменение активности ферментов только при радикальной операции [12].

Важно отметить полученные Е.М. Бакуровой [3] данные об увеличении активности ТФ в тканях язвы желудка у больных с осложнённым дисплазией течением заболевания, а также в образцах ткани опухоли желудка по сравнению с близлежащими здоровыми тканями [1]. Установлено изменение активности ТФ в сыворотке крови при фиброзно-кистозной мастопатии и у больных раком молочной железы уже на первой стадии [6].

Опухоль окружена и инфильтрирована макрофагами, поскольку злокачественному росту сопутствует хронический воспалительный процесс. Это позволило предположить, а потом и подтвердить высокую экспрессию ТФ при таких заболеваниях как ревматоидный артрит, псориаз [17, 29]. Таким образом, обнаружена чёткая прямая корреляция между активностью ТФ и интенсивностью пролиферативных процессов в организме [13].

Открытие тромбоцитарного фактора роста эндотелиальных клеток — PD/ECGF

Анализ пространственной структуры и кинетики влияния активаторов и ингибиторов, участие в метаболизме нуклеиновых кислот, казалось, дал полную характеристику исследуемого фермента ТФ и ничто не предвещало биохимических сюрпризов.

В 1992 г. группой Usuki была изучена первичная структура белка, являющегося тромбоцитарным фактором роста эндотелиальных клеток — PD/ECGF. При этом выяснилось, что она на 39,2% аналогична аминокислотной последовательности выделенного из *E. Coli* фермента — тимидинфосфорилазы [71].

Тромбоцитарный фактор роста эндотелиальных клеток — PD/ECGF был обнаружен в 1987 г. в лизате тромбоцитов. Подобно классическому фактору роста он связывался с рецепторами клеток, влияя на активность ангиогенеза. Учитывая это, белок получил соответствующее название — PD/ECGF (Platelet Derived/ Endothelial Cell Growth Factor). Было установлено, что изучаемый белок может стимулировать синтез ДНК, рост и хемотаксис эндотелиальных клеток *in vitro* и ангиогенез *in vivo* [15, 33]. В 1991 г. был выделен ген *PD/ECGF* человека, выяснено, что он локализован на 22 хромосоме и состоит из 10 экзонов. Промотор гена утратил характерные для эукариотов участки: «ТАТА» — инициатор транскрипции и «ССААТ» — её терминатор [31]. Методами ПЦР и последующего субклонирования был получен клон ДНК тимидинфосфорилазы человека. После секвенирования оказалось, что он на 61,9% гомологичен ферменту, выделенному из *Escherichia Coli* [28]. Методами кристаллографии было подтверждено сходство третичной структуры рекомбинантных PD/ECGF и ТФ [64]. Это позволило сделать однозначный вывод — фактор роста тромбоцитов человека является, в то же время, и ферментом метаболизма ДНК.

В 1992 г. Asai и соавт. был выделен и описан полипептид, который ингибировал пролиферацию и синтез ДНК в глиальных клетках нейрофибромы. Новый фактор ингибирования

получил название глиостатин. Дальнейшее исследование показало, что первичная структура глиостатина идентична первичной структуре PD/ECGF [8]. Для подтверждения результатов из плацентарной ткани был выделен и очищен препарат ТФ, активность которого оценивали на культуре клеток астроцитомы крыс С6 и на культуре эндотелиальных клеток из бычьей аорты. Обнаружилось, что дозозависимые кривые ингибирования роста клеток С6 у плацентарной ТФ и глиостатина ничем не отличаются.

Таким образом, на сегодня для обозначения тимидинфосфорилазы корректным считается использование еще двух названий: тромбоцитарный фактор роста эндотелиальных клеток (PD/ECGF) и глиостатин (gliostatin).

Взаимосвязь распада тимидина и ангиогенеза при опухолевом росте

Много фактов и гипотез появилось при изучении взаимосвязи тимидинфосфорилазной реакции и ангиогенеза. Подробное объяснение дают Brown и соавт., которые при изучении метаболизма ТМФ в опухолевых тканях установили, что при его распаде в некротической зоне опухоли образуются большие количества тимидина [15]. Под действием ТФ он распадается на тимин и 2-дезоксирибозо-1-фосфат. Образующаяся фосфопентоза проявляет свойства хемоаттрактанта для эндотелиальных клеток.

Hotchkiss и соавт. доказали, что D-dRP в клетках может гидролизироваться щелочной фосфатазой до 2-дезоксид-α-D-рибозы (D-dR), которая в отличие от предшественника легко проходит через клеточные мембраны [35]. При исследовании совместного культивирования эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVCEs) и опухолевых клеток с высоким уровнем экспрессии PD/ECGF было обнаружено, что именно выделение во внешнюю среду дезоксирибозы создаёт градиент концентрации, который увеличивает хемотаксический ответ эндотелиальных клеток в 10 раз.

В 1997 г. Maeda и соавт. предположили, что высокий уровень PD/ECGF коррелирует с риском появления метастазов в печени и лимфатической системе при карциноме желудка [48]. Авторы обнаружили увеличение васкуляризации опухоли, что в какой-то мере могло объяснить интенсивность метастазирования.

Дальнейшие исследования опухолей различной локализации продемонстрировали контроверсионные результаты. Так, положительная корреляция между уровнем экспрессии PD/ECGF и увеличением микрососудистой плотности была обнаружена при изучении нескольких клеточных линий рака поджелудочной железы [25].

Полученные данные позволили судить о высокой прогностической ценности определения мРНК тимидинфосфорилазы как в вышеописанном случае, так и при раке шейки матки [24]. Сравнительное исследование экспрессии ТФ в макрофагах и клетках опухоли показало её увеличение, особенно в макрофагах [11]. Таким образом, увеличение экспрессии ТФ в клетках опухоли или в макрофагах ассоциируется с плотностью микрососудов [25].

Изучение образцов опухолевых тканей прямой кишки, полученных в результате хирургического вмешательства, хотя и подтвердило наличие корреляции между PD/ECGF и микрососудистой плотностью, но не обнаружило выраженной прогностической ценности определения экспрессии фермента [41]. По мнению авторов работы, только уровень экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) может быть использован для прогнозирования злокачественного роста клеток первичного колоректального рака.

Влияние TP/PD-ECGF на апоптоз

Изучение взаимосвязи между уровнем экспрессии PD/ECGF, плотностью микрососудистой сети в опухолевой ткани и прогнозом течения заболевания позволило сделать вывод об однозначно негативном прогнозе при высоких значениях PD/ECGF независимо от микрососудистой плотности. Было предположено, что ТФ влияет на рост злокачественных образований по механизму, не связанному напрямую с ангиогенезом. Отсюда логично вытекала гипотеза о блокировании ТФ процессов апоптоза.

Установлено, что *in vivo* возрастание экспрессии TP/PD-ECGF увеличивает плотность микрососудистой сети и ингибирует апоптоз клеток колоректальной карциномы [51]. Похожие данные были получены и при раке желудка, когда возрастание TP/PD-ECGF коррелировало с ростом микрососудистой плотности и снижением апоптоза [56]. Таким образом, интенсивность апоптоза уменьшается в хорошо васкуляризированной опухоли. Однако есть исключения, подобная корреляция индекса апоптоза и экспрессии данного белка отсутствовала в образцах ткани, полученных при резекции злокачественных новообразований эндометрия [26].

Доказано, что образующиеся в реакции ТФ метаболиты: тимин и D-dR оказывают влияние на апоптоз. Дезоксирибоза угнетает экспрессию фактора, индуцированного гипоксией HIF-1 α , который стимулирует процессы «самоубийства» клетки одновременно по нескольким направлениям [42]. Так, добавление D-dR к культуре

клеток лейкемии человека HL-60 предотвращало снижение уровня антиапоптотических белков Bcl-2 и Bcl-xL [36]. Одновременно был выявлен блокирующий эффект данной пентозы на активацию каспаз 3 и 9, высвобождение цитохрома C из митохондрий. При изучении роли D-dR при гипоксии в культуре Jurkat-клеток лейкемии человека, трансфицированных ДНК ТФ, кроме уже описанных эффектов дополнительно было обнаружено снижение экспрессии проапоптотического фактора — белка BNIP3 [37].

Опубликованы данные об антиапоптотическом эффекте ТФ, не связанном с катализируемой реакцией. Так при обработке моноклональными антителами к CD95 культур KB-линии клеток эпидермоидной карциномы Fas-зависимый апоптоз был статистически менее выражен в линии клеток, трансфицированной ДНК ТФ [55]. Обработка этих же клеточных культур ингибитором ТФ типирацилом (TPI), а также добавление в среду культивирования тимидина, тимина и D-dR не оказывали существенного влияния на выживаемость клеток при Fas-индуцированном апоптозе.

ТФ и оксидативный стресс

Brown и соавт. выявили, что при добавлении тимидина к культуре клеток карциномы мочевого пузыря наблюдалось повышение экспрессии маркера оксидативного стресса гемоксигеназы-1 (HO-1) только в линии, трансфицированной вектором PD/ECGF [14]. Добавление тимина к этой же культуре приводило к снижению экспрессии HO-1, поскольку тимин связывался с D-dR под действием ТФ. Полученные данные свидетельствуют, что одной из причин оксидативного стресса является повышенный уровень клеточной D-dR. Тут же было обнаружено, что распад тимидина в клетках карциномы активирует секрецию ИЛ-8, VEGF, а также матриксной металлопротеиназы-3.

Изучение культур KB-линии клеток эпидермоидной карциномы, EJ-клеток рака мочевого пузыря и Yumoto-клеток рака шейки матки выявило, что повышение ферментативной активности ТФ в этих клетках усиливает образование ИЛ-8, экспрессия гена которого стимулируется АФК [65]. Важно отметить, что нарастание уровня АФК и свободных радикалов протекало на фоне снижения синтеза глутатиона, необходимого для их обезвреживания, во всех вышеперечисленных культурах опухолевых клеток [65].

Дальнейшее исследование культур KB-линии клеток эпидермоидной карциномы и Yumoto-клеток рака шейки матки показало, что образующаяся в результате катаболизма тимидина дезоксирибоза включается в пентозофосфатный

путь (ПФП) [66]. Одним из продуктов ПФП является $\text{NADP}\cdot\text{H}_2$, который подвергается окислению NADPH -оксидазой, в результате чего усиливается образование АФК и оксидативный стресс [67].

Перспективы использования многофункциональной активности ТФ

Вышеперечисленные свойства ТФ характеризуют его как монстра, который подстегивает опухолевый рост путём стимуляции пролиферации, ангиогенеза и метастазирования, одновременно подавляя механизмы апоптоза [21].

В последние годы все чаще в клинической онкологии используется исследование сравнительной активности ТФ при диагностике и лечении рака молочной железы [68]. Разрабатываются ферментативные тесты определения экспрессии PD/ECGF на экспериментальных моделях при химиотерапевтическом лечении злокачественного роста с использованием препаратов 5-FU [40, 43], поскольку фермент играет существенную роль в превращении фторпиримидинов в активный фторурацил [44].

Механизм регуляции экспрессии ТФ окончательно не выяснен. Установлено, что ряд воспалительных цитокинов, таких как α -, β - и γ -интерфероны, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин IL-1 увеличивают экспрессию ТФ в культуре моноцитов человека [49]. В некоторых работах доказано участие в распознавании промотора и связывании с РНК-полимеразой транскрипционного фактора из семейства Sp1 [75].

Обработка γ -интерфероном культуры моноцитов человека U937 выявила несколько другой механизм индукции [30]. После активации STAT-белков в ядре происходило связывание транскрипционного фактора с последовательностью GAS (γ -activated sequence-like element), которая в свою очередь и включала экспрессию PD/ECGF .

Исследование активности ТФ при назначении препаратов 5-фторурацила

В 1957 г. Heidelberger и соавт. было предложено использовать фторпиримидины в качестве нового класса противоопухолевых препаратов [34]. Было установлено, что основным представителем данного класса — 5-фторурацил является конкурентным ингибитором тимидилатсинтазы (ТС). Снижение активности ТС приводит к истощению пула тимидилатов и, как следствие, к замедлению синтеза нуклеиновых кислот.

В течение последующих десятилетий проводились многочисленные экспериментальные и клинические исследования эффективности действия 5-FU и его производных при лечении злокачественного роста [57]. Было обнаружено, что

противоопухолевые эффекты фторпиримидинов зависят от метаболической активации, а также от типа клеток [58]. Было доказано, что в опухолевых тканях образование 5-FU из 5'-дезоксидезокси-5-фторуридина и тегафура происходит при непосредственном участии ТФ [44].

В 1993 г. были опубликованы результаты работы Naraguchi и соавт. по сравнению восприимчивости к препаратам 5-FU разных клонов КВ-линии клеток эпидермальной карциномы человека [32]. Оказалось, что линии клеток, трансфицированные геном PD/ECGF , были более чувствительны к действию 5'-дезоксидезокси-5-фторуридина и тегафура.

Другое направление исследований было связано с поиском модулирующих агентов, которые должны усиливать действие фторпиримидинов. Было обнаружено, что цитотоксический эффект 5-FU на клетки карциномы прямой кишки значительно увеличивается, если использовать препараты в комбинации с α - и β -интерферонами [73].

В 1998 г. Schwartz и соавт. продемонстрировали, что трансфицированные клетки карциномы толстой кишки человека (HT-29) с высоким уровнем экспрессии ТФ были более чувствительными к 5-FU вследствие его превращения в 5-F-ДУМФ под действием фермента [61]. Для сравнения дикий тип клеток инкубировали вместе с α -интерфероном и обнаружили, что восприимчивость этой культуры к 5-FU также возрастала. Кроме того, в культуре клеток дикого типа после обработки α -интерфероном определялась активность ТФ близкая по значениям с активностью ТФ в трансфицированных клетках. Следовательно, было доказано, что интерфероны повышают цитотоксический эффект препаратов 5-FU за счет индукции экспрессии гена PD/ECGF .

В клинической практике в России большинство химиотерапевтических режимов при лечении рака кишечника включает в себя как 5-FU, так и его препарат-предшественник капецитабин [4, 5]. Преимущество капецитабина (N^4 -пентилоксикарбонил-5'-дезоксидезокси-5-фторцитидин) в том, что он назначается перорально [39]. Превращение в активный 5-FU происходит в три этапа: 1-й и 2-й происходят при участии печеночных ферментов, для финальной активации необходима ТФ [52]. В опухолях уровень ТФ на порядок выше, чем в прилегающих здоровых тканях, что способствует накоплению 5-FU в злокачественных новообразованиях и снижает его цитотоксичность для нормальных клеток.

Перспективы внедрения ингибиторов ТФ в клиническую практику

Изучение производных пиримидина с антивирусным и противоопухолевым действием по-

казало, что их эффективность во многом зависела от тимидинфосфорилазной активности. ТФ имеет низкую субстратную специфичность, синтетические аналоги пиримидинов вступали в реакции катаболизма при ее участии. В 1998 г. Balzarini был предложен первый пуриновый ингибитор ТФ — 7-деазаксантин (пирроло[2,3-d]пиримидин-4,6-диол) [9]. Препарат был смоделирован на основе данных о пространственной структуре активного центра фермента. Сейчас данное вещество считается референтным при исследовании новосинтезированных ингибиторов [7].

Не прекращается работа над созданием ингибиторов ТФ — производных пиримидина. В 2000 г. был идентифицирован типирацил (ТРИ, 5-хлоро-6-[1-(2-иминопирролидинил)метил]урацил гидрохлорид), как самый мощный из известных на данный момент ингибиторов ТФ [27]. Дальнейшее изучение выявило, что следствием высокой эффективности типирацила является повышение биодоступности некоторых давно известных пиримидиновых противоопухолевых антиметаболитов, в частности — трифлуридина (ТФТ, 2'-дезоксид-5-(трифторметил)уридин). Для клинических испытаний был предложен препарат TAS-102, представляющий из себя комбинацию трифлуридина и типирацила в соотношении 2:1. Препарат прошел доклинические и клинические испытания и сейчас внедряется на фармацевтических рынках во многих странах для лечения неоперабельного метастатического рака желудка и колоректального рака [69].

Заключение

Всё чаще исследователи задаются вопросом: ТФ только враг или, может быть, и друг (enemy or friend)? Неслучайно многие характеризуют фермент как двуликого Януса, и это подтверждается анализом имеющихся литературных данных: высокая активность фермента с одной стороны является одной из причин нерегулируемого роста опухоли, а с другой стороны дает возможность использования фторпиримидинов.

Установлена прямая зависимость экспрессии PD/ECGF в опухоли с негативным прогнозом течения заболевания, увеличением плотности микрососудов и риском появления метастазов.

Химиотерапевтические препараты на основе фторпиримидинов в организме пациента подвергаются так называемому «летальному синтезу» с участием фермента, целесообразно назначать их больным с высокой активностью ТФ в качестве таргетной химиотерапии.

Показана возможность использования определения активности ТФ в сыворотке крови онкологических больных как маркера ранней диагно-

стики опухолевого заболевания и мониторинга химиотерапии.

Преимуществом биохимического метода определения ТФ в крови является простота исполнения и низкая стоимость реактивов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бакурова Е.М. Особенности генерации 2-дезоксид-Д-рибозо-1-фосфата опухолью, связь с продукцией активных форм кислорода // Актуальные вопросы биологической физики и химии. 2018;3(3):584-587 [Bakurova EM. The features of tumoral 2-deoxy-D-ribose-1-phosphate generation, association with production of reactive oxygen species // Russian Journal of Biological Physics and Chemistry. 2018;3(3):584-587 (in Russ.)].
2. Бакурова Е.М., Борзенко Б.Г., Василенко И.В. Тимидинфосфорилаза — перспективный маркер эпителиально-мезенхимальной трансформации опухоли // Медицинский алфавит. 2016;19(3):31-32 [Bakurova EM, Borzenko BG, Vasilenko IV. Thymidine phosphorylase as perspective marker of epithelialmesenchymal transition of tumor // Meditsinskiy alfavit. 2016;19(3):1-32 (in Russ.)].
3. Борзенко Б.Г., Бакурова Е.М. Нарушение метаболизма предшественников ДНК в слизистой оболочке желудка как показатель вероятного озлокачествления язвы этого органа // Вопросы онкологии. 2008;54(2):184-187 [Borzenko BG, Bakurova EM. Disturbed metabolism of gastric mucosa DNA precursors as prognosticator of neoplastic transformation of gastric ulcer // Vopr Onkol. 2008;54(2):184-187 (In Russ.)].
4. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком прямой кишки. М.: Ассоциация онкологов России, 2014 [Clinical guidelines for diagnosis and treatment of colorectal cancer. Moscow: association of oncologists of Russia, 2014 (In Russ.)].
5. Проект: медицинская методология оказания медицинской помощи пациентам, страдающим раком ободочной кишки / разраб. Кокушкин К.А. М., 2017 [Project: medical methodology for health care management of patients with colorectal cancer / Kokushkin K.A. Moscow, 2017 (in Russ.)].
6. Борзенко Б.Г., Верховова О.О., Помазан В.О. и др. Метаболізм аденозину та тимідину у здорових жінок різного віку та у жінок з мастопатією // Укр. Біохім. Журн. 1999;71(3):86-89 [Borzenko BG, Verkhova OO, Pomazan VO et al. Metabolism of adenosine and thymidine in healthy females of different ages and females with mastopathies // Ukr Biokhim Zh, 1999;71(3):86-9. (In Russ.)].
7. Almandil NB, Taha M, Farooq R et al. Synthesis of thymidine phosphorylase inhibitor based on quinoxaline derivatives and their molecular docking study // Molecules. 2019;24(1002):1-18.
8. Asai K, Nakanishi K, Isobe I et al. Neurotrophic action of gliostatin on cortical neurons. Identity of gliostatin and platelet-derived endothelial cell growth factor // Journal of Biological Chemistry. 1992;267(26):20311-20316.
9. Balzarini J, Gamboa AE, Esnouf R et al. 7-Deazaxanthine, a novel prototype inhibitor of thymidine phosphorylase // FEBS Letters. 1998;438(1-2):91-95.
10. Baynes JW. The role of AGEs in aging: Causation or correlation // Experimental Gerontology. 2001;36(9):1527-1537.

11. Bingle L, Brown NJ, Lewis CE. The role of tumour-associated macrophages in tumour progression: Implications for new anticancer therapies // *Journal of Pathology*. 2002;3(196):254–265.
12. Borzenko BG, Bakurova EM, Popovich YuA et al. Activity of thymidilate «salvage pathway» enzymes in human gastric cancer and blood serum: Correlation with treatment modalities // *Experimental Oncology*. 2013;1(35):37–40.
13. Bronckaers A, Gago F, Balzarini Jan, Liekens S. The dual role of thymidine phosphorylase in cancer development and chemotherapy // *Medicinal Research Reviews*. 2009;29(6):903–953.
14. Brown NS, Jones A, Fujiyama C et al. Thymidine phosphorylase induces carcinoma cell oxidative stress and promotes secretion of angiogenic factors // *Cancer Research*. 2000;22(60):6298–6302.
15. Brown NS, Bicknell R. Thymidine phosphorylase, 2-deoxy-D-ribose and angiogenesis // *Biochemical Journal*. 1998(334):1–8.
16. Cao D, Russell RL, Zhang D et al. Uridine phosphorylase (-/-) murine embryonic stem cells clarify the key role of this enzyme in the regulation of the pyrimidine salvage pathway and in the activation of fluoropyrimidines // *Cancer Research*. 2002;62(8):2313–2317.
17. Creamer D, Jaggar R, Allen M et al. Overexpression of the angiogenic factor platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase in psoriatic epidermis // *British Journal of Dermatology*. 1997;137(6):851–855.
18. de Bruin M, Temmink O, Hoekman K et al. Role of platelet derived endothelial cell growth factor / thymidine phosphorylase in health and disease // *Cancer Therapy*. 2006;4:99–124.
19. Desgranges C, Razaka G, Rabaud M, Bricaud H. Catabolism of thymidine in human blood platelets purification and properties of thymidine phosphorylase // *BBA Section Nucleic Acids And Protein Synthesis*. 1981;654(2):211–218.
20. Desgranges C, Razaka G, Rabaud M et al. Phosphorolysis of (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine (BVDU) and other 5-substituted-2'-deoxyuridines by purified human thymidine phosphorylase and intact blood platelets // *Biochemical Pharmacology*. 1983;32(23):3583–3590.
21. Elamin YY, Rafee S, Osman N et al. Thymidine Phosphorylase in Cancer; Enemy or Friend? // *Cancer Microenvironment*. 2016;9(1):33–43.
22. Fox SB, Moghaddam A, Westwood M et al. Platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase expression in normal tissues: An immunohistochemical study // *The Journal of Pathology*. 1995;176(2):183–190.
23. Friedkin M, Roberts D. The enzymatic synthesis of nucleosides: I. Thymidine phosphorylase in mammalian tissue // *J. Biol. Chem*. 1954(207):245–256.
24. Fujimoto J, Sakaguchi H, Hirose R et al. Expression of platelet-derived endothelial cell growth factor (PD-ECGF) and its mRNA in uterine cervical cancers // *British Journal of Cancer*. 1999;79(7/8):1249–1254.
25. Fujimoto K, Hosotani R, Wada M et al. Expression of two angiogenic factors, vascular endothelial growth factor and platelet-derived endothelial cell growth factor in human pancreatic cancer, and its relationship to angiogenesis // *European Journal of Cancer*. 1998;34(9):1439–1447.
26. Fujiwaki R, Hata K, Iida K et al. Co-expression of vascular endothelial growth factor and thymidine phosphorylase in endometrial cancer // *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1999;78:728–734.
27. Fukushima M, Suzuki N, Emura T et al. Structure and activity of specific inhibitors of thymidine phosphorylase to potentiate the function of antitumor 2'-deoxyribonucleosides // *Biochemical Pharmacology*. 2000;59(10):1227–1236.
28. Furukawa T, Yoshimura A, Sumizawa T et al. Angiogenic factor // *Nature*. 1992;23 (356):668.
29. Giatromanolaki A, Sivridis E, Maltezos E et al. Upregulated hypoxia inducible factor-1alpha and -2alpha pathway in rheumatoid arthritis and osteoarthritis // *Arthritis research & therapy*. 2003. Vol. 5(4):193–201.
30. Goto H, Kohno K, Sone S et al. Interferon γ -dependent induction of thymidine phosphorylase/platelet-derived endothelial growth factor through γ -activated sequence-like element in human macrophages // *Cancer Research*. 2001;61(2):469–473.
31. Hagiwara K, Stenman G, Honda H et al. Organization and chromosomal localization of the human platelet-derived endothelial cell growth factor gene // *Molecular and Cellular Biology*. 1991;11(4):2125–2132.
32. Haraguchi M, Furukawa T, Sumizawa T et al. Sensitivity of Human KB Cells Expressing Platelet-Derived Endothelial Cell Growth Factor to Pyrimidine Antimetabolites // *Cancer Research*. 1993;53(23):5680–5682.
33. Haraguchi M, Miyadera K, Uemura K et al. Angiogenic activity of enzymes // *Nature*. 1994;368(6468):198.
34. Heidelberger C, Chaudhuri NK, Danneberg P et al. Fluorinated Pyrimidines, A New Class of Tumour-Inhibitory Compounds // *Nature*. 1957;179:663–666.
35. Hotchkiss KA, Ashton AW, Klein RS et al. Mechanisms by which tumor cells and monocytes expressing the angiogenic factor thymidine phosphorylase mediate human endothelial cell migration // *Cancer Research*. 2003;63(2):527–533.
36. Ikeda R. et al. Molecular basis for the inhibition of hypoxia-induced apoptosis by 2-deoxy-D-ribose // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2002;291(4):806–812.
37. Ikeda R, Furukawa T, Kitazono M et al. Thymidine phosphorylase inhibits the expression of proapoptotic protein BNIP3 // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2008;370(2):220–224.
38. Ishikawa F, Miyazono K, Hellman U et al. Identification of angiogenic activity and the cloning and expression of platelet-derived endothelial cell growth factor // *Nature*. 1989;338:557–562.
39. Ishitsuka H. Capecitabine: Preclinical pharmacology studies // *Investigational New Drugs*. 2000;18(4):343–354.
40. Javaid S, Saad SM, Zafar H et al. Thymidine phosphorylase and prostrate cancer cell proliferation inhibitory activities of synthetic 4-hydroxybenzohydrazides: In vitro, kinetic, and in silico studies // *PLoS ONE*. 2020;15(1).
41. Kimura Y, Morohashi S, Yoshizawa T et al. Clinicopathological significance of vascular endothelial growth factor, thymidine phosphorylase and microvessel density in colorectal cancer // *Molecular Medicine Reports*. 2016;13(2):1551–1557.
42. Kitazono M, Takebayashi Y, Ishitsuka K et al. Prevention of hypoxia-induced apoptosis by the angiogenic factor thymidine phosphorylase // *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;23(3):797–803.
43. Kobashi N, Matsumoto H, Zhao S et al. The thymidine phosphorylase imaging agent 123I-IIMU predicts the efficacy of capecitabine // *Journal of Nuclear Medicine*. 2016;57(8):1276–1281.

44. Kono A, Hara Y, Sugata S et al. Activation of 5'-deoxy-5-fluorouridine by thymidine phosphorylase in human tumors // *Chem. Pharm. Bull.* 1983;31(1):175–178.
45. Kouni MH, Naguib FNM, Naguib FNM. Differences in Activities and Substrate Specificity of Human and Murine Pyrimidine Nucleoside Phosphorylases: Implications for Chemotherapy with 5-Fluoropyrimidines // *Cancer Research.* 1993;53(16):3687–3693.
46. Lee SJ, Yeo JS, Lee HJ et al. Thymidine phosphorylase influences [¹⁸F] fluorothymidine uptake in cancer cells and patients with non-small lung cancer // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2014;41(7):1327–1335.
47. Liu H, Liu Z, Du J et al. Thymidine phosphorylase exerts complex effects on bone resorption and formation in myeloma // *Science Translational Medicine.* 2016;8(353):1–11.
48. Maeda K, Kang SM, Ogawa M et al. Combined analysis of vascular endothelial growth factor and platelet-derived endothelial cell growth factor expression in gastric carcinoma // *International Journal of Cancer.* 1997;74(5):545–550.
49. Makower D, Wadler S, Haynes H, Schwartz L. Interferon Induces Thymidine Phosphorylase/Platelet-derived Endothelial Cell Growth Factor Expression in Vivo // *Clinical Cancer Research.* 1997;3(6):923–929.
50. Marchetti S, Chazal M, Dubreuil A et al. Impact of thymidine phosphorylase surexpression on fluoropyrimidine activity and on tumour angiogenesis // *British Journal of Cancer.* 2001. Vol. 85(3):439–445.
51. Matsuura T, Kuratate I, Teramachi K et al. Thymidine phosphorylase expression is associated with both increase of intratumoral microvessels and decrease of apoptosis in human colorectal carcinomas // *Cancer Research.* 1999;59(19):5037–5040.
52. Miwa M, Ura M, Nishida M et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5 fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue // *European Journal of Cancer.* 1998;34(8):1274–1281.
53. Miyazono K, Okabe T, Urabe A et al. Purification and properties of an endothelial cell growth factor from human platelets // *Journal of Biological Chemistry.* 1987;262(9):4098–4103.
54. Moghaddam A, Bicknell R. Expression of Platelet-Derived Endothelial Cell Growth Factor in *Escherichia coli* and Confirmation of Its Thymidine Phosphorylase Activity // *Biochemistry.* 1992;31(48):12141–12146.
55. Mori SI, Takao S, Ikeda R et al. Thymidine phosphorylase suppresses Fas-induced apoptotic signal transduction independent of its enzymatic activity // *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2002;295(2):300–305.
56. Osaki M, Sakatani T, Okamoto E et al. Thymidine phosphorylase expression results in a decrease in apoptosis and increase in intratumoral microvessel density in human gastric carcinomas // *Virchows Archiv.* 2000;437:31–36.
57. Pinedo HM, Peters GJ. Fluorouracil: biochemistry and pharmacology // *Journal of Clinical Oncology.* 1988;6(10):1653–1664.
58. Piper AA, Fox RM. Biochemical Basis for the Differential Sensitivity of Human T- and B-Lymphocyte Lines to 5-Fluorouracil // *Cancer Research.* 1982;42(9):3753–3760.
59. Pugmire MJ, Cook WJ, Jasanoff A et al. Structural and theoretical studies suggest domain movement produces an active conformation of thymidine phosphorylase // *Journal of Molecular Biology.* 1998;281(2):285–299.
60. Schröter D, Höhn A. Role of Advanced Glycation End Products in Carcinogenesis and their Therapeutic Implications // *Current Pharmaceutical Design.* 2019;24(44):5245–5251.
61. Schwartz EL, Wan E, Wang FS, Baptiste N. Regulation of expression of thymidine phosphorylase/platelet-derived endothelial cell growth factor in human colon carcinoma cells // *Cancer Research.* 1998;58(7):1551–1557.
62. Schwartz M. Thymidine Phosphorylase from *Escherichia coli* Properties and Kinetics // *Eur. J. Biochem.* 1971;21(2):191–198.
63. Spadari S, Ciarrocchi G, Focher F et al. 5-Iodo-2'-deoxy-L-uridine and (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxy-L-uridine: Selective phosphorylation by herpes simplex virus type 1 thymidine kinase, antiherpetic activity, and cytotoxicity studies // *Molecular Pharmacology.* 1995;47(6):1231–1238.
64. Spraggon G, Stuart D, Ponting C et al. Crystallization and X-ray diffraction study of recombinant platelet-derived endothelial cell growth factor // *Journal of Molecular Biology.* 1993;234(3):879–880.
65. Tabata S, Ikeda R, Yamamoto M et al. Thymidine phosphorylase enhances reactive oxygen species generation and interleukin-8 expression in human cancer cells // *Oncology Reports.* 2012;28(3):895–902.
66. Tabata S, Yamamoto M, Goto H et al. Thymidine Catabolism as a Metabolic Strategy for Cancer Survival // *Cell Reports.* 2017;19(7):1313–1321.
67. Tabata S, Yamamoto M, Goto H et al. Thymidine catabolism promotes NADPH oxidase-derived reactive oxygen species (ROS) signalling in KB and yamoto cells // *Scientific Reports.* 2018;8(1):1–8.
68. Toi M, Bando H, Horiguchi S et al. Modulation of thymidine phosphorylase by neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer // *British Journal of Cancer.* 2004;90(12):2338–2343.
69. Uboha N, Hochster HS. Tas-102: A novel antimetabolite for the 21st century // *Future Oncology.* 2016;12(2):153–163.
70. Usuki K, Norberg L, Larsson E et al. Localization of platelet-derived endothelial cell growth factor in human placenta and purification of an alternatively processed form // *Molecular Biology of the Cell.* 1990;1(8):577–584.
71. Usuki K, Saras J, Waltenberger J et al. Platelet-derived endothelial cell growth factor has thymidine phosphorylase activity // *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 1992;184(3):1311–1316.
72. Verri A, Focher F, Duncombe RJ et al. Anti-(herpes simplex virus) activity of 4'-thio-2'-deoxyuridines: A biochemical investigation for viral and cellular target enzymes // *Biochemical Journal.* 2000;351(2):319–326.
73. Wadler S, Wersto R, Weinberg V et al. Interaction of Fluorouracil and Interferon in Human Colon Cancer Cell Lines: Cytotoxic and Cytokinetic Effect // *Cancer Research.* 1990;50(15):5735–5739.
74. Walter MR, Cook WJ, Cole LB et al. Three-dimensional Structure of Thymidine Phosphorylase from *Escherichia coli* at 2.8 Å Resolution* // *The Journal of biological chemistry.* 1990; 265(23):14016–14022.
75. Zhu GH, Lenzi M, Schwartz EL. The Sp1 transcription factor contributes to the tumor necrosis factor-induced expression of the angiogenic factor thymidine phosphorylase in human colon carcinoma cells // *Oncogene.* 2002;21(55):8477–8485.

Поступила в редакцию 25.05.2021 г.

*B.G. Borzenko¹, A.A. Fedorova², E.M. Bakurova¹,
E.V. Bogatyreva¹*

**Properties and functions of TP/PD-ECGF —
enzyme and angiogenic factor in norm and in
neoplastic pathology**

¹ M. Gorky Donetsk National Medical University

² Institute of Urgent and Recovery Surgery named after
V.K. Gusak

Thymidine phosphorylase is a protein which may have a dual action: it is a rate-limiting enzyme in thymidine metabolism and it is similar to the platelet — derived endothelial cell growth factor (PD/ECGF). The enzyme catalyzes the reversible reaction of phosphorolytic cleavage of thymidine to thymine and deoxyribose-1-phosphate. It has been found that TP has higher activity in tumor tissues. Also it is involved in a proliferative process in a wide variety of chronic inflammatory diseases. Increased expression of PD/ECGF in many tumors

is associated with aggressive disease and/or poor prognosis. It is known that high TP activity is related to malignant angiogenesis and invasion.

On the other hand, TP inhibits a hypoxia induced apoptotic pathway and enhances expression of various inflammatory cytokines and interferons. This apparent role of enzyme in tumor progression has prompted investigation a large number of TP inhibitors for applicability in chemotherapy backbone regimens. The enzymatic activity of PD/ECGF is being able to generate 5-fluorouracile from capecitabine and other precursors. Thus TP is identified as a prime target for developing novel anticancer therapies. The serum TP level in cancer patients provides useful prognostic information regarding both responses to chemotherapy and length of survival and should be used in planning appropriate therapy. TP could be suggested that control of individual enzyme activity in blood serum may be used as informative tool for monitoring of patients and treatment optimization.

Key words: thymidine phosphorylase, tumor growth, angiogenesis

Е.М. Франциянц, И.М. Котиева, Е.А. Шейко, Ю.С. Сидоренко

Есть ли гендерные отличия восприятия боли. Клинические и экспериментальные исследования в онкологии

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону

В обзоре рассмотрены и проанализированы научные публикации, посвященные гендерным особенностям распространенности болевых синдромов, восприятия клинической боли, в том числе у онкологических больных и в экспериментальной онкологии. В представленной литературе освещаются теоретические основы, некоторые биологические механизмы и практические результаты, связанные с гендерными различиями. Хроническая боль (ХБ) уже не исполняет защитной функции и не является биологически целесообразной. Приводятся сведения экспериментальных исследований, свидетельствующих о важной роли половых гормонов и регуляторных систем живого организма в механизмах развития, распространения и восприятия боли. Освещены некоторые вопросы полового диморфизма в процессах ноцицепции и антиноцицепции. Представлены данные о причинах возникновения хронического болевого синдрома и его восприятия у онкологических больных разных полов, свидетельствующие о генетически детерминированной половой реактивности организма, которая вызывает дисбаланс в работе периферической и центральной нервной системы (ЦНС), под влиянием длительно существующей постоянной боли в живом организме. Было показано, что болевые воздействия разного характера вызывают изменения основных видов обмена веществ, мобилизацию адаптивных метаболических механизмов, повреждение тканей.

Заключение. Высокая распространенность ХБ как у женщин, так и у мужчин с онкологическими заболеваниями, тяжелое гуманитарное и социально-экономическое бремя объясняет значительную активизацию фундаментальных и клинических исследований в этом направлении.

Ключевые слова: боль, половой диморфизм, механизмы восприятия боли

Проблема боли в той или иной степени затрагивает каждого человека. Несмотря на постоянный рост числа анальгезирующих средств, несмотря на увеличение инструментальных,

физиотерапевтических, психотерапевтических методов лечения, несмотря на широкое распространение нейровизуальных и нейрофизиологических способов выявления скрытых и латентно протекающих органических поражений, эффективность лечения пациентов, страдающим различными видами болевых синдромов, остаётся низкой [1, 2, 3]. Это приводит к частому и неоправданному использованию сильнодействующих и наркотических препаратов, к возникновению опасных лекарственных осложнений [4]. Хроническая боль (ХБ) может возникать в результате онкологических заболеваний или травм, влияющих на нервную систему. Эта боль может быть разрушительной и плохо контролируемой. Патофизиология ХБ сложна, и важно понимать основные механизмы, чтобы определить соответствующие цели для терапевтического вмешательства. Хронические болевые симптомы представляют серьёзную угрозу качеству жизни населения всего мира, поскольку чистота их встречаемости, составила порядка 33%. У онкологических больных на ранних стадиях заболевания ХБ диагностировали у 35–50%, а в терминальных стадиях — у 100% больных [5, 6]. Распространенность, многообразие форм, социальные факторы делают проблему боли чрезвычайно важной. Этим можно объяснить актуальность решения этой проблемы.

В последние годы наблюдается значительное увеличение исследований боли с учетом половых различий пациентов [7, 8]. Экспансивная часть литературы в этой области, очевидно, свидетельствует о том, что мужчины и женщины отличаются в своих ответах на боль. Например, в 2016 г. в США около 28,4% взрослого населения (69,6 млн) страдали хронической болью, из них больше половины были женщины, у которых отношение к боли было иное, чем у мужчин [9]. Популяционные исследования неизменно демонстрируют большую распространенность боли у женщин по сравнению с мужчинами. Gerdle и соавт. обнаружили, что для каждой из 10 различных анатомических областей тела, большая часть женщин сообщали о боли, и женщины значительно чаще сообщали о широко распространенной ХБ. Большинство

экспертов сходятся во мнении, что женщины быстрее обращаются за помощью, лучше отвечают на лечение и с меньшей степенью вероятности позволяют боли оказывать существенное влияние на свою жизнь [10]. Некоторые данные свидетельствуют о том, что восприятия боли наиболее выражено в пиковые репродуктивные годы женщины. Женщины также, согласно статистике, более серьезно относятся к изучению навыков отвлечения и расслабления, способных облегчить боль [11]. Однако эти эффекты не всегда последовательны и появляются в зависимости от типа лечения и характеристик, как боли, так и причин ее возникновения [12]. Важно признать, что ХБ является биопсихосоциальным опытом и что не только биологические, но и психологические и социальные факторы приводят к сохранению боли и поведению при заболевании. Хотя конкретная этиологическая причина, лежащая в основе этих половых различий, неизвестна, но все же причиной этому могут быть многочисленные биологические и психологические факторы [13].

Сегодня принято считать, что вне зависимости от формы болевого синдрома, женщины и мужчины чувствуют боль по-разному. Кроме того, отмечены различия в фармакологической чувствительности [14–16]. Исследователи все чаще изучают половые различия в восприятии боли [17, 18]. Получены данные, безусловно, подтверждающие способность половых гормонов менять степень восприятия боли у мужчин и женщин, однако в клинической практике это почти не применяется. Например, появляются данные, свидетельствующие о том, что генотип и эндогенные опиоидные рецепторы играют значимую роль в половых различиях [19]. Обобщенные результаты эпидемиологических и клинических исследований убедительно показывают, что женщины, по существу, имеют более высокий риск возникновения боли. Что касается тяжести боли, результаты не столь единодушны [20]. Значительная часть научных исследований оценивают половые гормоны как факторы, влияющих на болевую чувствительность. Однако конкретное модулирующее влияние половых гормонов на боль у мужчин и женщин требует дальнейшего изучения [20]. Психосоциальные факторы и самовосприятие боли также играют важную роль [21, 22]. Итак, очевидно, что половые различия в боли существуют. Однако конкретные механизмы, лежащие в их основе и способствующие этому несоответствию, далеки от ясности. Высказывается предположение, что взаимодействие биологических, психологических и социально-культурных факторов, вероятно, вносит свой вклад в эти различия [23]. Влияние половых гормонов представляет собой

важный источник изменчивости боли [24, 25]. Это не удивительно, учитывая распределение половых гормонов и их рецепторов в органах, периферической и центральной нервной системы, связанных с ноцицептивной передачей [26, 27]. Эффекты влияния эстрадиола и прогестерона на болевую чувствительность относительно сложны: они оказывают про-ноцицептивное и анти-d-ноцицептивное воздействие на боль [28, 29]. Тестостерон, как представляется, обладает более анти-ноцицептивным и защитным характером, особенно учитывая ассоциацию между снижением концентрации андрогенов и хронической болью [30, 31]. В работе Bellei E. и соавт. [32] выявлена избыточная экспрессия некоторых белков в биологических жидкостях от пациентов, страдающих ХБ. В этом же исследовании были проанализированы белки сыворотки крови, участвующие в экспрессии или опосредовании боли. Сыворотка получена при хроническом сужении седалищного нерва при моделировании нейропатической боли на крысах. Через 2 нед после легирования седалищного нерва были идентифицированы три сывороточных белка, сверхэкспрессированных у крыс, два из них, альфа-1-макроглобулин и белок, связывающий витамин D (VDBP), еще 5 нед показывали высокие значения. В этот промежуток времени отмечалось увеличение уровней других белков, а именно, апополипротеина А-I (APOA1), апополипротеина Е (APOE), простагландин-H2D-изомеразы (PTGDS) и транстиретина (TTR), так же как сверхэкспрессированные белки, обнаруженные у людей. Анализ КПЦР показал, что уровни транскрипторов APOA1, APOE, PTGDS и VDBP были сверхэкспрессированы в поясничном отделе спинного мозга. Таким образом, это исследование продемонстрировало повышенную экспрессию специфических сывороточных белков, некоторые из которых, как было показано, сверхэкспрессируются в биологических жидкостях пациентов, страдающих ХБ. Такое тесное соответствие между белками, сверхэкспрессируемыми в биологических жидкостях пациентов с ХБ и крысами с хронической нейропатической болью, открывает возможность углубленного изучения происхождения и патофизиологической значимости биомаркеров ХБ. Половые различия в ответах на экспериментальную боль также были исследованы с использованием широкого спектра методов стимулирования, включая механическое (тупое давление и точечные механические стимулы), электрические, тепловые (тепло и холод), ишемические и химические раздражители. Все чаще в последние годы используются более сложные экспериментальные модели боли для характеристики динамических

процессов, модулирующих боль, такие как временная суммация боли и кондиционированная болевая модуляция (мера ингибирования боли). Ответы на боль были оценены с помощью ряда различных мер, в том числе результатов поведенческих тестов (определяются по времени или интенсивности к первому ощущению боли) и толерантности [33–35]. Недавние исследования [36] привели к интересным новым открытиям, которые значительно улучшают понимание патогенеза ХБ и предлагают многочисленные новые цели вмешательства, включая цитокины (CSF1); TМЕМ16F-опосредованный микроглиальный фагоцитоз; усилители микроглии; астроцитарный коннексин, CXCL13 / CXCR5 или корковая синоптическая пластичность; передача сигналов на основе олигодендроцитов; G9a-опосредованное метилирование гистонов; и многие нкРНК. Клетки микроглии в ЦНС, которые имеют половые рецепторы гормонов, активируются в ответ на воспалительные раздражители, высвобождая цитокины и другие медиаторы, являющиеся проноцицепторами, и могут усиливать ответ на боль [37, 38]. Разработанные трансгенные подходы помогают, при ХБ, привести организм к компенсаторным изменениям путем адресного задействования определенного типа клеток или сигнального пути. Это особенно актуально при манипулировании иммунной системой, роль которой заключается в быстром реагировании на изменения в организме [39, 40]. Учитывая, что ХБ опосредована множеством функционально перенаправляющих медиаторов и сигнальных путей, способность одного эпигенетического инструмента модифицировать множественные транскрипты гена дает возможность одновременно воздействовать на несколько медиаторов боли, и это имеет более высокий потенциал для успешного лечения боли по сравнению с нацеливанием на отдельные молекулы [41]. С другой стороны, эта мультимодальная особенность эпигенетических механизмов несет риски компенсаторных изменений и побочных эффектов. Дополнительной задачей является достижение достаточной и тканеспецифичной доставки эпигенетических модуляторов без побочных действий [42].

Существует также все больше доказательств относительно половых различий в чувствительности к экспериментальной боли. Итак, очевидно, что создание в организме животных ХБ приводило к серьезным изменениям метаболизма в ткани кожи. Прежде всего, это касалось ремоделирования кровеносных и лимфатических сосудов, о чем свидетельствовала активация факторов гемангио- и лимфангиогенеза в коже самок мышей. Найдено изменение под действием ХБ

корреляционных связей факторов ангиогенеза с изученными факторами роста. Кроме того, хроническая нейрогенная боль вызывала существенную перестройку метаболизма тканевой фибринолитической системы кожи: накопление tPA и PAI-1 на фоне угнетения uPA, сопровождалось выбросом плазмина и его специфического ингибитора α -2-антиплазмина с образованием комплекса PAP, что, с одной стороны, можно расценивать как проявление защитной реакции организма на хроническую боль, с другой, как фактор, влияющий на ангиогенез. Важной особенностью динамики калликреинов в коже под действием хронической нейрогенной боли являлось увеличение уровня KLK-14, что совпадало с направленностью изменений этого показателя в коже при злокачественном процессе. Хронический нейрогенный болевой синдром сопровождался увеличением связывания ЭТ1-38 и ЭТ1-21 с их рецепторами, что способствовало высвобождению из эндотелия сосудов, в том числе и в коже, вазоактивных факторов, приводящих к расширению просвета сосудов, стимуляции кининовой системы, изменению секреции гормонов гипофиза и надпочечников. Эстрогены, прогестерон и другие половые гормоны играют сложную роль в воспалительных процессах и в ответе на боль [43–46]. Хотя механизмы, лежащие в основе половых различий в восприятии боли, не были полностью выяснены, предполагают, что в этот процесс могут быть вовлечены периферические и центральные пути нервной системы. Были зарегистрированы половые различия боли, связанные с опиоидной, дофаминергической, серотонинергической системами [47, 48].

Существуют также свидетельства того, что связанные с полом различия зависят от реакции мозга в ходе обработки стимулов, ответственных за боль. Таким образом, половые различия потенциально вовлекают влияние половых гормонов на дифференциальную активацию мозга [49, 50].

Установлено, что генотип может быть фактором, способствующим половым различиям в восприятии боли. Доклинические исследования неизменно показывают, что генотип и пол взаимно влияют на ноцицептивную чувствительность, и эти результаты в последние годы были экстраполированы на человека. Так, ген рецептора меланокортин-1 (*MC1R*), связанный с рыжими волосами и светлой кожей, был обнаружен в зависимости от пола, как показатель умеренной анальгезии. В частности, женщины с двумя вариантами аллелей гена демонстрируют большее влияние обезболивающего действия на пентазоцин (каппа опиоидный) по сравнению с мужчинами и женщинами, которые не имеют

вариантные аллели [51]. В другом исследовании, анализирующем зависимость от пола генетическую связь, было обнаружено, что A118G одного нуклеотидного полиморфизма гена опиоидного рецептора (OPRM1), связан с болевой чувствительностью у мужчин, но не у женщин [52].

Заключение

Боль является одним из самых распространенных симптомов у онкологических больных, с прогрессированием заболевания её частота увеличивается. Причины боли у онкологических больных, как правило, многофакторные: прямые и косвенные эффекты рака, побочное действие противоопухолевой терапии, сопутствующие заболевания. В тоже время, известные лабораторные исследования, в последнее десятилетие не позволяют дать четкого представления о патофизиологических механизмах возникновения боли и половых различиях в болевой чувствительности [53]. Однако, количественный анализ исследований, которые послужили основой для заключения о половых различиях в отношении боли, выявил весьма последовательную картину результатов в направлении большей болевой чувствительности у женщин.

Известно, что болевые пороги и толерантность к боли у женщин ниже, чем у мужчин. Женщины чаще и сильнее страдают от хронических болевых синдромов [18]. Этот феномен частично можно объяснить морфологическими различиями строения женского и мужского мозга. В настоящее время Sowell E.R. и соавт. [54] показали, что толщина серого вещества целого ряда корковых и подкорковых образований у женщин разного возраста больше, чем у мужчин того же возраста, объем мужского мозга на 10% превышает объем женского мозга, однако сравнение большого количества женских и мужских образцов мозга одинакового объема также показало большую толщину серого вещества у женщин [54]. Гендерные различия восприятия боли обусловлены также разным уровнем активации ряда корково-подкорковых структур мозга. При нанесении стандартных болевых стимулов у женщин более выражена активация средней части цингулярной коры, префронтальной коры, островка и таламуса. Это свидетельствует, что у женщин сильнее активируются участки мозга, получающие информацию по медиальным ноцицептивным путям. Это подтверждает идею о том, что у женщин восприятие боли сильнее связано с эмоциональным компонентом боли [54]. Об этом же свидетельствует тот факт, что при болевом раздражении у женщин активируется передняя

цингулярная область коры, связанная с сенсорным и аффективным восприятием боли, а у мужчин больше активируются орбито-фронтальная и медиальная префронтальная области коры. Эти области ответственны за переоценку и торможение негативного аффекта. Поэтому неприятное восприятие боли у женщин выражено сильнее [55]. Существенные гендерные различия в восприятии боли обусловлены также и тем обстоятельством, что у мужчин сильнее активируется антиноцицептивная система. Показано, что при интенсивной боли у мужчин сильнее активируется центральное серое вещество, более значительно, чем у женщин, усиливаются связи между этой центральной антиноцицептивной структурой и амигдалой, подушкой и хвостатым ядром. Кроме того, у женщин отмечается меньший объем белого вещества в среднем мозге, что свидетельствует о меньшей мощности нисходящих трактов, осуществляющих нисходящий тормозный контроль боли [55]. Таким образом, в основе гендерных различий восприятия боли лежат не только генетические, гормональные, социальные, когнитивные, но и морфофункциональные различия корково-подкорковых структур головного мозга человека.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаманович А.И., Дривотинов Б.В. Висцеро-вертебральный болевой синдром поясничного остеохондроза: гендерные особенности // Вестник ВГМУ. 2017;16(4):66–72.
2. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Евзиков Г.Ю. Нервные болезни. М.: Медицинское информационное агентство, 2018.
3. Поддубная И.В., Яхно Н.Н., Мартынов А.И. и др. Диагностика и рациональная терапия хронической боли у онкологических пациентов // Современная онкология. 2018;20(2):5–17.
4. Chiang HL, Huang YC, Lin HS et al. Hypertension and Postoperative Pain: A Prospective Observational Study // Pain research & management. 2019. Article ID 8946195. Published online 2019.
5. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Сыровегин А.В. Результаты открытого мультицентрового исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей // Российский журнал боли. 2013(36–37):10–14.
6. Jackson T, Thomas S, Stabile V et al. Prevalence of chronic pain in low-income and middleincome countries: a systematic review and meta-analysis // Lancet. 2015;385(2):10.
7. Курушина О.В., Барулин А.Е. Боль в спине: гендерные особенности // Саратов. науч. мед. журн. 2012(2) [Электронный ресурс].

8. Адашинская Г.А., Ениколопов С.Н., Мейзеров Е.Е. Различия в восприятии боли мужчинами и женщинами // Психологический журнал. 2007;28(6):82–90 [Электронный ресурс].
9. Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya C et al. Prevalence of Chronic Pain and High-Impact Chronic Pain Among Adults — United States, 2016 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:1001–1006.
10. Gerdle B, Bjork J, Bonfire L et al. Prevalence of common pain and associations with status of work: population survey // *BMC disorders of the musculoskeletal system*. 2008;9:102.
11. Racine V, Tousignant-Laflamme Y, Kloda LA et al. A systemic literature review of 10 years of research on sex/gender and experimental pain perception-part 1: are there really differences between women and men? // *Pain*. 2012;153(5):602–18.
12. Лесной И.И., Климчук Л.В., Лесная И.Н. Особенности восприятия боли у женщин // *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2010;2:43–45.
13. Данилов А.Б., Ильясов Р.Р. Влияние половых гормонов на различия в восприятии боли // *ПМЖ*. 2015;29:3–6.
14. Pieretti S, Di Giannuario A, Di Giovannandrea R et al. Gender differences in pain and its relief // *Ann Ist Super Sanita*. 2016;52(2):184–9.
15. Rasakhm K, Liu-Chen LY. Sex differences in kappa opioid pharmacology // *Life Sci*. 2011;88(1–2):2–16.
16. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC et al. Sex, gender, and pain: A review of recent clinical and experimental findings // *Journal of Pain*. 2009;10:447–485.
17. Решетняк В.К., Кукушкин М.Л. Возрастные и половые различия восприятия боли // *Клиническая геронтология*. 2009;9(6):34–38.
18. Решетняк В.К. Гендерные различия корково-подкорковых структур мозга, участвующих в восприятии боли // *Российский журнал боли*. 2014;42(1):20–21.
19. Maurer AJ, Lissounov, Knezhevich I et al. Pain and sex hormones: an overview of modern understanding // *Pain Manag*. 2016;6(3):285–96.
20. Bartley EJ, Fillingham RB. Sexual Differences in Pain: A Brief Overview of Clinical and Experimental Results // *Br J Anaesth*. 2013;111(1):52–58.
21. Sorge RE, Totsch SK. Sex Differences in Pain // *J Neurosci Res*. 2017;95(6):1271–1281.
22. Chraif M, Fulga D. Gender Differences in Pain Perception—a Pilot Study on Young Romanian Students // *Procedia — Social and Behavioral Sciences*. 2013;78:648–652.
23. Vigil JM. Pain // *Research and Management*. 2011;16(5):317–319.
24. Craft RM, Mogil JS, Aloisi AM. Sexual differences in pain and analgesia: the role of sex hormones // *Eur J Pain*. 2004;8:397.
25. Craft RM. Modulation of pain by estrogens // *Pain*. 2007;132:S3–S12.
26. Ceccarelli I, Scaramuzzino A, Massafra C, Aloisi AM. The behavioral and neuronal effects induced by repetitive nociceptive stimulation are affected by gonadal hormones in male rats // *Pain*. 2003;104:35–47.
27. Gaumond I. Sex hormones and endogenous pain modulation mechanisms // *Douleur et Analgésie*. 2009;22(3):146–151.
28. Vacca V, Marinelli S, Pieroni L et al. 17beta-estradiol counteracts neuropathic pain: a behavioural, immunohistochemical, and proteomic investigation on sex-related differences in mice // *Sci. Rep*. 2016;8(6):18980.
29. Smith TP, Heymond Tami, Smith Sherika N et al. Evidence for the endothelin system as a new therapeutic goal for the treatment of chronic pain // *J Pain Res*. 2014;7:531–545.
30. Cairns E, Gazerani P. Sex-related differences in pain // *Maturitas*. 2009;63:292–296.
31. Bellei E, Vilella A, Monari E et al. Serum protein changes in a rat model of chronic pain show a correlation between animal and humans // *Scientific Reports*. 2017;7. Article number:41723.
32. Manson JE. Pain: Sex differences and consequences for treatment // *Metabolism*. 2010;59:16–20.
33. Popescu A, LeResche L, Trulov EL, Drangsholt MT. Gender differences in modulation pain due to diffuse harmful inhibitory control: a systematic review // *Pain*. 2010;150:309–18.
34. Mogil JS. Sexual differences in pain and pain of inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon // *Nat Rev Neurosci*. 2012;13:859–66.
35. Machelska H, Celik MÖ. Recent advances in understanding neuropathic pain: glia, sex differences, and epigenetics [version 1; peer review: 2 approved] // *F1000Research*. 2016. 5(F1000 Faculty Rev):2743
36. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia // *Ann Rheum*. 2016. pii: annrheumdis-2016-209724.
37. Malcangio M. Microglia and chronic pain // *Pain*. 2016;157(5):1002–3.
38. Peng J, Gu N, Zhou L et al. Microglia and monocytes synergistically promote the transition from acute to chronic pain after nerve injury // *Nat Commun*. 2016;7:12029.
39. Kissin I. Scientometrics of drug discovery efforts: pain-related molecular targets // *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:3393–404.
40. Lara-Astiaso D, Weiner A, Lorenzo-Vivas E et al. Immunogenetics. Chromatin state dynamics during blood formation // *Science*. 2014;345(6199):943–9.
41. Granton SM, Tochiki KK. Regulation of gene expression and pain states by epigenetic mechanisms // *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;131:147–83.
42. Кит О.И., Котиева И.М., Франциянц Е.М. и др. Влияние хронической боли на некоторые метаболические процессы в коже самок мышей // *Российский журнал боли*. 2018;58(4):46–54.
43. Котиева И.М., Кит О.И., Франциянц Е.М. и др. Влияние экспериментальной хронической боли на уровень биогенных аминов в коже у мышей в динамике роста меланомы B16/F10 // *Известия Вузов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки*. 2018;197:130–139.
44. Котиева И.М., Кит О.И., Франциянц Е.М. и др. Влияние хронической боли на уровень половых гормонов, пролактина и гонадотропных гормонов в сыворотке крови и патологически измененной коже у самок мышей // *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки*. 2018;198(2):106–116
45. Кит О.И., Котиева И.М., Франциянц Е.М. и др. Влияние нейрогенной хронической боли на показатели калликреин-кининовой системы в коже самок мышей в динамике развития меланомы B16/F10 // *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(2):51–60.
46. Zhang Y, Chen SR, Laumet G et al. Nerve Injury Diminishes Opioid Analgesia through Lysine Methyltransferase-

mediated Transcriptional Repression of μ -Opioid Receptors in Primary Sensory Neurons // *J Biol Chem.* 2016;291(16):8475–85.

47. Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms // *Lancet Neurol.* 2014;13(9):924–35.
48. Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications // *BMJ.* 2014;348:f7656.
49. Кит О.И., Котиева И.М., Франциянц Е.М. и др. Нейромедиаторные системы головного мозга самок мышей в динамике роста злокачественной меланомы, воспроизведенной на фоне хронической боли // *Патогенез.* 2017;15(4):49–55.
50. Grace PM, Hutchinson MR, Maier SF et al. Pathological pain and the neuroimmune interface // *Nat Rev Immunol.* 2014;14(4):217–31
51. Mogil JS, Wilson SG, Chesler EJ et al. The melanocortin-1 receptor gene mediates female specific mechanisms of analgesia in mice and humans // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:4867.
52. Sowell ER, Peterson BS, Kan E et al. Sex differences in cortical thickness mapped in 176 healthy individuals between 7 and 87 years of age // *Cereb. Cortex.* 2007;17:1550–1560.
53. Франциянц Е.М., Котиева И.М., Шейко Е.А. Боль как самостоятельная форма болезни // *Российский Журнал Боли.* 2019;17(3):46–51.
54. Goffaux P, Michaud K, Gaudreau J et al. Sex differences in perceived pain are affected by an anxious brain // *Pain.* 2011;152:2065–2073.
55. Linnman C, Beucke J-C, Jensen KB et al. Sex similarities and differences in pain-related periaqueductal gray connectivity // *Pain.* 2012;153:444–454.

Поступила в редакцию 30.10.2020 г.

*E.M. Frantsiyants, I.M. Kotieva, E.A. Sheiko,
Yu.S. Sidorenko*

Are there any gender differences in pain perception? Clinical and experimental studies in oncology

Rostov Research Institute of Oncology Rostov-on-Don,
Russia

The review considers and analyze scientific literature on gender differences in the incidence of pain syndromes, perception of clinical pain, including that in cancer patients and in experimental oncology. The literature highlights theoretical basis, some biological mechanisms and practical results associated with gender differences. Chronic pain no longer performs a protective function and is not biologically appropriate. The review presents results of experimental studies demonstrating the important role of sex hormones and regulatory systems of a living organism in the mechanisms of development, distribution and perception of pain. Some aspects of sexual dimorphism in the processes of nociception and antinociception are covered. We present the data on the causes of chronic pain syndrome and its perception in cancer patients of both sexes indicating genetically determined sexual reactivity of the body which causes an imbalance in the function of peripheral nervous system and CNS under the influence of prolonged permanent pain in a living organism. Various pain effects have been shown to cause changes in the main types of metabolism, mobilization of adaptive metabolic mechanisms, and tissue damage.

Conclusions. The high prevalence of chronic pain in both women and men with cancer, heavy humanitarian and social and economic burden explains a significant increase in fundamental and clinical research in this direction.

Key words: pain, sexual dimorphism, mechanisms of pain perception

В.Д. Ярцев, Е.Л. Атькова

Вторичные облитерации слезоотводящих путей вследствие токсического воздействия противоопухолевых препаратов

ФГБНУ «НИИ глазных болезней», Москва

В последние годы увеличивается частота использования химиотерапевтических средств в терапии онкологических заболеваний. Вместе с тем нарастает и число осложнений, связанных с этим. К числу редких осложнений терапии некоторыми противоопухолевыми препаратами относится формирование вторичной облитерации слезоотводящих путей.

Цель. Анализ и систематизация сведений о вторичных облитерациях слезоотводящих путей вследствие токсического воздействия противоопухолевых препаратов.

Материал и методы. Авторы проанализировали доступную в поисковых системах MEDLINE и РИНЦ литературу в мае 2021 г. В анализ вошло 53 публикации.

Результаты. В литературных источниках имеются указания на то, что такие противоопухолевые препараты как 5-фторурацил и близкие к нему средства, митомицин С, а также терапия радиоактивным йодом характеризуются возможностью развития осложнения в виде вторичной облитерации слезоотводящих путей. Предварительный скрининг дренажной функции слезоотводящих путей, а также назначение местного противовоспалительного и антибактериального лечения в виде инстилляций в конъюнктивальный мешок может способствовать снижению риска развития осложнений. Это объясняет необходимость рекомендовать пациентам консультацию офтальмолога при наличии соответствующих жалоб до или в процессе лечения. При отсутствии своевременного лечения сформировавшаяся облитерация часто становится показанием для проведения реконструктивных вмешательств на слезоотводящих путях.

Заключение. Вторичная непроходимость слезоотводящих путей относится к числу редких, но систематически встречающихся осложнений противоопухолевой терапии. На сегодняшний день патогенез этих осложнений не до конца изучен, а часть данных имеет противоречивый характер. В дальнейшем накопление знаний, касающихся патогенеза этих осложнений, будет способствовать раз-

работке персонифицированных способов профилактики.

Ключевые слова: слезоотводящие пути, 5-фторурацил, митомицин С, радиоид, осложнение

Введение

Слезная жидкость образуется в слезных железах, омывает глазную поверхность, после чего происходит ее эвакуация в полость носа по слезоотводящим путям. Последние состоят из верхних и нижних слезных точек и канальцев, слезного мешка и носослезного протока, который открывается в нижний носовой ход. При развитии непроходимости (облитерации) слезоотводящих путей возникает постоянное слезотечение, которое зачастую сопровождается выраженным воспалением в слезоотводящих путях и на глазной поверхности. В таких случаях проводят реконструктивные операции, призванные восстановить функцию слезоотведения.

Классификация облитераций слезоотводящих путей подразумевает их разделение на первичные и вторичные [1]. Наиболее частыми причинами последних являются травматические повреждения слезоотводящих путей, а также развитие специфического воспаления, затрагивающего их. Более редко такие непроходимости являются следствием системной цитостатической терапии либо лучевого воздействия при лечении различных онкологических заболеваний, что приводит к обращению к специалистам по поводу развившейся вторичной облитерации слезоотводящих путей после успешно проведенной противоопухолевой терапии [2–5]. В последнее время частота применения химиотерапевтических и лучевых средств в рамках лечения пациентов с опухолями возрастает, и изучение проблемы формирования вторичной облитерации слезоотводящих путей у таких пациентов приобретает особую актуальность.

Цель работы — анализ и систематизация сведений о вторичных облитерациях слезоотводящих путей вследствие токсического действия противоопухолевых препаратов.

Материалы и методы

В рамках исследования в мае 2021 г. были проанализированы литературные источники, доступные в системе MEDLINE (PubMed) по запросу «(Lacrimal Duct Obstruction [MH]) AND (Antineoplastic Agents [MH]) OR (Drug Therapy/adverse effects [MH]) NOT (Dacryocystorhinostomy [MAJR]) AND (english [LA] OR russian [LA] OR german [LA])» и в системе Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) по запросу «слезоотводящие OR дакрио* OR слезны*» с последующим поиском среди найденных результатов по запросу «цитостатики OR химиотерапия OR лучевая терапия OR рак OR антиметаболит». После проведения поиска из списка литературных источников были удалены дубликаты, после чего проанализированы рефераты публикаций, при этом отобраны те источники, которые действительно соответствовали заявленной теме. При последующем изучении полных текстов публикаций анализировали приставейный библиографический перечень, добавляя обнаруженные таким образом статьи к списку литературных источников. В финальный анализ включено 53 публикации.

Схема поиска публикаций приведена на диаграмме.



Схема составления списка литературных источников для анализа

Результаты

Несмотря на то, что в каждом конкретном случае механизм действия противоопухолевых препаратов на слезоотводящие пути вероятно различен, все случаи развития их вторичной облитерации объединены схожим механизмом, связанным с контактом токсического агента с поражаемой поверхностью, описанным ниже [6–9]. Препараты, оказывающие токсическое действие на слезоотводящие пути, попадают в них не только с током крови, но и в составе слезной жидкости [7, 8, 10]. Последняя представляет собой ультрафильтрат крови, в котором часть компонентов может быть представлена в больших концентрациях, чем в крови. Попадая вместе со слезной жидкостью в слезоотводящие пути, токсические вещества могут оказывать нежелательные эффекты на их слизистую оболочку [11, 12].

Ниже приведены сведения, касающиеся развития вторичной облитерации слезоотводящих путей после противоопухолевого лечения конкретными препаратами.

Первые доступные сообщения о развитии стеноза слезных канальцев у пациентов, получавших лечение 5-фторурацилом, относятся к 1978 г. [13, 14]. Проведенное впоследствии репрезентативное исследование показало, что у больных, получавших лечение этим препаратом, относительно часто развивались офтальмологические жалобы, включающие слезотечение, возникавшее в 27% случаев, причиной которого в 6% являлся стеноз и облитерация слезных точек и слезных канальцев [15]. Хотя анатомической причиной слезотечения в таких случаях чаще всего считают облитерацию именно указанных структур горизонтального отдела слезоотводящих путей, имеются гистологические сведения, подтверждающие наличие у больных, получавших лечение 5-фторурацилом, фибротических изменений не только в слезных точках и канальцах [16], но и в слезном мешке [13]. Исследования, проведенные на небольшом клиническом материале, дали основание полагать, что эффекты 5-фторурацила, связанные с фибротизацией слезных точек и канальцев зависят от дозы и продолжительности терапии [17]. В части случаев было отмечено самостоятельное резорбирование облитерации слезного канальца по окончании лечения. Показано, что 5-фторурацил секретируется в слезную жидкость, а с учетом того, что при проведении терапии глазная поверхность раздражена, что само по себе приводит к рефлекторной гиперсекреции слезной жидкости, патогенез развивается по принципу «порочного круга» [7]. Части исследователей это дает основание полагать, что смягчение связанных с развивающимся конъюнктивитом симптомов у получающих терапию 5-фторурацилом пациентов способствует снижению секреции препарата в слезную жидкость, что дает возможность разрыва патогенетической цепочки, приводящей к формированию облитерации слезоотводящих путей [18]. С. Mansur и соавт. указывают, что в плане профилактики фибротизации слезных канальцев эффективно регулярное промывание слезоотводящих путей и зондирование их горизонтального отдела, дополненное инстилляциями кортикостероидов в конъюнктивальный мешок [18]. Вместе с тем в ряде случаев такие превентивные методы не оказывают должного эффекта, а частота проведения больших хирургических вмешательств при вторичной непроходимости слезоотводящих путей, вызванной действием 5-фторурацила, может достигать 27% от всех случаев развития вторичной непроходимости слезоотводящих путей [19].

Препарат S-1, применяющийся в настоящее время в основном в азиатских странах, представляет собой комбинацию из биохимического предшественника 5-фторурацила и нескольких веществ, усиливающих его действие. В связи с этим логично предположить, что и осложнения, связанные с применением этого препарата, могут иметь характер, сходный с теми осложнениями, которые описаны при применении 5-фторурацила. Опыт применения S-1 в клинической практике достаточно малый, однако имеются сообщения о развитии вторичной облитерации слезоотводящих путей у пациентов, которые получали лечение с использованием этого цитостатического препарата [10, 18, 20]. В одном из исследований, в котором были проанализированы офтальмологические осложнения после терапии различными противоопухолевыми препаратами, было показано, что частота развития вторичной непроходимости слезоотводящих путей после терапии S-1 была наибольшей по сравнению с другими сравниваемыми химиотерапевтическими препаратами [21]. Так, на основании ряда наблюдений можно заключить, что рассматриваемое осложнение развивается в 10–18% случаев при проведении противоопухолевой терапии [10, 18, 21–23]. При этом пациенты начинают предъявлять жалобы на сроке от 2 до 8 мес с начала лечения [20, 22, 24]. В то же время, необходимо отметить различия в анатомическом уровне, на котором формируется облитерация слезоотводящих путей: при лечении 5-фторурацилом, как было указано ранее, она преимущественно развивается в проксимальных отделах слезоотводящих путей, в то время как при лечении S-1 поражение часто (до 86% случаев) локализуется на уровне дистальных отделов слезоотводящих путей, в частности в носослезном протоке [20, 24], что является позитивным фактором в плане прогноза результатов последующей хирургической коррекции этого осложнения. В то же время, сведения, полученные при проведении трансканаликулярной эндоскопии, выявили наличие структурных изменений и в проксимальных частях слезоотводящих путей, в частности в слезных точках и канальцах [25]. Проведенные химико-аналитические исследования показали, что компоненты препарата S-1 обнаруживаются в слезной жидкости, а при повышении их концентрации в плазме крови содержание их в слезной жидкости также возрастает, что указывает на вероятный патогенез офтальмологических осложнений [10]. Ретроспективный анализ показал, что более пожилые пациенты имеют большие риски развития вторичной непроходимости слезоотводящих путей после терапии S-1, причем вероятность развития осложнения,

по данным указанного анализа, не зависит от режима назначения препарата [23].

Аналогичным образом и препарат капецитабин, также являющийся биохимическим предшественником 5-фторурацила, характеризуется возможностью формирования вторичной облитерации слезоотводящих путей, которая может развиваться через 1 — 7 месяцев после начала терапии [26, 27]. Проведенное дакриорентгенологическое исследование, позволившее локализовать облитерацию, выявило у пациента, получавшего перорально капецитабин, двусторонний стеноз, распространенный по ходу носослезного протока [27]. К настоящему времени имеющихся данных о связанной с применением капецитабина вторичной облитерации слезоотводящих путей недостаточно для суждения о частоте развития этого осложнения.

Относительно часто слезотечение, связанное с облитерацией слезоотводящих путей, возникает у пациентов, получавших лечение доцетакселом [2]. Впервые это осложнение описано в 2001 г. В. Esmaeli и соавт. [28], однако в дальнейшем появились и другие наблюдения [21, 29–36]. Проведенные химикоаналитические исследования выявили, что доцетаксел, так же, как и вышеупомянутые цитостатические препараты, секретируется в слезную жидкость при системном назначении [8]. Патогистологические исследования подтвердили, что так же, как и под воздействием других цитостатических средств, под воздействием доцетаксела фибротизация возникает в слезных точках, канальцах и слезном мешке, однако в случае применения доцетаксела была обнаружена и фибротизация слизистой оболочки полости носа, что важно в плане прогнозирования потенциально неблагоприятного исхода реконструктивных вмешательств на слезоотводящих путях [37]. Возможно, что более широкое распространение фибротических изменений характерно и для других таксанов: имеется сообщение о случае вторичной облитерации слезоотводящих путей после терапии паклитакселом, при котором рубцовые изменения распространялись не только на слезные точки и канальцы, но и на область устья носослезного протока [38]. Описаны случаи развития эрозивного конъюнктивита, который, вероятно, может увеличивать риски облитерации проксимальных отделов слезоотводящих путей при назначении доцетаксела, что подтверждается отдельными наблюдениями [35]. Проведенный анализ показал, что режим назначения доцетаксела возможно влияет на вероятность развития вторичной облитерации слезоотводящих путей — частота развития этого осложнения была статистически достоверно меньшей у пациентов, которым назначали доцетаксел с более длительными

перерывами [39]. Несмотря на то, что наряду с увеличением этих перерывов авторы проводили и относительно эффективную местную терапию растворами антибиотиков и глюкокортикоидов, в значительном числе случаев (до 42% случаев) потребовалось проведение реконструктивных операций на слезоотводящих путях, включая дакриоцистириностомии и конъюнктиводакриориностомии [30]. В одном случае вторичной облитерации слезных канальцев у пациентки после лечения доцетакселом было принято решение не проводить реконструктивные вмешательства на слезоотводящих путях в связи со сложностями, связанными с проведением этой операции, а в качестве паллиативного вмешательства осуществлена хемоденервация слезной железы ботулиническим токсином, которая привела к сокращению слезопродукции, что благоприятно повлияло на состояние пациента [40].

Достаточно распространенный в клинической практике митомицин С используют не только системно, но в ряде случаев и в виде инстилляций в конъюнктивальный мешок при лечении пациентов с образованиями на глазной поверхности [41]. В 2003 г. K. Billing и соавт. был описан первый случай формирования вторичной облитерации слезного канальца на фоне выраженной токсико-аллергической реакции у пациента, получавшего такие инстилляции по поводу глазного новообразования [42]. Позднее было описано еще несколько случаев облитерации слезных точек и канальцев у пациентов, получавших местную терапию митомицином С, в том числе не связанных с выраженной токсико-аллергической реакцией [43–45]. Основываясь на этих данных, можно предположить, что в этих случаях облитерация слезоотводящих путей может быть вызвана непосредственно действием митомицина С и не является следствием токсико-аллергической реакции. В то же время, в дакриохирургической практике относительно часто применяют митомицин С с целью профилактики избыточного фиброобразования слезоотводящих путей после операции [46–49], в связи с чем нельзя сделать однозначного вывода о наличии обязательного и специфического токсического влияния этого цитостатического средства на структуры слезоотводящих путей.

Применяемая при лечении пациентов, страдающих раком щитовидной железы, высокодозная терапия радиоактивным йодом также может сопровождаться развитием вторичной облитерации слезоотводящих путей, возникающей в 9% случаев у пациентов, получающих однократный курс лечения, при этом риск развития облитерации возрастает до 24% при повторениях процедуры [50]. Современная теория патогенеза связывает это состояние с распространением радиоактив-

ного йода в составе слезной жидкости по слезоотводящим путям и его активным захватом в дистальных частях носослезного протока, в результате которого индуцируется специфическая воспалительная реакция, имеющая своим исходом фиброз заинтересованных структур [6, 11, 51, 52]. Как правило, для восстановления проходимости слезоотводящих путей в таких случаях проводят оперативное лечение: дакриоцистириностомию или реканализацию слезоотводящих путей с их интубацией [6, 9, 53, 54].

Заключение

В последнее время наблюдается устойчивое распространение противоопухолевой терапии, разрабатываются новые препараты для проведения лечения, а также совершенствуются схемы использования известных средств, что приводит к повышению эффективности лечения пациентов с онкологическими заболеваниями. Вместе с этим все более актуальными становятся исследования, касающиеся отдаленных осложнений, приводящих к снижению качества жизни пациентов, к которым относится, в частности, развитие слезотечения, вызванного формированием вторичной облитерации слезоотводящих путей. В подавляющем большинстве случаев для восстановления их проходимости прибегают к реконструктивным вмешательствам различной степени инвазивности.

Однако облитерация слезоотводящих путей не формируется одномоментно: она, как правило, является исходом относительно долго протекающего и прогрессирующего сужения слезоотводящих путей — дакриостеноза. На этапе, когда сохраняется их остаточная проходимость, возможно проведение эффективного консервативного лечения, а также осуществление малоинвазивных вмешательств, направленных на расширение слезоотводящих путей. Зачастую в офтальмологическую клинику обращаются пациенты уже со сформированными облитерациями слезоотводящих путей, при которых возможности для проведения эффективной консервативной терапии уже отсутствуют.

В литературных источниках имеются указания на то, что такие противоопухолевые препараты как 5-фторурацил и близкие к нему средства — митомицин С, при местном назначении, а также терапия радиоактивным йодом характеризуются возможностью развития осложнения в виде вторичной облитерации слезоотводящих путей. Эти же данные показывают, что предварительный скрининг дренажной функции слезоотводящих путей, а также назначение местного противовоспалительного и антибактериального лечения в виде инстилля-

ций в конъюнктивальный мешок может способствовать снижению риска развития подобных осложнений. Это объясняет необходимость рекомендовать пациентам консультацию офтальмолога при наличии соответствующих жалоб до или в процессе лечения.

Ввиду явного дефицита сведений о патогенезе вторичной облитерации слезоотводящих путей при лечении противоопухолевыми средствами представляется целесообразным проведение исследований, касающихся этой проблемы. В дальнейшем на основе знаний о патогенезе данного осложнения в каждом конкретном случае станет возможной разработка персонализированных средств его профилактики.

Вклад авторов:

Ярцев В.Д. — концепция исследования, дизайн, сбор и анализ информации, написание текста;

Атькова Е.Л. — концепция исследования, анализ информации, редактирование текста.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Bartley GB. Acquired lacrimal drainage obstruction: an etiologic classification system, case reports, and a review of the literature. Part 1 // *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 1992;8(4):237–242.
- Lasudry J. The pathology of ocular syndromes caused by toxicity // *Bull Soc Belge Ophthalmol*. 2007;304:155–178.
- Esmer O, Karadag R, Soylu E et al. Nasolacrimal system obstruction, ptosis and esotropia due to chemotherapy in acute lymphoblastic leukemia // *Cutan Ocul Toxicol*. 2013;32(4):330–332. doi:10.3109/15569527.2013.769560
- Park J, Kim J, Baek S. Clinical features and treatment outcomes of patients with tearing after chemotherapy // *Eye (Lond)*. 2019;33(5):746–753. doi:10.1038/s41433-018-0305-y
- Stevens A, Spooner D. Lacrimal duct stenosis and other ocular toxicity associated with adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil combination chemotherapy for early stage breast cancer // *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2001;13(6):438–440. doi:10.1053/clon.2001.9308
- Ali MJ. Iodine-131 Therapy and Nasolacrimal Duct Obstructions: What We Know and What We Need to Know // *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2016;32(4):243–248. doi:10.1097/IOP.0000000000000647
- Christophidis N, Vajda FJ, Lucas I, Louis W.J. Ocular side effects with 5-fluorouracil // *Aust N Z J Med*. 1979;9(2):143–144. doi:10.1111/j.1445-5994.1979.tb04317.x
- Esmali B, Ahmadi MA, Rivera E et al. Docetaxel secretion in tears: association with lacrimal drainage obstruction // *Arch Ophthalmol*. 2002;120(9):1180–1182.
- Fard-Esfahani A, Emami-Ardekani A, Fallahi B et al. Adverse effects of radioactive iodine-131 treatment for differentiated thyroid carcinoma // *Nucl Med Commun*. 2014;35(8):808–817. doi:10.1097/MNM.000000000000132
- Kim N, Kim JW, Baek JH et al. S-1-Induced Lacrimal Drainage Obstruction and Its Association with Ingredients/Metabolites of S-1 in Tears and Plasma: A Prospective Multi-institutional Study // *Cancer Res Treat*. 2018;50(1):30–39. doi:10.4143/crt.2016.569
- Fedorov AA, Atkova EL, Yartsev VD. Secondary Acquired Nasolacrimal Duct Obstruction as a Specific Complication of Treatment With Radioactive Iodine (Morphological Study) // *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2020;36(3):250–253. doi:10.1097/IOP.0000000000001521
- Fraunfelder FW, Solomon J, Druker BJ et al. Ocular side-effects associated with imatinib mesylate (Gleevec) // *J Ocul Pharmacol Ther*. 2003;19(4):371–375. doi:10.1089/108076803322279426
- Haidak DJ, Hurwitz BS, Yeung KY. Tear-duct fibrosis (dacryostenosis) due to 5-fluorouracil // *Ann Intern Med*. 1978;88(5):657. doi:10.7326/0003-4819-88-5-657_1
- Christophidis N, Lucas I, Vajda FJ, Louis WJ. Lacrimation and 5-fluorouracil // *Ann Intern Med*. 1978;89(4):574. doi:10.7326/0003-4819-89-4-574_1
- Eiseman AS, Flanagan JC, Brooks AB et al. Ocular surface, ocular adnexal, and lacrimal complications associated with the use of systemic 5-fluorouracil // *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2003;19(3):216–224. doi:10.1097/01.iop.0000066648.33513.3d
- Lee V, Bentley CR, Olver JM. Sclerosing canalculitis after 5-fluorouracil breast cancer chemotherapy // *Eye (Lond)*. 1998;12(Pt 3a):343–349. doi:10.1038/eye.1998.83
- Ahmadi MA, Esmali B. Surgical treatment of canalicul stenosis in patients receiving docetaxel weekly // *Arch Ophthalmol*. 2001;119(12):1802–1804. doi:10.1001/archophth.119.12.1802
- Mansour C, Pfeiffer ML, Esmali B. Evaluation and Management of Chemotherapy-Induced Epiphora, Punctal and Canalicul Stenosis, and Nasolacrimal Duct Obstruction // *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2017;33(1):9–12. doi:10.1097/IOP.0000000000000745
- Fezza JP, Wesley RE, Klippenstein KA. The treatment of punctal and canalicul stenosis in patients on systemic 5-FU // *Ophthalmic Surg Lasers*. 1999;30(2):105–108.
- Kitamura H, Miyanaga T, Shin H et al. Investigation of epiphora following S-1 therapy // *Gan To Kagaku Ryoho*. 2011;38(2):259–262.
- Kang S, Seo JW, Sa HS. Cancer-associated epiphora: a retrospective analysis of referrals to a tertiary ophthalmic practice // *Br J Ophthalmol*. 2017;101(11):1566–1569. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-309774
- Esmali B, Golio D, Lubecki L, Ajani J. Canalicul and nasolacrimal duct blockage: an ocular side effect associated with the antineoplastic drug S-1 // *Am J Ophthalmol*. 2005;140(2):325–327. doi:10.1016/j.ajo.2005.01.052
- Yamada R, Sotozono C, Nakamura T et al. Predictive factors for ocular complications caused by anticancer drug S-1 // *Jpn J Ophthalmol*. 2016;60(2):63–71. doi:10.1007/s10384-015-0421-1
- Kim N, Park C, Park DJ et al. Lacrimal drainage obstruction in gastric cancer patients receiving S-1 chemotherapy // *Ann Oncol*. 2012;23(8):2065–2071. doi:10.1093/annonc/mds106

25. Sasaki T, Miyashita H, Miyanaga T et al. Dacryoscopic observation and incidence of canalicular obstruction/stenosis associated with S-1, an oral anticancer drug // *Jpn J Ophthalmol*. 2012;56(3):214–218. doi:10.1007/s10384-012-0127-6
26. Noguchi Y, Mitani T, Kawara H et al. A case of lacrimal duct obstruction caused by capecitabine // *Gan To Kagaku Ryoho*. 2015;42(1):123–125.
27. Jang Y, Kim N, Lee KW et al. Nasolacrimal Duct Stenosis after Oral Capecitabine Administration // *Korean J Ophthalmol*. 2019;33(1):95–96. doi:10.3341/kjo.2018.0113
28. Esmaeli B, Valero V, Ahmadi MA, Booser D. Canalicular stenosis secondary to docetaxel (taxotere): a newly recognized side effect // *Ophthalmology*. 2001;108(5):994–995. doi:10.1016/s0161-6420(00)00640-0
29. Esmaeli B. Management of excessive tearing as a side effect of docetaxel // *Clin Breast Cancer*. 2005;5(6):455–457. doi:10.3816/cbc.2005.n.004
30. Esmaeli B, Hidaji L, Adinin RB et al. Blockage of the lacrimal drainage apparatus as a side effect of docetaxel therapy // *Cancer*. 2003;98(3):504–507. doi:10.1002/cncr.11527
31. Yamagishi T, Ochi N, Yamane H et al. Epiphora in lung cancer patients receiving docetaxel: a case series // *BMC Res Notes*. 2014;7:322. doi:10.1186/1756-0500-7-322
32. Fortes BH, Liou H, Dalvin LA. Ophthalmic adverse effects of taxanes: The Mayo Clinic experience // *Eur J Ophthalmol*. 2020. doi:10.1177/1120672120969045
33. Chan A, Su C, de Boer RH, Gajdatsy A. Prevalence of excessive tearing in women with early breast cancer receiving adjuvant docetaxel-based chemotherapy // *J Clin Oncol*. 2013;31(17):2123–2127. doi:10.1200/JCO.2012.45.6574
34. Kintzel PE, Michaud LB, Lange MK. Docetaxel-associated epiphora // *Pharmacotherapy*. 2006;26(6):853–867. doi:10.1592/phco.26.6.853
35. Skolnick CA, Doughman DJ. Erosive conjunctivitis and punctal stenosis secondary to docetaxel (taxotere) // *Eye Contact Lens*. 2003;29(2):134–135. doi:10.1097/01.ICL.0000062464.79558.5A
36. Tsalic M, Gilboa M, Visel B et al. Epiphora (excessive tearing) and other ocular manifestations related to weekly docetaxel: underestimated dose-limiting toxicity // *Med Oncol*. 2006;23(1):57–61. doi:10.1385/MO:23:1:57
37. Esmaeli B, Burnstine MA, Ahmadi MA, Prieto VG. Docetaxel-induced histologic changes in the lacrimal sac and the nasal mucosa // *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2003;19(4):305–308. doi:10.1097/01.IOP.0000075016.29682.E0
38. McCartney E, Valluri S, Rushing D, Burgett R. Upper and lower system nasolacrimal duct stenosis secondary to paclitaxel // *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2007;23(2):170–171. doi:10.1097/IOP.0b013e318032e908
39. Esmaeli B, Hortobagyi GN, Esteva FJ et al. Canalicular stenosis secondary to weekly versus every-3-weeks docetaxel in patients with metastatic breast cancer // *Ophthalmology*. 2002;109(6):1188–1191. doi:10.1016/s0161-6420(02)00989-2
40. Tu AH, Chang EL. Botulinum toxin for palliative treatment of epiphora in a patient with canalicular obstruction // *Ophthalmology*. 2005;112(8):1469–1471. doi:10.1016/j.optha.2005.02.022
41. Sullivan TJ. Topical therapies for periorbital cutaneous malignancies: indications and treatment regimens // *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23(5):439–442. doi:10.1097/ICU.0b013e328356ad55
42. Billing K, Karagiannis A, Selva D. Punctal-canalicular stenosis associated with mitomycin-C for corneal epithelial dysplasia // *Am J Ophthalmol*. 2003;136(4):746–747. doi:10.1016/s0002-9394(03)00393-3
43. Kopp ED, Seregard S. Epiphora as a side effect of topical mitomycin C // *Br J Ophthalmol*. 2004;88(11):1422–1424. doi:10.1136/bjo.2004.048033
44. Khong JJ, Muecke J. Complications of mitomycin C therapy in 100 eyes with ocular surface neoplasia // *Br J Ophthalmol*. 2006;90(7):819–822. doi:10.1136/bjo.2005.086850
45. Russell HC, Chadha V, Lockington D, Kemp EG. Topical mitomycin C chemotherapy in the management of ocular surface neoplasia: a 10-year review of treatment outcomes and complications // *Br J Ophthalmol*. 2010;94(10):1316–1321. doi:10.1136/bjo.2009.176099
46. Goldstein DA, Tessler HH. Re: mitomycin-induced punctal stenosis // *Am J Ophthalmol*. 2004;137(3):593;author reply 593. doi:10.1016/j.ajo.2003.11.055
47. Kim KR, Song HY, Shin JH et al. Efficacy of mitomycin-C irrigation after balloon dacryocystoplasty // *J Vasc Interv Radiol*. 2007;18(6):757–762. doi:10.1016/j.jvir.2007.04.001
48. Atkova EL, Fedorov AA, Root AO et al. Causes of unsatisfactory results of the use of mitomycin-C in endoscopic endonasal dacryocystorhinostomy // *Saudi J Ophthalmol*. 2017;31(3):150–155. doi:10.1016/j.sjopt.2017.05.007
49. Щербаков Д.А., Попов И.Б., Кротова А.С. и др. Трансканаликулярная ирригация митомцином С при повторной эндоскопической эндоназальной дакриоцисториностомии // *Отражение*. 2018;1(6):208–210.
50. Yartsev VD, Solodkiy VA, Fomin DK et al. Clinical and Demographic Characteristics of Tearing in Patients after Radioiodine Ablation for Differentiated Thyroid Cancer // *Curr Eye Res*. 2021:1–5. doi:10.1080/02713683.2021.1878229
51. Fard-Esfahani A, Farzanefar S, Fallahi B et al. Nasolacrimal duct obstruction as a complication of iodine-131 therapy in patients with thyroid cancer // *Nucl Med Commun*. 2012;33(10):1077–1080. doi:10.1097/MNM.0b013e3283570fb8
52. Ярцев В.Д., Атькова Е.Л. Вторичная облитерация слезоотводящих путей после терапии радиоактивным йодом // *Проблемы эндокринологии*. 2018;64(6):397–401. doi:10.14341/probl9716
53. da Fonseca FL, Yamanaka PK, Kato JM, Matayoshi S. Lacrimal System Obstruction After Radioiodine Therapy in Differentiated Thyroid Carcinomas: A Prospective Comparative Study // *Thyroid*. 2016;26(12):1761–1767. doi:10.1089/thy.2015.0657
54. Белдовская Н.Ю., Карпищенко С.А., Баранская С.В., Карпов А.А. Патология слезных органов у пациентов со злокачественными опухолями щитовидной железы после терапии радиоактивным йодом и методы её коррекции // *Офтальмологические ведомости*. 2017;10(4):13–17. doi:10.17816/OV10413-17

Поступила в редакцию 07.05.2021 г.

V.D. Yartsev, E.L. Atkova

Secondary acquired nasolacrimal duct obstruction due to the toxic effect of antineoplastic agents

Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

In recent years, the use of chemotherapeutic agents in the treatment of cancer became more common. At the same time, the number of complications associated with this is also increasing. Among the rare complications of therapy with some antitumor drugs is the formation of secondary acquired nasolacrimal duct obstruction.

The aim was to analyze and systematize information about secondary acquired nasolacrimal duct obstruction due to the toxic effect of antitumor drugs.

Materials and methods. The authors analyzed the literature available in the MEDLINE and RSCI search engines in May 2021. The analysis included 53 publications.

Results. In the literature, there are indications that such antitumor drugs as 5-fluorouracil and similar drugs, mitomy-

cin C, as well as therapy with radioactive iodine, are characterized by the possibility of developing complications in the form of secondary acquired nasolacrimal duct obstruction. Preliminary screening of the drainage function of the tear ducts, as well as prescribing of local anti-inflammatory and antibacterial treatment in the form of instillations in the conjunctival sac can help to reduce the risk of complications. This explains the need to recommend patients to consult an ophthalmologist if there are relevant complaints before or during treatment. In the absence of timely treatment, obstruction of the tear ducts often becomes an indication for reconstructive interventions.

Conclusion. Secondary acquired nasolacrimal duct obstruction is one of the rare, but systematically occurring complications of antitumor therapy. To date, the pathogenesis of these complications is not fully understood, and some of the data is contradictory. In the future, the accumulation of knowledge concerning the pathogenesis of this complication will contribute to the development of personalized methods of prevention.

Key words: nasolacrimal duct, 5-fluorouracil, mitomycin C, radioiodine, complication

А. Клинические исследования

© Коллектив авторов, 2021
УДК 616.006+615.036.8
DOI 10.37469/0507-3758-2021-67-6-768-776

Вопросы онкологии, 2021. Том 67, № 6

Н.А. Авксентьев^{1,2}, Н.Н. Сисигина^{1,2}, М.Ю. Фролов^{3,4}, А.С. Макаров⁵

Оценка вклада применения современных противоопухолевых лекарственных препаратов в достижении целей федерального проекта по борьбе с онкологическими заболеваниями

¹ Научно-исследовательский финансовый институт Минфина России, Москва

² Институт прикладных экономических исследований ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва

³ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

⁴ ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр»

⁵ Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов», г. Волгоград

С 2019 г. в Российской Федерации реализуется Федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями», основная цель которого — снижение смертности населения от злокачественных новообразований (ЗНО) к 2024 г.

Целью исследования является разработка методики оценки вклада применения инновационных лекарственных препаратов в снижение смертности от новообразований, в том числе злокачественных, а также ее апробация на примере нескольких инновационных лекарственных препаратов.

Материалы и методы. На первом этапе проводилась оценка численности пациентов, которые ежегодно могут приступать к терапии с использованием современных препаратов. Далее проводился расчет числа предотвращенных смертей при применении этих препаратов по сравнению со стандартной терапией заболеваний с учетом разницы в общей выживаемости больных. Общее число предотвращенных смертей было соотнесено с числом смертей от ЗНО, которые необходимо предотвращать каждый год для снижения смертности от ЗНО, по сравнению с базовым годом анализа (2020). Для проведения апробации были выбраны лекарственные препараты дурвалумаб, осимертиниб и олапариб, показанные для лечения рака легкого и рака яичников.

Результаты. Каждый год к терапии с использованием указанных препаратов может приступать по 6746 пациентов, в том числе 2391 — дурвалумабом, 2334 — осимертинибом, 2021 — олапарибом. За период с 2021 по 2023 г. применение дурвалумаба может привести к снижению смертности от ЗНО на 779

случаев, осимертиниба — 723 случая, олапариба — 679 случаев (в сумме около 10,8% от необходимого снижения для достижения целей 2021–2023 гг.).

Выводы. Применение современных противоопухолевых препаратов ведет к количественно измеримому вкладу в снижение смертности от ЗНО в России.

Ключевые слова: смертность от злокачественных новообразований, рак легкого, рак яичников, дурвалумаб, осимертиниб, олапариб

Ведение

С 2004 г. в Российской Федерации началась реализация концепции программно-целевого бюджетирования, что означает переход от управления бюджетными затратами к управлению результатами посредством установки четких среднесрочных целей [1]. В 2014 г. был осуществлен полномасштабный переход на программно-целевой метод бюджетного процесса при составлении федерального бюджета [2].

В развитие данного подхода с 2019 г. в Российской Федерации реализуется Федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями» (далее — Федеральный проект), которым установлены цели по снижению смертности от новообразований (в том числе злокачественных), увеличению доли злокачественных новообразований (ЗНО), выявляемых на ранних стадиях, росту удельного веса больных с ЗНО, состоящих на учете 5 и более лет, снижению одногодичной летальности больных с ЗНО [3, 4] (табл. 1).

Региональными проектами по развитию здравоохранения также были установлены целевые

показатели смертности от новообразований, в том числе злокачественных, в разрезе субъектов РФ, которые составили от 46,5 случаев (Республика Ингушетия) [5] до 243,1 случаев (Курганская область) на 100 тыс. населения к 2023 г. [6].

На реализацию мероприятий Федерального проекта в 2019–2024 гг. предусмотрено финансирование в объеме более 959 млрд руб. Большая часть выделяемого финансирования (750 млрд руб.) приходится на мероприятия по оказанию медицинской помощи больным с онкологическими заболеваниями в соответствии с современными клиническими рекомендациями [3, 4]. Данные средства выделяются в виде трансферта из федерального бюджета в федеральный фонд Обязательного медицинского страхования.

В последние годы стали доступны лекарственные препараты, способные существенно улучшить прогноз для пациентов в определенных клинических ситуациях и, как следствие, снизить смертность от новообразований. В связи с этим практический интерес представляет оценка вкладакупаемых дорогостоящих и высокоэффективных инновационных лекарственных препаратов в достижение целей Федерального проекта, которая до настоящего времени в научной литературе не проводилась.

Целью исследования является разработка методики оценки вклада применения иннова-

ционных лекарственных препаратов в снижение смертности от новообразований, в том числе злокачественных, а также ее апробация на примере нескольких инновационных лекарственных препаратов.

Материалы и методы

Разработанная в настоящем исследовании методика оценки состоит из пяти этапов.

На первом этапе рассчитывается целевое значение количества смертей от новообразований (в том числе злокачественных) для достижения целевых уровней 2021–2023 гг. в соответствие с целями Федерального проекта [3, 4]. Для пересчета показателя из относительных значений в абсолютные используется демографический прогноз численности населения РФ, который готовится Федеральной службой государственной статистики. Далее рассчитывается разница между фактическим количеством смертей от новообразований (в том числе злокачественных) в 2020 г. и рассчитанным целевым количеством смертей в 2021–2023 гг. (табл. 2).

На втором этапе определяются лекарственные препараты, применение которых может внести вклад в снижение смертности от ЗНО, по сравнению со стандартной терапией. Для выделения таких препаратов проводится систематический поиск литературных данных об эффективности противоопухолевых лекарственных препаратов по критерию общей выживаемости, полученных в ходе рандомизированных клинических исследований и (или) мета-анализов, не прямых сравнений, моделирования. Обязательным условием является наличие статистически значимых различий в общей выживаемости пациентов при применении сравниваемых альтернатив.

Таблица 1. Целевые и фактические уровни показателей, определенные в Федеральном проекте «Борьба с онкологическими заболеваниями» (случаев на 100 тыс. населения)

Показатели	Годы						
	2018	2019	2020	2021*	2022*	2023*	2024*
Смертность от новообразований, в том числе злокачественных	199,9	199,5	202	200,1	198,5	196,8	195,1
Доля ЗНО, выявляемых на ранних стадиях	55,6	57,9	56,3	60,1	61,2	62,3	63
Удельный вес больных, состоящих на учете пять и более лет	53,9	55	56,6	56,1	56,7	57,2	60
Одногодичная летальность больных с ЗНО	22,5	21	20,6	19,5	18,8	18,1	17,3

Примечание. Здесь и табл. 2: звездочки — целевые показатели.

Источник: смертность от новообразований, в том числе злокачественных (факт [7], цель [4]); доля злокачественных новообразований, выявляемых на ранних стадиях, удельный вес больных, состоящих на учете пять и более лет и одногодичная летальность больных с ЗНО (факт [8], цель [3]).

Таблица 2. Оценка числа смертей, которые необходимо предотвратить в 2021–2023 гг., для достижения целевых значений Федерального проекта (по сравнению с 2020 г.)

Показатель	Годы			
	2020*	2021	2022	2023
Целевой показатель смертности от новообразований (в том числе злокачественных), случаев на 100 тыс. населения	202,0	200,1	198,5	196,8
Население (среднее за год), чел.	146 459 803	146 011 961	145 706 811	145 419 865
Число смертей для достижения цели, случаев	295 910	292 170	289 228	286 186
Необходимое снижение числа смертей от факта 2020 г., случаев	–	3740	6682	9724

Таблица 3. Характеристики целевой популяции и рассматриваемых препаратов сравнения

Характеристика целевой популяции пациентов	Иновационный препарат	Препарат сравнения	Сравнительная эффективность
Нерезектабельный местнораспространенный НМРЛ ¹ у взрослых. Пациенты, у которых не выявлено прогрессирование заболевания после химиолучевой терапии на основе препаратов платины	Дурвалумаб	Отсутствие терапии	ОУ ² смерти для дурвалумаба против плацебо: 0,68, ДИ 95%:0,53–0,87 [9]
Первая линия терапии распространенного или метастатического НМРЛ в случае наличия в опухолевых клетках мутации в гене EGFR у взрослых пациентов	Осимертиниб	Стандартная терапия ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) EGFR (эрлотиниб или гефитиниб)	ОУ смерти для осимертиниба против стандартной ИТК EGFR терапии: 0,8, ДИ 95%: 0,64–1,00*
Поддерживающая монотерапия впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности с мутациями в генах BRCA у пациентов, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию первой линии	Олапариб	Отсутствие терапии	ОУ смерти при применении олапариба ³ по сравнению с плацебо: 0,64, ДИ 95%: 0,49–0,84 [10]

Примечания. ¹ Не мелкоклеточный рак легких; ² отношение угроз; ³ данные РКИ о сравнительной эффективности олапариба по критерию общей выживаемости на момент проведения исследования оставались предварительными, поэтому для проведения исследования была разработана собственная математическая модель, описывающая динамику прогрессирования и выживаемость больных при применении олапариба или плацебо на горизонте 10 лет (подробно методика описана ранее в статье Авксентьева Н.А. и др. [10]); * на основании данных РКИ FLAURA (Ramalingam S.S. Vansteenkiste J., Planchard D. et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *New England J. Med.* 2020;382(1):41-50).



Рис. 1. Схема оценки вклада инновационного препарата в снижение смертности от новообразований, в том числе злокачественных

В настоящем исследовании расчеты проводятся на примере трех современных противоопухолевых препаратов, предназначенных для лечения рака легкого и рака яичников — дурвалумаба, осимертиниба и олапариба, применение которых предусмотрено современными отечественными клиническими рекомендациями. Рассматриваемые в ходе апробации нозологии, характеристики популяции пациентов, инновационные препараты и их сравнительная эффективность по отношению к стандартной терапии представлены в табл. 3.

На третьем этапе на основе статистических и литературных данных определяется потенциальная численность целевой популяции пациентов, которые могут получать такие лекарственные препараты. При расчете количества пациентов используются данные о выявлении рассматриваемых ЗНО, морфологическом подтверждении диагноза, распределении опухолевого процесса по стадиям и другие

[11]. Так как расчет осуществляется для потенциальной (максимальной) численности больных, предполагается, что при наличии показаний все пациенты проходят необходимые молекулярно-генетические исследования.

На четвертом этапе происходит оценка числа случаев смерти при применении современных препаратов и их стандартных альтернатив за период 2021–2023 гг. Для этого используются данные о численности пациентов, которые каждый год могут приступать к терапии, и об их общей выживаемости при использовании сравниваемых альтернатив, полученные из РКИ или мета-анализов, не прямых сравнений, результатов моделирования.

Графическая интерпретация методики расчета разницы в смертности между пациентами, получающими инновационный препарат и стандартную терапию отражена на рис. 1. Предположим, что ежегодно к терапии инновационным препаратом могут приступить 1000 пациентов.

К концу первого года согласно оценке общей выживаемости пациентов, получающих инновационный препарат, жив останется 831 пациент, а в когорте получавших стандартную терапию — 746 пациентов. Таким образом, количество потенциально предотвращенных смертей за первый год оценивается в $831 - 746 = 85$ случаев. К концу второго года в данной когорте больных будут живы 663 больных при применении инновационного препарата и 553 — при стандартной терапии. Тогда в данной когорте за второй год число предотвращенных смертей составит $663 - 553 - 85 = 25$ случаев, к которым необходимо прибавить число предотвращенных случаев смерти при применении нового препарата у больных, которые приступили к терапии во второй год — 85 случаев. Всего за второй год число предотвращенных смертей составит $25 + 85 = 110$ случаев. Аналогичным образом проводится оценка и для последующих лет.

На последнем — пятом этапе, рассчитывается отношение количества предотвращенных смертей в результате применения рассматриваемого препарата к оценке числа случаев смертей, на которые необходимо снизить смертность от новообразований (в том числе злокачественных) для достижения целевого показателя (см. табл. 2). Полу-

ченное значение является потенциальным вкладом применения инновационного препарата в достижение целевого показателя Федерального проекта (в %).

Для проверки устойчивости результатов расчетов используется методика однофакторного анализа чувствительности общего числа потенциально предотвращаемых смертей при применении определенного препарата к изменению основных предпосылок моделирования: об эффективности инновационной терапии (точечная оценка общей выживаемости изменялась на ± 10 п.п.) и о размере целевой популяции пациентов ($\pm 15\%$ от базового уровня).

Результаты апробации

Дурвалумаб. Ежегодно до 2391 впервые выявленных взрослых больных могут быть пролечены с применением дурвалумаба по поводу нерезектабельного местнораспространенного НМРЛ, у которых не выявлено прогрессирования заболевания после химиолучевой терапии на основе препаратов платины (рис. 2).



Рис. 2. Оценка ежегодного числа пациентов, которые могли бы приступить к терапии дурвалумабом. Звездочки — экспертные оценки



Рис. 3. Оценка ежегодного количества пациентов, которые могли бы приступить к терапии осимертинибом. Звездочки — экспертные оценки (предполагалось, что остальные 40% пациентов, выявленных на III стадии, получают химиолучевую терапию)

Вклад применения дурвалумаба в достижение цели Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» по критерию смертности от новообразований (в том числе злокачественных) представлен в табл. 4. С учетом того, что для достижения цели в 2021 г. необходимо снизить смертность на 3740 случаев по сравнению с фактическим уровнем 2020 г., вклад дурвалумаба оценивается в 5,4%. В 2022 г. вклад дурвалумаба в достижение целевого показателя составляет 4,0% (264 случая из 6682 необходимых). В 2023 г. необходимо снизить смертность от новообразований (в том числе злокачественных) на 9724 случая по сравнению с фактическим уровнем 2020 г., следовательно, вклад дурвалумаба оценивается в 3,2% (312 случаев).

Таблица 4. Вклад дурвалумаба в достижение цели Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» по критерию смертности от новообразований (в том числе злокачественных)

Показатель	Годы		
	2021	2022	2023
Количество смертей, которые нужно предотвратить	3740	6682	9724
Возможное кол-во предотвращенных смертей	203	264	312
Процент достижения целевого показателя	5,4%	4,0%	3,2%

Осимертиниб. Ежегодно в 2021–2023 гг. для оценки количества пациентов учитывались как впервые выявленные пациенты на III–IV стадии опухолевого процесса, так и пациенты, у которых развивается рецидив из ранних стадий (рис. 3). В итоге ежегодно до 2334 взрослых больных могут быть пролечены с применением осимертиниба в первой линии терапии местно-

распространенного или метастатического НМРЛ в случае наличия в опухолевых клетках мутации в гене EGFR.

Вклад применения осимертиниба в достижение цели Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» по критерию смертности от новообразований (в т.ч. злокачественных) представлен в табл. 5. Вклад осимертиниба в достижение цели Федерального проекта в 2021 г. оценивается в 3,7% (140 случаев из 3740 необходимых), в 2022 г. — 5,2% (350 случаев из 6682 необходимых), а в 2023 г. — 2,4% (233 случая из 9724 необходимых).

Таблица 5. Вклад осимертиниба в достижение цели Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» по критерию смертности от новообразований (в том числе злокачественных)

Показатель	Годы		
	2021	2022	2023
Количество смертей, которые нужно предотвратить	3740	6682	9724
Возможное количество предотвращенных смертей	140	350	233
Процент достижения целевого показателя	3,7%	5,2%	2,4%

Олапариб. Ежегодно в 2021–2023 гг. до 2021 человек могут быть пролечены с применением олапариба в качестве поддерживающей монотерапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности с мутациями в генах BRCA у пациентов, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию первой линии (рис. 4).



Рис. 4. Оценка ежегодного числа пациентов, которые могли бы приступить к терапии олапарибом

Вклад применения олапариба в достижение цели Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» по критерию смертности от новообразований (в том числе злокачественных) представлен в табл. 6. Вклад олапариба в достижение цели ФП в 2021 г. оценивается в 2,3% (87 случаев из 3740 необходимых), в 2022 г. вклад олапариба в достижение целевого показателя оценивается в 3,9% (259 случаев из 6682 необходимых), а в 2023 г. — 3,4% (332 случая из 9724 необходимых).

Таблица 6. Вклад олапариба в достижение цели Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» по критерию смертности от новообразований (в том числе злокачественных)

Показатель	Годы		
	2021	2022	2023
Количество смертей, которые нужно предотвратить	3740	6682	9724
Возможное количество предотвращенных смертей	87	259	332
Процент достижения целевого показателя	2,3%	3,9%	3,4%

Сводные и региональные результаты. Сводные результаты моделирования приведены в табл. 7. Суммарный вклад применения рассмотренных инновационных препаратов в достижение цели ФП в 2021 г. оценивается в 11,5% (430 случаев из 3740 необходимого числа предотвращенных смертей), в 2022 г. — 13,1% (873 случая из 6682), а в 2023 г. — 9,0% (877 случаев из 9724).

В разрезе субъектов Российской Федерации результаты моделирования вклада применения рассмотренных инновационных лекарственных препаратов в достижение цели региональных проектов развития здравоохранения по снижению смертности от новообразований (в том числе злокачественных) за 2023 г. представлены на рис. 5. Результат моделирования зависит от соотношения смертности от новообразований (в том числе злокачественных) по итогам 2020 г. и регионального целевого значения к 2023 г. (так в некоторых субъектах РФ цель была достигнута уже по результатам 2020 г. — они отмечены на рисунке серым цветом), а также потенциального числа пациентов, которым могут быть показаны рассмотренные препараты.

Таблица 7. Сводные результаты оценки вклада инновационных лекарственных препаратов в достижение цели Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» по критерию смертности от новообразований (в том числе злокачественных)

Показатель	Годы			В сумме за период
	2021	2022	2023	
Количество смертей, которые нужно предотвратить (по сравнению с 2020 г.), чел.	3740	6682	9724	20146
Возможное кол-во предотвращенных смертей, чел.	430	873	877	2180
Дурвалумаб	203	264	312	779
Осимертиниб	140	350	233	723
Олапариб	87	259	332	679
Процент достижения целевого показателя	11,5%	13,1%	9,0%	10,8%

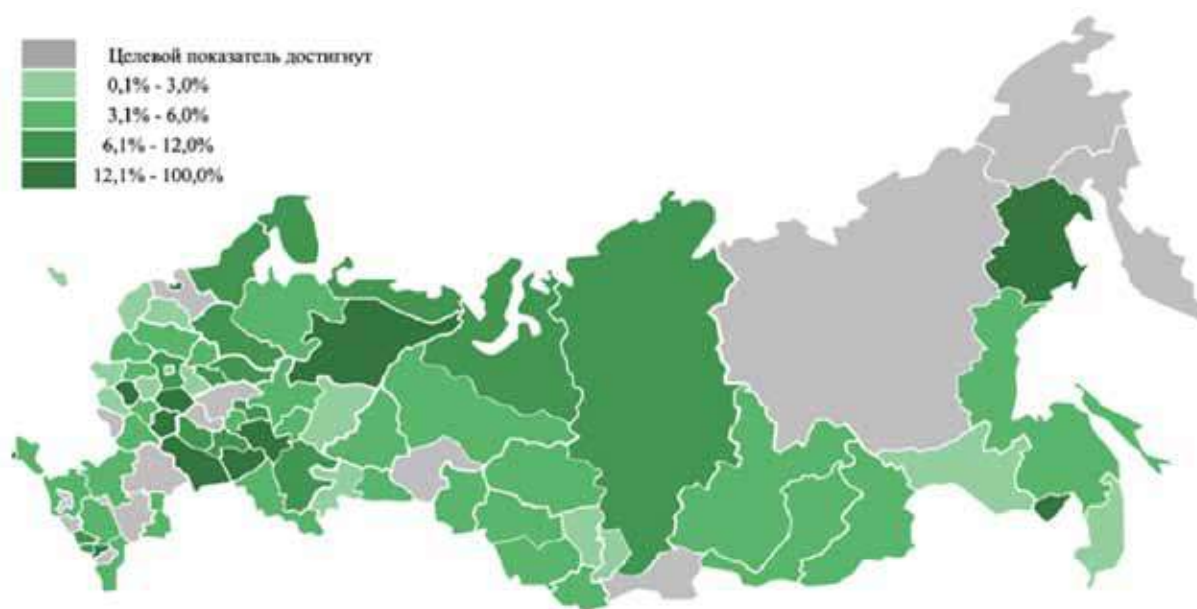


Рис. 5. Вклад применения рассмотренных инновационных лекарственных препаратов в достижение цели региональных проектов развития здравоохранения по снижению смертности от новообразований (в том числе злокачественных) в 2023 г.

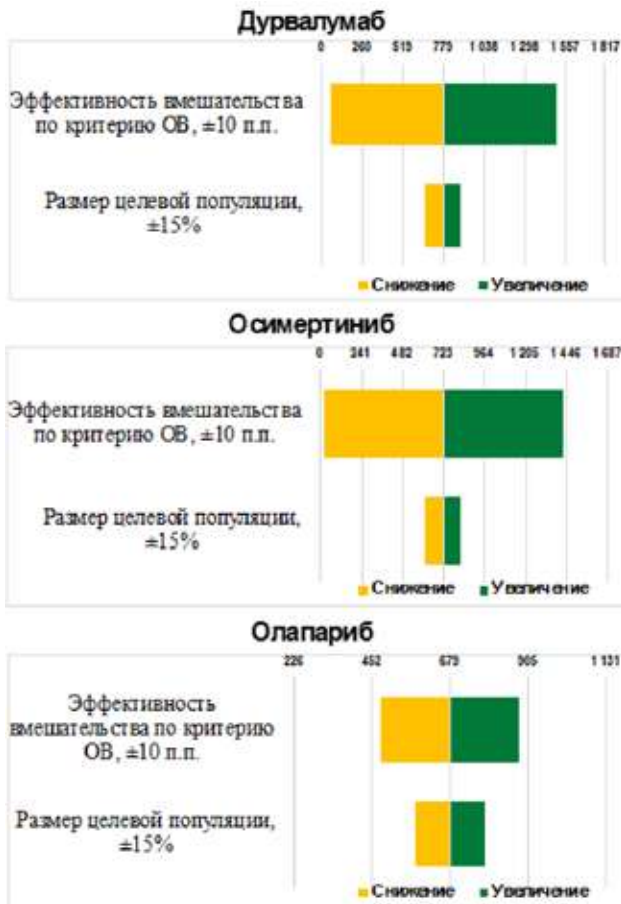


Рис. 6. Результаты анализа чувствительности совокупного количества потенциально предотвращаемых смертей за 2021–2023 гг.

Результаты анализа чувствительности количества потенциально предотвращаемых смертей за три года к изменению основных предпосылок моделирования приведены на рис. 6. Видно, что результаты демонстрируют высокую степень устойчивости, однако достаточно сильно зависят от оценок эффективности лекарственных препаратов.

Обсуждение

Разработанная нами методика позволяет количественно оценить вклад применения современных методов лечения в достижение целей Федерального проекта по борьбе с онкозаболеваниями. Это согласуется с принципами программно-целевого бюджетирования, которые применяются в бюджетном процессе РФ уже достаточно продолжительное время. Насколько нам известно, до настоящего времени отсутствовали опубликованные результаты исследований, которые демонстрировали количественную оценку реализации данного принципа в отношении Федерального онкопроекта.

В ходе проведения апробации разработанной методики мы показали, что применение со-

временных противоопухолевых лекарственных препаратов, включенных в современные отечественные клинические рекомендации, позволяет внести вклад в достижение целей Федерального проекта в размере до 10,8% от необходимого снижения смертности для достижения целей 2021–2023 гг. Вместе с тем, интерпретировать данные результаты необходимо с учетом ограничений предложенного нами подхода.

Во-первых, разработанная в ходе исследования методика предполагает соотнесение эффекта от применения таких препаратов с общей выживаемостью больных при применении альтернативных, менее дорогостоящих методов лечения, которые предполагаются стандартной практикой лечения у всех больных в рассматриваемых клинических ситуациях. Это, очевидно, требует дополнительных расходов, которые частично могут быть профинансированы за счет средств Федерального онкопроекта. Вместе с тем, на сегодняшний день средства Федерального проекта могут расходоваться только на оплату помощи в системе ОМС, которая не предполагает амбулаторного лекарственного обеспечения больных. Два из трех рассмотренных лекарственных препаратов применяются амбулаторно. Хотя они могут оплачиваться в условиях дневного стационара за счет средств ОМС, это сопровождается определенными логистическими сложностями в предоставлении такой терапии больным.

Во-вторых, размер таких дополнительных расходов в настоящей работе не оценивался. Хотя такая задача имеет счетное решение, основной целью нашего исследования являлась разработка методики оценки вклада применения современных методов лечения в достижение целевых показателей смертности от ЗНО. После дальнейшей апробации данной методики на примере всех современных противоопухолевых препаратов, имеющих доказанное преимущество в общей выживаемости по сравнению со стандартной терапией (или хотя бы всех таких препаратов, предназначенных для лечения ЗНО определенной локализации) будет иметь смысл рассчитать соответствующую потребность в финансировании. Это позволит не только оценить степень достаточности ресурсного обеспечения онкопроекта, но и выбрать наиболее затратно-эффективные препараты, использование которых позволит максимально приблизиться к поставленным целям при заданном финансировании.

В-третьих, следует учитывать, что на сегодняшний день часть пациентов уже получают лечение с использованием современных лекарственных препаратов, которые доступны в рамках системы ОМС и региональной и федеральных льгот, так как они включены в перечень ЖНВЛП. Следовательно, рассчитанный предло-

женным образом резерв по снижению смертности может оказаться несколько меньше реальных значений.

В-четвертых, разработанная нами методика основана на данных об общей выживаемости пациентов, полученных в ходе РКИ или моделирования на их основе. Вместе с тем, эффективность терапии в реальной российской практике может отличаться от результатов РКИ в связи с отличиями в методах ведения пациентов и их исходных характеристиках. Кроме того, поскольку данные по общей выживаемости пациентов, получающих олапариб, на момент подготовки исследования были предварительными, использованные для расчета оценки общей выживаемости были получены путем математического моделирования [10], достоверность которого ниже, чем результаты РКИ. Оценка влияния эффективности терапии на результат моделирования была получена в ходе анализа чувствительности, где было показано, что даже 10% отклонение в эффективности лекарственных препаратов от базовых значений по-прежнему приводит к достоверному и количественно измеримому снижению смертности от ЗНО.

Также следует отметить, что временной горизонт выполненного нами анализа составил 3 года (2021–2023 гг.), что представляет собой краткосрочную перспективу оценки, обусловленную продолжительностью Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями». Однако некоторые инновационные лекарственные препараты для лечения онкологических заболеваний характеризуются увеличением разницы абсолютных рисков смерти в исследуемых группах РКИ в периоде наблюдения более трех лет, что может привести к более значительному влиянию на снижение смертности от ЗНО в долгосрочном периоде.

Наконец, для назначения двух из трех рассмотренных лекарственных препаратов необходимо проведение молекулярно-генетических исследований на наличие определенных мутаций (EGFR и BRCA1/2). В реальной практике охват данными диагностическими тестами далек от 100%, особенно в части тестирования на мутацию BRCA1/2 (поскольку скрининговое обследование методом ПЦР только недавно стало доступно пациентам за счет средств ОМС, а выполнение тестирования методом высокопроизводительного секвенирования методом NGS доступно за счет средств ОМС только в нескольких субъектах РФ). Для третьего препарата необходимым условием назначения является проведение химиолучевого лечения. Распространение данных методов диагностики и терапии на сегодняшний день в России остается неполным, что не позволяет говорить о возможности

предоставления рассмотренных лекарственных препаратов всем больным с соответствующими показаниями. Это может привести к переоценке эффекта от применения новых препаратов на показатели смертности от ЗНО в России, однако величина данного эффекта была нами измерена в ходе проведения анализа чувствительности результатов.

Выводы

1. Для достижения целей, поставленных в рамках Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» и региональных программ развития здравоохранения, необходимо дальнейшее снижение смертности от новообразований (в том числе злокачественных).

2. Применение ряда инновационных препаратов для борьбы с онкологическими заболеваниями ведет к доказанному снижению смертности населения от ЗНО.

3. За период с 2021 по 2023 г. применение дурвалумаба может привести к снижению смертности от ЗНО на 779 случаев, осимертиниба — 723 случая, олапариба — 679 случаев (в сумме около 10,8% от необходимого снижения для достижения целей 2021–2024 гг.).

4. Необходимо расширение каналов доступа современных препаратов в широкую клиническую практику, в особенности в амбулаторном сегменте, который не может быть напрямую профинансирован за счет средств Федерального онкопроекта.

Вклад авторов:

Авторы внесли равнозначный вклад в работу над статьей.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование:

Статья подготовлена в рамках выполнения научно-исследовательской работы государственного задания РАНХиГС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Постановление Правительства Российской Федерации от 22 мая 2004 г. № 249 (ред. от 23.10.2004 г.) «О мерах по повышению результативности бюджетных расходов».
2. Федеральный закон «О внесении изменений в Бюджетный кодекс Российской Федерации и отдельные законодательные акты Российской Федерации в связи с совершенствованием бюджетного процесса» от 07.05.2013 № 104-ФЗ.
3. ПАСПОРТ федерального проекта Борьба с онкологическими заболеваниями. [Электронный ресурс].

- doi://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/046/709/original/FP_Bor'ba_s_onkologicheskimi_zabolevaniyami.pdf?1565344164
4. Постановление Правительства РФ от 31 марта 2021 г. № 512 «О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации «Развитие здравоохранения». [Электронный ресурс]. doi://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202104070027?index=6&rangeSize=1
 5. Постановление Правительства Республики Ингушетия от 29 октября 2014 г. № 208 «Об утверждении государственной программы Республики Ингушетия «Развитие здравоохранения». doi://docs.cntd.ru/document/432883999 (дата обращения 20.07.2021).
 6. Постановление Правительства Курганской области от 18 декабря 2020 г. № 418 «О государственной программе Курганской области «Развитие здравоохранения». doi://docs.cntd.ru/document/571079760 (дата обращения 19.07.2021).
 7. Смертность от новообразований, в том числе от злокачественных (на 100 тыс. населения). [Электронный ресурс]. doi://fedstat.ru/indicator/55383
 8. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. Филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 2021.
 9. Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in Stage III NSCLC: 4-year survival update from the Phase 3 PACIFIC trial. Presented at: 2020 ESMO Virtual Congress; September 19–21; LBA49.
 10. Авксентьев Н.А., Хохлова С.В., Фролов М.Ю. и др. Моделирование долгосрочной общей выживаемости при применении олапариба в качестве поддерживающей терапии у пациенток с раком яичников с мутациями BRCA после ответа на химиотерапию 1-й линии. // Опухоли женской репродуктивной системы. 2021; 17(3).
 11. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. Филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 2019.
 12. Breathnach OHerbst RS, Heymach JV, Lippman S et al. Molecular origins of cancer // N Engl J Med. 2008;359(13):1367–80.
 13. Kelly K, Chansky K, Gaspar LE et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023 // Journal of clinical oncology. 2008;26(15).
 14. Мариниченко Н.В., Лактионов К.К., Назаренко А.В. и др. Методы комбинированной химиолучевой терапии и их эффективность в лечении больных немелкоклеточным раком легкого неоперабельной III стадии: обзор литературы. Медицинский Совет. 2019(10):92–98.
 15. Douillard J-Y, Rosell R, De Lena M et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial // The lancet oncology. 2006;7(9):719–727.
 16. Rosell R, Moran T, Queralt C et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer // New England Journal of Medicine. 2009;361(10):958–967.
 17. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer // CA: a cancer journal for clinicians. 2011;61(3):183–203.
 18. MOCA. Epithelial ovarian tumors, primary peritoneal tumors & fallopian tube tumors. doi://mnovarian.org/epithelial-ovarian-cancer
 19. Du Bois A, Lück H-J, Meier W et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer // Journal of the National Cancer Institute. 2003;95(17):1320–1329.
 20. Tyulyandina A, Khokhlova S, Gorbunova V et al. Profile of BRCA1/BRCA2 mutations in Russian ovarian cancer population detected by NGS and MLPA analysis: Interim results of OVATAR study. 2018.

Поступила в редакцию 28.10.2021 г.

*N.A. Avxentyev^{1,2}, N.N. Sisigina^{1,2}, M.Yu. Frolov^{3,4},
A.S. Makarov⁵*

Analysis impact of using novel antineoplastic drugs on cancer mortality in Russia

¹ The Federal State Budgetary Institution Financial research institute of the Ministry of finance of the Russian Federation, Moscow

² Institute for Applied Economic Research of The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow

³ Volgograd state medical, Volgograd

⁴ Volgograd Medical Scientific Center, Volgograd

⁵ Interregional Association of Clinical Pharmacologists, Russia, Volgograd

The Federal project «Cancer Control» was launched in 2019. Its main objective is to reduce cancer mortality in Russia by 2024.

The aim of this work was to develop methodology for assessing impact of using novel antineoplastic drugs on cancer mortality in Russia and its testing on some novel drugs.

Materials and methods. For each drug we estimated the number of patients, who can start treatment annually. Then we estimated the number of deaths that could be avoided in 2021–2023 due to the overall survival differences between new drugs compared to the standard of care. This amount was divided by the number of deaths that should be avoided to achieve goals of the Federal project in 2021–2023 compared to 2020. We chose durvalumab, osimertinib and olaparib, which are used for lung and ovarian cancer treatment, to test this approach.

Results. Annually 6746 patients can start treatment with considered drugs: 2391 with durvalumab, 2334 with osimertinib, 2021 with olaparib. In 2021–2023 use of durvalumab reduces cancer mortality by 779 deaths, osimertinib — by 723 deaths, and 679 deaths for olaparib (totally 10.8% of reduction that should be achieved in 2021–2023).

Conclusion. Using of novel antineoplastic drugs leads to a quantifiable reduction in cancer mortality in Russia.

Key words: cancer mortality, lung cancer, ovarian cancer, durvalumab, osimertinib, olaparib

Р.Ш. Хасанов¹, М.Г. Тухбатуллин¹, Д.В. Пасынков^{1,2,3}

Эффективность применения системы компьютерного анализа маммограмм при скрининге рака молочной железы: одноцентровое, проспективное, рандомизированное клиническое исследование

¹ Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

² ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет» Министерства образования и науки России, г. Йошкар-Ола

³ ГБУ «Республиканский онкологический диспансер Республики Марий Эл» Минздрава Республики Марий Эл, г. Йошкар-Ола

Цель. Оценка влияния предварительной разметки маммограмм с помощью системы компьютерного анализа (CAD) собственной разработки MammCheck II на безрецидивную выживаемость (БВ) пациенток с раком молочной железы (РМЖ), выявленным в процессе комбинированного (маммографического+ультразвукового) скрининга.

Материалы и методы. 10 732 пациентки в возрасте 40–87 лет (средний возраст — 52,2±8,6 года), которым выполнялась маммография, были рандомизированы в группу стандартного скрининга — маммография+ультразвуковое исследование (УЗИ) при плотной паренхиме молочной железы (МЖ), либо в группу скрининга с учетом данных CAD собственной разработки MammCheck II (маммография+CAD+прицельное УЗИ подозрительных меток CAD, а также стандартное УЗИ МЖ при плотной паренхиме — группа CAD). Основной конечной точкой исследования являлась 3-годичная БВ.

Результаты. В общей сложности в группе стандартного скрининга было выявлено 230 случаев РМЖ (4,3%), в группе CAD — 248 случаев (4,6%; $p>0,05$), в том числе 49 (21,2%) и 88 (35,5%) случаев РМЖ 0–I стадии соответственно ($p<0,05$). Медиана размера первичной опухоли была достоверно ниже в группе CAD (18 мм) по сравнению с группой стандартного скрининга (25 мм; $p<0,05$). 3-годичная БВ была достоверно выше (87,9%) в группе CAD по сравнению с группой стандартного скрининга (81,2%; $p<0,05$).

Заключение. Проведение УЗИ МЖ с учетом разметки маммограмм с помощью CAD обеспечивает достоверное повышение 3-годичной БВ у пациенток с РМЖ, выявленным в результате комбинированного скрининга.

Ключевые слова: рак молочной железы, маммография, компьютерный анализ, ультразвуковое исследование, скрининг

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) представляет собой самую распространенную причину смерти от злокачественных новообразований у женской половины населения во всем мире. Кроме того, в течение последних двух десятилетий эпидемиологические данные свидетельствуют о повышении летальности, обусловленной данной патологией, во всех регионах мира, за исключением стран с высоким подушевым доходом. Для всего мира средняя летальность, обусловленная РМЖ, составила в 1990 г. 13,77 на 100 000 населения при скорости прироста показателя на 0,7 на 100 000 населения в год за период с 1990 по 2015 гг. [1]. В Российской Федерации в 2019 г. РМЖ был впервые выявлен в 66 990 случаях, на конец года по поводу данной патологии на учете находилось 718 803 женщин (489,5 на 100 000 населения) при индексе накопления 10,7. При этом только у 27,8% РМЖ был выявлен в I стадии заболевания, у 43,9% — во II стадии, а 5,5% первично выявленных пациентов погибли в течение 1 года после постановки диагноза [2].

На сегодняшний день убедительно доказано, что маммографический скрининг обеспечивает снижение обусловленной РМЖ летальности у женщин в возрасте 50–74 лет на 23–40%, являясь единственным методом диагностики и лечения, обеспечивающим достижение таких существенных показателей. Кроме того, немало важно, что проведение такого популяционного скрининга в странах с высокой заболеваемостью РМЖ является экономически эффективным. Однако у женщин более молодого возраста результаты менее оптимистичны, и четкого снижения летальности, обусловленной РМЖ, продемонстрировано не было, а доказательства пользы маммографического скрининга расцениваются лишь как ограниченные [3]. Обусловлено это отчасти частотой плотной паренхимы типов С-D согласно классификации Американской колле-

Материалы и методы

гии специалистов в области лучевой диагностики (ACR, 2013), что снижает чувствительность маммографии до ~50% (по сравнению с ~90% при паренхиме ACR A-B) [4].

Все это породило многочисленные попытки дополнить маммографию дополнительными исследованиями с целью повышения чувствительности скрининга. В частности, было показано, что чувствительность ультразвукового исследования (УЗИ) молочных желез (МЖ) при плотной паренхиме достигает 77,7% [4], однако доказательства пользы такой комбинированной стратегии в виде снижения смертности в результате РМЖ расцениваются как неадекватные. Аналогичные данные были получены при комбинировании маммографии с томосинтезом — новой технологией, обеспечивающей получение изображений отдельных срезов МЖ [3]. Отмечалось также пограничное повышение чувствительности цифровой маммографии по сравнению с пленочной при плотной паренхиме МЖ (83,6% против 68,1% соответственно; $p=0,051$) [5].

В последнее время повсеместный интерес привлекают технологии искусственного интеллекта, которые все увереннее внедряются и в медицинскую практику. В частности, ранее была продемонстрирована способность системы компьютерного анализа маммограмм (CAD) идентифицировать 88,8% РМЖ, в том числе от 47,8% невидимых на фоне плотной паренхимы до 86,7% видимых, но имеющих низкую интенсивность, малые размеры и/или нетипичные характеристики РМЖ, которые часто пропускаются при стандартном визуальном анализе маммограмм [6, 7]. В связи с этим целью нашего исследования являлась оценка влияния предварительной разметки маммограмм с помощью CAD на безрецидивную выживаемость пациенток с РМЖ, выявленным в процессе комбинированного (маммографического+ультразвукового) скрининга.

Материалом данного исследования послужили результаты 10 732 маммографий пациенток в возрасте 40–87 лет (средний возраст — $52,2 \pm 8,6$ года), направленных для выполнения данного исследования по результатам осмотра МЖ и зон их регионарного лимфооттока, при котором не было выявлено патологических изменений со стороны МЖ, или явившихся для выполнения скрининговой маммографии. Все они были рандомизированы (в соотношении 1:1) в группу стандартного скрининга (маммография+УЗИ при плотной паренхиме МЖ [ACR C-D]) либо в группу скрининга с учетом данных CAD (маммография+CAD+прицельное УЗИ подозрительных меток CAD, а также стандартное УЗИ МЖ при плотной паренхиме; группа CAD). Рандомизация была стратифицирована по типу плотности паренхимы и возрасту (± 5 лет), чтобы исключить влияние данных факторов на исходы. В результате в каждую группу было включено по 5366 пациенток (рис. 1).

Основной конечной точкой исследования являлась 3-годичная безрецидивная выживаемость (БВ). В качестве событий основной конечной точки учитывали рецидив РМЖ (местный или системный) любой локализации и летальный исход по любой причине; время до развития рецидива (в месяцах) учитывалось как период с момента завершения специального лечения (за исключением адьювантной эндокринной терапии) до констатации рецидива заболевания, верифицированного морфологически и/или по данным лучевых исследований (компьютерной и/или магнитно-резонансной томографии), или летального исхода.

Анализ маммограмм выполнялся с помощью CAD собственной разработки MammCheck II [8], которая позволяла без дополнительных настроек анализировать как цифровые (Siemens Mammomat 3000 Nova, Siemens Mammomat Fusion), так и оцифрованные аналоговые (Philips Mammodiagnost UC; с разрешением 300 точек на дюйм и глубиной цвета 8 бит с помощью сканера Epson Perfection V700 Photo) изображения. Поводом к разработке этой системы послужили представления о том, что человеческий глаз не различает весь диапазон значений серой шкалы, используемый для кодирования результатов маммографии, даже шириной 256 оттенков. В связи с этим представлялось вероятным, что анализ всей имеющейся на изображении информации позволит повысить чувствительность исследования и выявляемость РМЖ, особенно малых размеров и имеющих низкую интенсивность относительно фона. Данная система осуществляла маркировку областей на маммограммах, математические характеристики которых соответствовали объемному образованию, очерчивая их приблизительный контур (рис. 2).



Рис. 1. Схема дизайна исследования

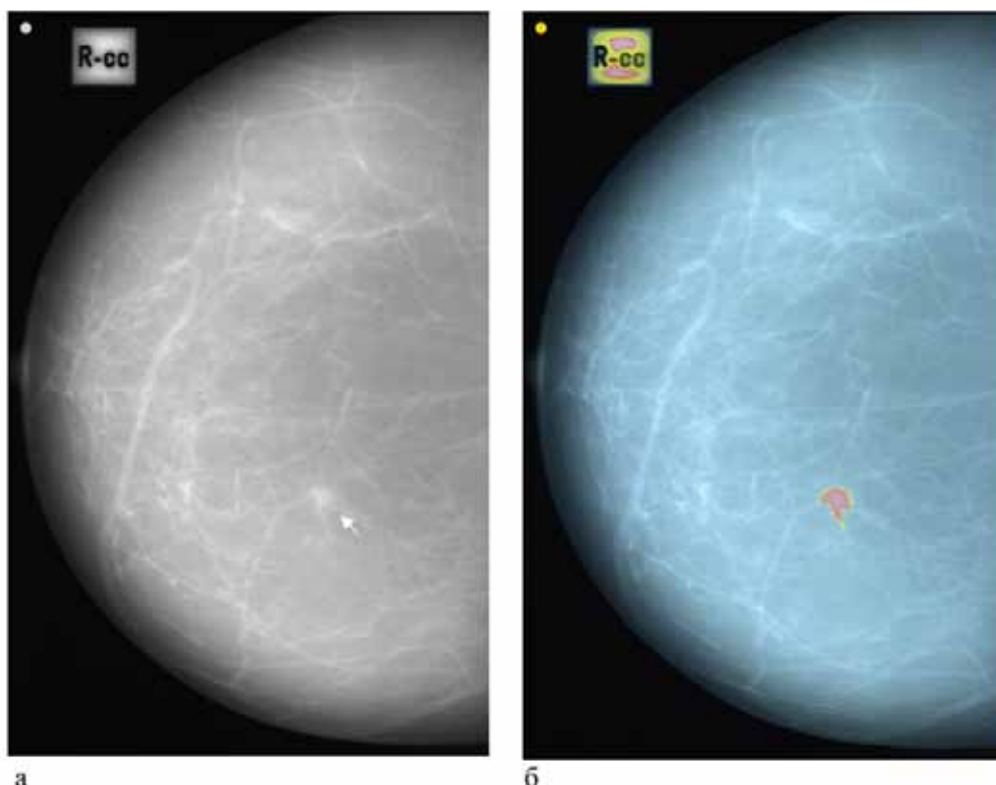


Рис. 2. Пример использования системы компьютерного изображения (CAD) с маммографическим изображением малого РМЖ (стрелка). а — исходная маммограмма; б — результат работы CAD

Ультразвуковое исследование выполнялось на системах Siemens-Acuson X-150 (Германия), Esaote MyLabC (Италия) и Mindray DC-8EX (КНР) с помощью линейных датчиков частотой 6–12 МГц при индивидуальных настройках изображения в зависимости от характеристик пациентки специалистами, имевшими опыт проведения УЗИ молочных желез в течение не менее 3 лет (при годовом количестве соответствующих исследований не менее 1000). Прицельное УЗИ промаркированных зон включало исследование квадранта зоны метки CAD (± 2 ч — в случаях, когда метка располагалась на границе квадрантов).

Статистическая обработка. Оценка нормальности распределения выборок осуществлялась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова путем сравнения со стандартным нормальным распределением. В качестве параметров описательной статистики для непрерывных нормально распределенных выборок рассчитывали среднее арифметическое и стандартное отклонение, для ненормально распределенных — медиану и размах вариации. Для категориальных переменных рассчитывали частоты в виде количества (процента) наблюдений. Сравнение нормально распределенных выборок проводили с использованием t-критерия Стьюдента, ненормально распределенных — с использованием критериев Уилкоксона и хи-квадрат (для сравнения долей). Кривые выживаемости строились по методу Каплана–Майера. Сравнение кривых выживаемости осуществляли с помощью критерия Гехана. Статистическую достоверность различия сравниваемых выборок констатировали при получении значений $p < 0,05$. Все статистические анализы выполняли в программном пакете SPSS 13.0.

Результаты

Обе группы были хорошо сбалансированы по демографическим и исходным характеристикам пациенток (табл. 1).

Таблица 1. Демографические и исходные характеристики пациенток

	Группа стандартного скрининга (n=5366)	Группа CAD (n=5366)
Тип плотности паренхимы*		
ACR A	34,85%	37,85%
ACR B	44,04%	45,88%
ACR C	20,18%	15,28%
ACR D	0,93%	0,99%
Возраст		
Медиана (годы)	51	52
Размах вариации	40-87	40-87
Распределение по возрасту (%)*		
40–45 лет	17,96%	17,03%
46–50 лет	20,87%	22,16%
51–55 лет	19,90%	19,81%
56–60 лет	22,12%	21,24%
≥61 года	19,01%	19,75%
Скрининговая маммография в анамнезе		
Ранее не выполнялась (%)	26,98%	27,49%
Период времени с момента предыдущей скрининговой маммографии, годы (медиана)	2	2

Примечание. Во всех случаях различия между группами не были достоверными ($p > 0,05$); звездочки — при округлении сумма может не соответствовать 100%.

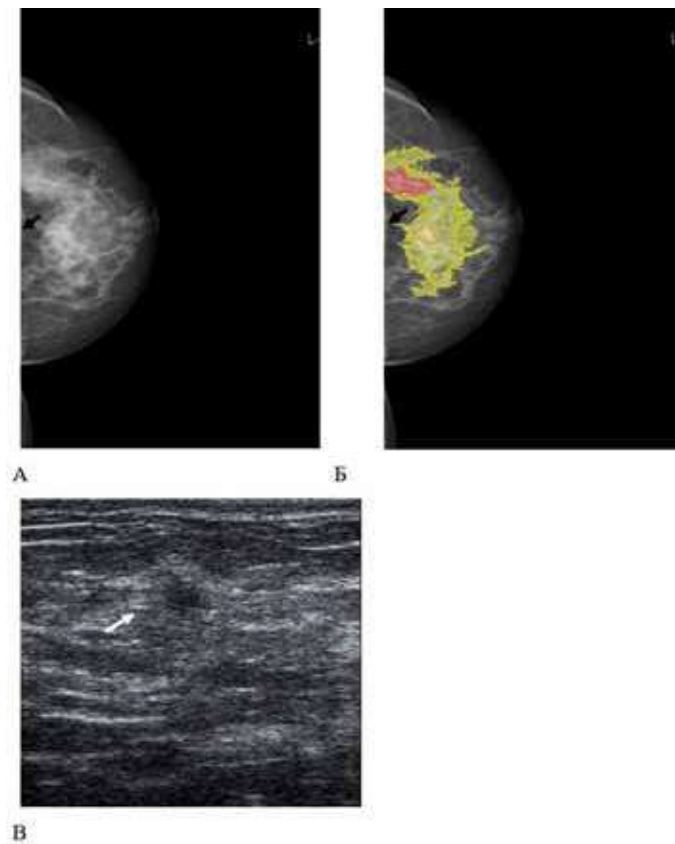


Рис. 3. Пример выявленного в процессе комбинированного скрининга малого РМЖ (стрелка), не определявшегося при маммографии на фоне плотной (ACR C) паренхимы. а — исходная маммограмма; б — результат работы CAD с маммограммой на рис. 3, а; в — эхограмма области метки на рис. 3, б, определяется гипоехогенное образование с нечетким контуром (гистологическое заключение — инвазивный протоковый рак T1N0M0)

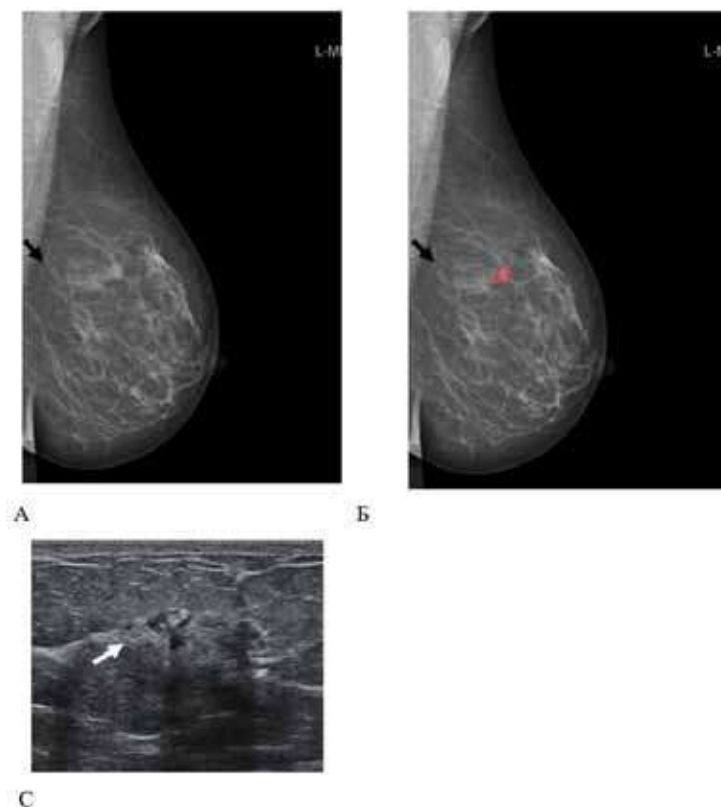


Рис. 4. Пример выявленного в процессе комбинированного скрининга малого РМЖ (стрелка) на фоне фиброзно-жировой (ACR B) паренхимы низкой плотности. а — исходная маммограмма; б — результат работы CAD с маммограммой на рис. 4, а; в — эхограмма области метки на рис. 4, б; определяется гипоехогенное образование с неровным контуром (гистологическое заключение — инвазивный протоковый рак T1N0M0)

В процессе наблюдения последующие маммографии (медиана — 1 в обеих группах) были выполнены 90,85% женщин группы стандартного скрининга и 88,17% женщин группы CAD ($p>0,05$). В общей сложности, в группе стандартного скрининга было выявлено 230 случаев РМЖ (4,29%), в группе CAD — 248 случаев (4,62%; $p>0,05$), в том числе 49 (21,20%) и 88 (35,48%) случаев РМЖ 0–I стадии соответственно ($p<0,05$) (табл. 2).

Таблица 2. Распределение выявленных случаев РМЖ по стадии заболевания

Стадия	Группа стандартного скрининга	Группа CAD	p (для различия между группами)
0–I	49 (21,20%)	88 (35,48%)	$p<0,05$
II	125 (54,38%)	119 (47,98%)	$P>0,05$
III	56 (24,35%)	41 (16,53%)	$p<0,05$
Итого	230	248	$P>0,05$

Медиана размера первичной опухоли была достоверно ниже в группе CAD (18 мм) по сравнению с группой стандартного скрининга (25 мм, $p<0,05$) при сравнимых значениях раз-

маха вариации (3–55 мм — в группе CAD и 4–53 мм — в группе стандартного скрининга) (рис. 3, 4).

После первичной диагностики пациентки включались в фазу наблюдения, в течение которой производился анализ 3-годовой БВ. Полученные значения 3-годовой БВ приведены в табл. 3.

Таблица 3. 3-годовая БВ у пациенток с РМЖ различной стадии

Стадия	Группа стандартного скрининга (число событий/3-годовая БВ)	Группа CAD (число событий/3-годовая БВ)	p (для различия между группами)
0–I	2/95,92%	2/97,73%	$p<0,05$
II	16/87,20%	12/89,92%	$p<0,05$
III	25/55,36%	16/60,98%	$p<0,05$
Итого	43/81,20%	30/87,90%	$p<0,05$

Аналогичные выводы были сделаны при анализе кривых БВ Каплана–Майера, когда разделение кривых для групп отмечалось с 12 мес и достигло достоверности к 36 мес (рис. 5).

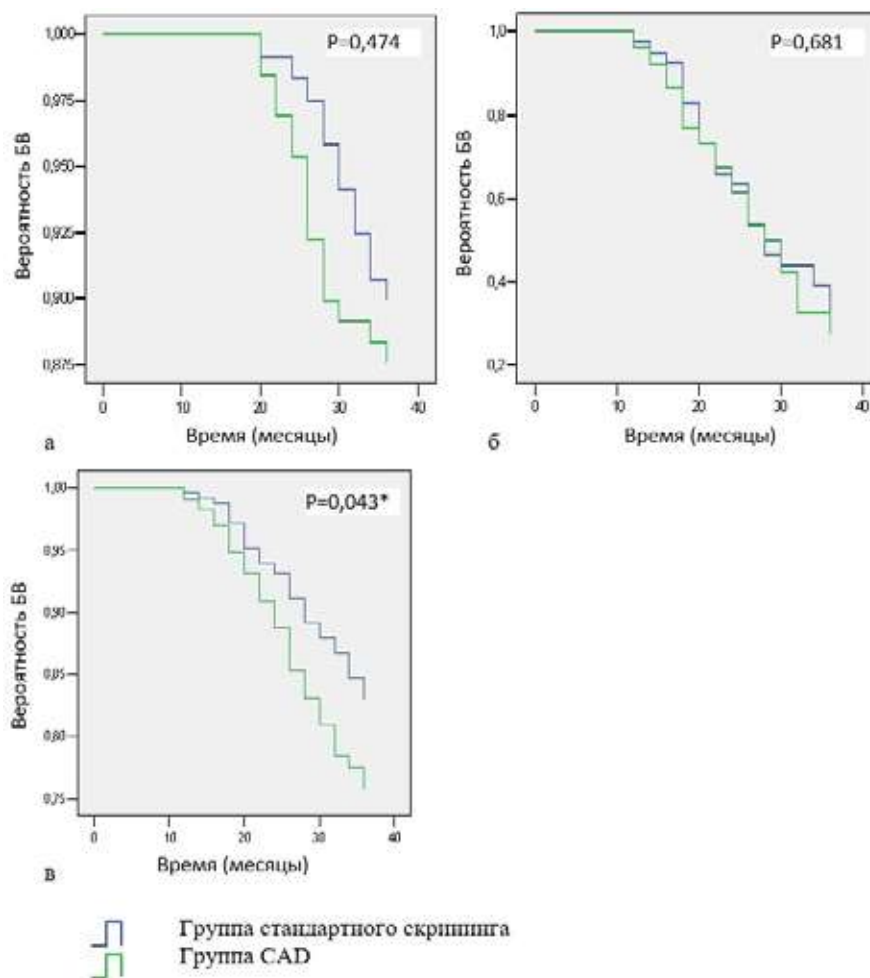


Рис. 5. Кривые Каплана–Майера для 3-летней БВ. а — РМЖ II стадии; б — РМЖ III стадии; в — вся выборка. Звездочка — достоверность различия кривых для различных групп. Кривые для пациенток с РМЖ 0–I стадии не представлены ввиду малого количества событий

Отсутствие достоверного различия 3-годичной БВ у пациенток с РМЖ отдельных стадий свидетельствует о том, что достоверное различие показателя в общей выборке обусловлено не случайным дисбалансом частоты опухолей с различной биологической агрессивностью в группах, а повышением доли ранних РМЖ с более благоприятным прогнозом в группе САД. При этом данные для пациенток с РМЖ 0-I стадии следует интерпретировать с осторожностью ввиду малого количества событий, соответствовавших БВ.

Обсуждение

По сравнению с женщинами в возрасте 40–49 лет, женщины младше 40 лет (относительный риск [ОР]: 1,40; 95% доверительный интервал [ДИ]: 1,04–1,88) и ≥80 лет (ОР: 1,80; 95% ДИ: 1,45–2,25) имеют достоверно более высокую 10-летнюю летальность. В анализе, стратифицированном по метастатическому поражению подмышечных лимфоузлов, у женщин младше 40 лет, не имевших таких метастазов, 5-летняя летальность была достоверно выше (ОР: 2,65; 95% ДИ: 1,23–5,70), нежели у пациенток более старшего возраста [9]. При этом маммографически плотная паренхима, характерная для молодых женщин, сама по себе является фактором риска РМЖ (ОР=4,6, 95% ДИ: 1,7–12,6 — в пременопаузе и 3,9, 95% ДИ: 2,6–5,8 — в постменопаузе) [10, 11], в связи с чем актуальны любые технологии, повышающие выявляемость РМЖ, особенно в молодом возрасте, на фоне плотной паренхимы МЖ.

Было проведено большое количество исследований добавления УЗИ к маммографии у пациенток с плотной паренхимой МЖ и было показано, что, несмотря на полученное значение инкремента повышения частоты выявления РМЖ в данной ситуации, составляющее 2,2–14,2 (медиана — 5,2) на 1000 [12], и простоту внедрения такого подхода в условиях популяционного скрининга при низком или среднем риске РМЖ [13], данное вмешательство не обеспечивает снижения смертности в результате РМЖ [3]. Объясняется это вероятно тем фактом, что УЗИ МЖ требует высокой концентрации внимания врача в течение достаточно длительного периода времени (около 10 минут на пациентку), что трудно обеспечить при массовых исследованиях. Кроме того, отдельные варианты строения паренхимы МЖ (железистая ткань у пациенток молодого возраста) ассоциируются с выражено неоднородной мелкопетлистой эхокартиной с наличием чередующихся зон высокой и низкой эхогенности, на фоне которых обнаружение гипозоногенных образований представляет значи-

тельные сложности. В результате образования малых размеров, соответствующие наиболее благоприятным вариантам РМЖ, часто пропускаются, что снижает эффективность скрининга. При этом наличие метки САД, позволяющей провести прицельное УЗИ соответствующей области, как представляется, служит значительным подспорьем в этой работе. Кроме того, поскольку САД представляет собой программный продукт, для его использования не требуется дополнительного дорогостоящего оборудования.

БВ, обычно определяемая как период времени до любого рецидива заболевания (местного или системного), является валидной суррогатной конечной точкой, сильно и достоверно коррелирующей с ОВ при РМЖ, позволяет при этом сократить длительность периода наблюдения [14]. Данная конечная точка, а также аналогичная конечная точка (выживаемость без прогрессирования заболевания) широко используются в клинических исследованиях при РМЖ, позволяя в относительно короткие сроки получить ценную информацию об эффективности оцениваемых вмешательств. Поэтому мы расценили использование данной конечной точки в этом исследовании как оправданное.

Данное исследование проводилось на базе республиканского онкологического диспансера, где концентрируются пациентки с подозрением на РМЖ, в связи с чем большинство пациенток направлялись на маммографию после осмотра маммологом, что привело к исключению из выборки значительной доли пальпируемых распространенных опухолей. В результате повышение доли опухолей I стадии с одновременным снижением доли опухолей III стадии в группе САД можно объяснить возможностью более уверенного обнаружения прогностически более благоприятных малых РМЖ с меньшим риском регионарного метастазирования в этой группе, а не меньшим абсолютным количеством в ней пациенток с опухолями большого размера. При этом выявление опухолей больших размеров, как правило, не является задачей маммографического скрининга. Это же обстоятельство обуславливает, вероятно, более высокую (47,33 на 1000 популяции) частоту РМЖ в когорте исследования по сравнению со среднероссийским показателем (4,715 на 1000 населения [2]).

Определенным ограничением данного исследования является тот факт, что оно являлось открытым, и врачи УЗИ знали о принадлежности отдельных пациенток к группам, что могло внести определенную систематическую погрешность. Частично это было скорректировано тем, что первичная интерпретация маммограмм рентгенологами в большинстве случаев осу-

ществлялась до получения результатов работы САД с последующим повторным анализом промаркированных зон (при их наличии). Однако проведение подобного слепого исследования не представлялось возможным по методическим соображениям.

Выводы

Проведение УЗИ МЖ с учетом разметки маммограмм с помощью САД обеспечивает достоверное повышение 3-годовой БВ у пациентов с выявленным в результате комбинированного скрининга РМЖ до 87,9% (по сравнению с 81,2% — при проведении УЗИ без предварительной разметки маммограмм и только при плотной паренхиме [ACR C-D] МЖ; $p < 0,05$).

Вклад авторов:

Хасанов Р.Ш. — внес существенный вклад в работу, окончательно утвердил ее для публикации;

Тухбатуллин М.Г. — внес существенный вклад в доработку рукописи, окончательно утвердил ее для публикации;

Пасынков Д.В. — внес существенный вклад в работу, окончательно утвердил ее для публикации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Azamjah N, Soltan-Zadeh Y, Zayeri F. Global Trend of Breast Cancer Mortality Rate: A 25-Year Study // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2019;1(20(7)):2015–2020. doi:10.31557/APJCP.2019.20.7.2015
2. 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 [Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. The oncology care for Russian population in 2019: state of the art. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertzena, 2020 (In Russ.)].
3. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D et al. Breast-Cancer Screening — Viewpoint of the IARC Working Group // The New England J. Med. 2015;372(24(11)):2353–2358.
4. Mousa AL, Ryan EA, Mello-Thoms C, Brennan PC. What effect does mammographic breast density have on lesion detection in digital mammography? // Clinical Radiology. 2014;69:333–341.
5. Kerlikowske K, Hubbard RA, Miglioretti DL. Comparative effectiveness of digital versus film-screen mammography in community practice in the United States: a cohort study // Ann. Intern. Med. 2011;155(8):493–502. doi:10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00005
6. Пасынков Д.В., Егошин И.А., Колчев А.А. и др. Сравнительный анализ диагностической ценности систем компьютерного анализа маммограмм I и II поколений // Медицинская визуализация. 2017;21(1): 90–102. doi:10.24835/1607-0763-2017-1-90-102 [Pasyнков DV, Egoshin IA, Kolchev AA et al. Diagnostic Value of 1st and 2nd Generation Computer Aided Detection Systems for Mammography: a Comparative Assessment // Medical visualization. 2017;21(1):90–102 (In Russ.)]. doi:10.24835/1607-0763-2017-1-90-102
7. Пасынков Д.В., Егошин И.А., Колчев А.А. и др. Эффективность системы компьютерного анализа маммограмм в диагностике вариантов рака молочной железы, трудно выявляемых при скрининговой маммографии // REJR. 2019;9(2):107–118. doi:10.21569/2222-7415-2019-9-2-107-118 [Pasyнков DV, Egoshin IA, Kolchev AA et al. The value of computer aided detection system in breast cancer difficult to detect at screening mammography // REJR. 2019;9(2):107–118 (In Russ.)]. doi:10.21569/2222-7415-2019-9-2-107-118
8. Egoshin I, Pasyнков D, Kolchev A et al. A segmentation approach for mammographic images and its clinical value (2018) // 2017 IEEE International Conference on Microwaves, Antennas, Communications and Electronic Systems, COMCAS. 2017, 2018:1–6. doi: 10.1109/COMCAS.2017.8244764
9. Brandt J, Garne JP, Tengrup I et al. Age at diagnosis in relation to survival following breast cancer: a cohort study // World J. Surg. Onc. 2015;13:33. doi.org/10.1186/s12957-014-0429-x
10. Vacek PM, Geller BM. A prospective study of breast cancer risk using routine mammographic breast density measurements // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2004;13(5):715–722.
11. Лабазанова П.Г., Рожкова Н.И., Бурдина И.И. и др. Маммографическая плотность и риск развития рака молочной железы. Взгляд на историю изучения вопроса // REJR. 2020;10(2):205–222. doi:10.21569/2222-7415-2020-10-2-205-222 [Labazanova PG, Rozhkova NI, Burdina II et al. Mammographic density and risk of breast cancer. A look at the history of studying the issue // REJR. 2020;10(2):205–222. doi:10.21569/2222-7415-2020-10-2-205-222 (In Russ.)]. doi:10.21569/2222-7415-2020-10-2-205-222
12. Kim S-Y, Kim MJ, Moon HJ et al. Application of the downgrade criteria to supplemental screening ultrasound for women with negative mammography but dense breasts // Medicine. 2016;95(44):e5279. doi:10.1097/MD.0000000000005279
13. Freer PE. Mammographic Breast Density: Impact on Breast Cancer Risk and Implications for Screening // Radiographics. 2015;35(2):302–315. doi: 10.1148/rg.352140106
14. Saad ED, Squifflet P, Burzykowski T et al. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in patients with HER2-positive, early breast cancer in trials of adjuvant trastuzumab for up to 1 year: a systematic review and meta-analysis // Lancet Oncol. 2019;20(3):361–370. doi:10.1016/S1470-2045(18)30750-2

Поступила в редакцию 17.06.2021 г.

R.Sh. Khasanov¹, M.G. Tukhbatullin¹, D.V. Pasyukov^{1,2,3}

The value of computer aided detection system for mammography in the breast cancer screening: single-center, prospective, randomized clinical trial

¹ Kazan state medical academy — branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kazan

² Mari State University, Ministry of Education and Science of Russian Federation, Yoshkar-Ola

³ Oncology Dispensary of Mari El Republic, Ministry of Health of Mari El Republic, Yoshkar-Ola

Purpose. To assess the influence of mammography mapping with the help of computer-aided detection system (CAD) MammCheck II of our own design on the relapse-free survival (RFS) in breast cancer (BC) patients detected during the combined (mammographic and ultrasound [US]) screening.

Materials and methods. 10 732 women aged 40–87 years old (mean age: 52.20±8.63) who performed mammography were randomized to the standard screening group (mammography+US of the dense breasts) or to the group of CAD-assisted screening (mammography+CAD+targeted US of suspicious CAD markings, as well as the standard US of the dense breasts; CAD group). The primary endpoint was the 3-years RFS.

Results. Totally, in the standard screening group we identified 230 BCs (4.29%), in the CAD group — 248 BCs (4.62%; $p>0.05$), including 49 (21.20%) и 88 (35.48%) 0–I stage BCs, respectively ($p<0.05$). Median of the primary tumor size was significantly lower in the CAD group (18 mm) compared to the standard screening group (25 mm; $p<0.05$). 3-years RFS was significantly higher (87.90%) in the CAD group compared to the standard screening group (81.20%; $p<0.05$).

Conclusion. Breast US after the previous mammography CAD mapping significantly increases the 3-years RFS of women with combined screening-detected BC.

Key words: breast cancer, mammography, computer analysis, ultrasound; screening

Г.А. Паньшин Г.А., П.В. Полушкин, А.Ю. Смыслов, Т.Р. Измайлов

Физико-дозиметрические аспекты радиотерапевтического лечения больных раком молочной железы с установленным тканевым расширителем

ФБГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва

В Российской Федерации по данным на 2019 г. рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующую позицию среди злокачественных новообразований у женского населения.

В настоящее время наблюдается увеличение количества больных раком молочной железы молодого возраста. В связи с этим повышаются требования к качеству жизни пациентов, в частности, эстетическим результатам проведенного специального лечения, что способствует внедрению методов реконструктивной хирургии в онкомамологию.

Двухэтапная установка силиконового импланта молочной железы представляет собой наиболее распространенный метод реконструкции молочной железы в онкомамологической практике, при котором на первом этапе после мастэктомии пациенткам устанавливается тканевый расширитель, на втором этапе выполняется его замена на постоянный имплант.

Вместе с тем, до настоящего времени актуальным остается вопрос проведения радиотерапии у пациенток, прошедших хирургический этап лечения РМЖ с реконструктивно-пластической операцией. Как известно, радиотерапия играет важную роль в комбинированном и комплексном лечении РМЖ, повышая, в целом, локорегионарный контроль у прооперированных пациенток. С другой стороны, она может способствовать повышению риска возникновения поздних осложнений реконструкции молочной железы, таких как развитие капсулярных контрактур и протрузий.

Следует также подчеркнуть, что в настоящее время остается недостаточно изученным воздействие именно, наиболее перспективных в клиническом применении гипофракционных режимов радиотерапии, в первую очередь, на эндопротезы у пациенток в процессе двухэтапной реконструкции.

В данной статье представлен краткий анализ физико-дозиметрического планирования радиотерапии у больных РМЖ после установки тканевого расширителя (ТР), проходивших

лечение на базе Российского научного центра рентгенорадиологии (РНЦРР) МЗ РФ.

Ключевые слова: онкомамология, реконструктивные операции, тканевые экспандеры, радиотерапия, органы риска

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1 место в структуре онкологической заболеваемости и смертности у женского населения в РФ. Последнее время, по данным современной отечественной медицинской статистики, отмечается тенденция к росту заболеваемости РМЖ у больных различных возрастных групп, в частности у пациенток молодого возраста [1].

При этом, особенно следует подчеркнуть, что, благодаря совершенствованию профилактических методов скрининга РМЖ и росту онкологической настороженности, увеличилось количество больных с данной онкологической патологией, выявляемой на ранних стадиях заболевания.

Несомненным является и тот факт, что, несмотря на увеличение частоты органосохраняющих операций, радикальная мастэктомия до настоящего времени остается основным хирургическим методом лечения РМЖ, позволяющим повысить локорегионарный контроль и максимально-возможно способствовать предотвращению, в последующем, дальнейшего прогрессирования опухолевого процесса. Вместе с тем, радикальная мастэктомия, в ряде случаев, приводит к развитию и достаточно выраженного косметического дефекта, наличие которого существенным образом может повлиять на психоэмоциональное состояние пациенток [2].

В целом, на сегодняшний день выявляется явная тенденция к широкому внедрению методов реконструкции молочной железы в онкомамологическую практику РФ, при которой именно двухэтапная установка тканевого импланта (ТИ) является одним из самых распространенных методических приемов при современном радикальном лечении РМЖ, широко применяемым отечественными клиницистами. При этом, на первом

этапе, после мастэктомии проводится установка тканевого расширителя, а на втором — его замена на постоянный имплант [3]. Следует подчеркнуть, что, на сегодняшний день одной из наиболее актуальных проблем в онкомамологии является оптимальное проведение, при показаниях, адьювантной радиотерапии у пациенток после реконструкции молочной железы.

Общеизвестно, что проведение радиотерапии после хирургического лечения у больных РМЖ позволяет увеличить локорегионарный контроль и, соответственно, общую выживаемость больных [4]. В то же время, близость критических органов, особенно при левосторонней локализации опухолевого процесса, таких как сердце, коронарные сосуды и легкие, способствует тому, что определение оптимального объема облучения в данной клинической ситуации обуславливает достаточную сложность планирования этапа радиотерапевтического лечения [5, 6].

При этом, именно явления радиационно-индуцированной кардиотоксичности, могут послужить основой для возникновения, в первую очередь в отсроченном периоде, ишемической болезни сердца, поэтому весьма важно оценивать качество планов радиотерапевтического лечения уже на этапе предлучевой подготовки [7].

Особый интерес в процессе радиотерапии представляет установленный тканевой эндпротез (тканевой расширитель, имплант), так как его наличие ассоциировано с повышенным риском развития поздних осложнений проведенной реконструкции молочной железы, таких как развитие инфекции вокруг импланта, а также капсульных контрактур и протрузий [8–10].

Также, несомненным является и то, что эндпротез может выступить в качестве фактора, модифицирующего физико-дозиметрические параметры радиотерапии [11, 12].

Ещё одним актуальным вопросом является применение современных гипофракционных режимов облучения пациенток в связи с реальной возможностью риска развития при этом выраженных ранних лучевых реакций, в первую очередь, со стороны органов риска, в особенности, у пациенток с левосторонней локализацией опухолевого процесса, главным образом, из-за близкого расположения сердца к передней грудной стенке.

При этом, справедливости ради, следует подчеркнуть, что ряд авторов показали равную эффективность гипофракционной радиотерапии в сравнении с стандартным режимом фракционирования у больных ранним РМЖ после органосохраняющих операций, при которых выраженность лучевых реакций оказалась практически идентичной [12, 13].

Следует также отметить и то, что гипофракционный режим облучения, по сравнению со стандартным, может уменьшить как общие финансовые затраты на лечение, так и сроки проведения самого курса радиотерапии, который, кроме этого, в меньшей степени нарушает привычный образ жизни пациентов.

В целом, основной задачей проведенного исследования явился анализ физико-дозиметрических параметров при планировании радиотерапии у пациенток с РМЖ после радикальной мастэктомии с установленным тканевым расширителем при применении различных режимов фракционирования дозы облучения.

Материалы и методы

Отбор пациентов. В период с 2012 по 2021 гг. в РНЦРР МЗ РФ 219 больным с злокачественным поражением молочной железы проводился также и радиотерапевтический этап комплексного лечения. При этом, части больных, на хирургическом этапе специального лечения, выполнена радикальная мастэктомия [n=157 (71,6%)] с последующей адьювантной радиотерапией, а у остальных пациенток проведена реконструктивно-пластическая операция с одновременной установкой тканевого экспандера [n=62 (28,4%)] также с последующей адьювантной радиотерапией. У этих больных, в дальнейшем, на втором этапе реконструкции, реализовывалась замена тканевого экспандера с оболочкой из силиконового эластомера, наполненного физиологическим раствором, на постоянный имплант. При этом, экспандеры были оснащены инъекционным портом, позволяющим хирургам, при показаниях, вводить дополнительный объем физиологического раствора для постепенного растяжения ткани молочной железы в течение нескольких месяцев.

В исследовании принимали участие пациентки с различными локализациями рака в молочной железе. Всего проанализировано 96 [n=219 (43,8%)] больных с правосторонней локализацией и 123 — с левосторонней [n=219 (56,2%)]. Для достижения сопоставимости групп больных из исследования исключались больные, которым проводилось, при клинической необходимости, облучение парастеральной группы лимфоузлов, поэтому дополнительным критерием отбора являлось именно инициальное поражение наружных квадрантов молочной железы. Также критерием отбора являлась стадия заболевания. В исследование включены больные с ПА — ПС стадиями рака молочной железы. У 40 [n=219 (18,3%)] больных диагностирована ПА стадия заболевания, у 80 [n=219 (36,6%)] — ПВ стадия, у 47 [n=219 (21,4%)] — ПIIA стадия, у 12 [n=219 (5,4%)] — ПIIIВ стадия и у 40 пациенток [n=219 (18,3%)] — ПС стадия опухолевого процесса.

Радиотерапия. На предлучевом этапе всем больным в равном объеме проводилась КТ-топометрия в положении лежа на спине с использованием маммабордов. У пациенток после радикальной мастэктомии с целью модификации распределения доз использовались тканеэквивалентные болусы толщиной 1 см. Кроме того, у пациенток с левосторонней локализацией опухоли в процессе топометрии с последующей реализацией курса радиотерапии применялась методика контроля дыхания с его задержкой на высоте вдоха. Перед проведением этапа адьювантной радиотерапии всем пациенткам с установленным тканевым расширителем в коллегиальном плане, совместно с хирургом оценивалось состояние кожи в проекции установленного

эндопротеза. При выявлении изменений цвета кожи или ее участков с потенциальным нарушением трофики из-за чрезмерного натяжения, у 5 пациенток (8% n=62) после этого выполнялась МСКТ-топометрия, проводилось уменьшение объема тканевого расширителя в среднем, на 80 мл. Далее, используя систему планирования радиотерапевтического лечения Eclipse, проводилось оконтуривание объемов облучения и дозимитирующих структур в соответствии со стандартными рекомендациями по оконтуриванию объемов радиотерапии RTOG, DBCG [15,16].

В последующем, всем больным проведен курс адьювантной 3D-конформной дистанционной радиотерапии с применением тормозного рентгеновского излучения 6 МэВ с использованием тангенциальных полей на область грудной стенки с захватом регионарных лимфоузлов [подмышечные (I–III группы), надключичные и подключичные].

В проведенном исследовании при реализации этапа радиотерапевтического лечения применялись как классический, так и гипофракционный режимы фракционирования дозы. При этом, у пациенток с левосторонней локализацией опухоли применялись разовые очаговые дозы (РОД) порядка 2–2,25 Гр, в то время как при правосторонней локализации РОД составляли от 2 до 2,5 Гр. При этом, суммарная очаговая доза при РОД 2 Гр (25 фракций) равнялась 50 Гр, при РОД 2,25 (21 фракция) — 47,25 Гр и при РОД 2,5 (18 фракций) — 45 Гр.

Дозиметрические параметры

Индекс конформности. Как известно, на уровень конформности проводимой радиотерапии может повлиять как недооблучение планируемого объема мишени (PTV) предписанной дозой, так и облучение объема, располагающегося за его пределами. При этом, для оценки конформности облучения в данной работе использовались параметры, полученные на основе оценки индекса конформности (CI), определяемого по формуле $CI = \frac{TV}{V_{PTV}}$, где TV (Treated Volume) — терапевтический объем, покрытый N (%) изодозой, а V_{PTV} — планируемый объем мишени.

Следует подчеркнуть, что оценка планов радиотерапии на предлучевом этапе проводилась с учетом параметров, регламентированных 50/62 докладами Международной комиссии по радиационным единицам (МКРЕ), касающихся индексов гомогенности и конформности в пределах допусков международных стандартов (табл. 1).

Для оценки объема облучения, распространяющегося за пределы PTV, применялся дополнительный параметр «CI outer», являющийся частью CI, а для оценки полноты облучения объема PTV применялся параметр «CI inner», являющийся ещё одним параметром для оценки соотношения объема облучения за пределами PTV к объему облучения в его пределах (табл. 2).

В целом, анализ индекса конформности проводился по 95% изодозе.

Следует также отметить и тот факт, что, ограничения по дозам для органов риска учитывались согласно данным, регламентированным QUANTEC (количественный анализ нормальных тканевых эффектов в клинике) [17] (табл. 3).

Методы статистической обработки. На первом этапе анализа полученных данных проводилась проверка адекватности распределения выборки путем применения критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка, обладающих повышенной чувствительностью к малым выборкам. В качестве параметрических тестов для сравнения средних значений дозиметрических параметров применялись Т-критерии и однофакторный дисперсионный анализ, а для оценки их взаимосвязи использовались корреляции Пирсона. Для параметров, неподчиняющихся законам нормального распределения, при сравнении средних величин дозиметрических параметров применялись непараметрические тесты Уилкоксона, Манна–Уитни (непараметрический аналог Т-критерия) и Краскала–Уоллеса, а для оценки взаимосвязей — корреляционный анализ Спирмена. Кроме того, при анализе выборок, обладающих качественными характеристиками, использовался критерий χ^2 Пирсона. В целом, все статистические расчеты проводились в программе IBM SPSS Statistics 23.

Таблица 1. Параметры планов радиотерапии, регламентированные 50/62 докладами МКРЕ

Параметры	Описание
Индекс конформности CI (conformity Index)	Отношение объема ткани, покрытого предписанной дозой к объему мишени облучения. $CI = \frac{TV}{V_{PTV}}$, где TV (Treated Volume) — терапевтический объем, покрытый N (%) изодозой, а V_{PTV} — планируемый объем мишени
Индекс гомогенности HI (homogeneity index)	Характеристика однородности распределения поглощенной дозы внутри объема мишени. Индекс определяется по формуле $HI = \frac{D_{2\%} - D_{98\%}}{D_{50\%}}$, где $D_{2\%}$, $D_{98\%}$ и $D_{50\%}$ — объемы данных изодоз.

Таблица 2. Дополнительные дозиметрические параметры

Параметры	Описание
CI outer	Составная часть индекса конформности распространяющаяся за пределы PTV
CI inner	Составная часть индекса конформности располагающаяся в пределах PTV
Outer/inner	Отношение CI outer к CI inner

Таблица 3. Ограничения на органы риска, регламентированные в QUANTEC

Параметры	Описание
Heart V30<46%	Доза на 46% объема перикарда не превышает 30 Гр
Heart mean<26 Gy	Средняя доза на 100% объема перикарда не превышает 26 Гр
Lung (R/L)	Средняя доза на одно легкое. 7 Гр — 5% риск возникновения пневмонита; 13 Гр — 10% риск возникновения пневмонита; 20 Гр — 20% риск возникновения пневмонита
Whole Lungs V20 <=30%	Доза на 30% от суммарного объема легких равна или не превышает 20 Гр

Результаты

Сравнительный количественный анализ средних значений дозиметрических параметров выявил, что внешняя часть индекса конформности (CI outer) была достоверно меньше у пациенток с установленным тканевым экспандером, в то время как значимые различия во внутренней части индекса конформности были отмечены только у пациенток с правосторонней локализацией с установленным тканевым экспандером, что указывает на меньшую лучевую нагрузку вне объема PTV, то есть на органы риска. При анализе полученных дозиметрических параметров (табл. 4), касающихся, в частности, средних значений объемов облучения (TV — treated volume) выявлены значимо большие объемы облучения у пациенток с установленным тканевым экспандером при левосторонней локализации опухолевого процесса, по сравнению с пациентками без экспандера, которые составили, соответственно, 1892,2 см³ и 1635,9 см³ (p=0,037). Для пациенток с правосторонней локализацией различия в объеме облучения оказались незначимыми (p=0,737).

Касаясь, в целом, объемов PTV было показано, что достоверно различались объемы PTV с более высокими значениями у пациенток с установленным тканевым экспандером и без такового, как при правосторонней локализации опухолевого процесса [1390 см³ и 1102,3 см³ соответственно, (p=0,001)], так, и в еще большей степени, при левосторонней — [1592 см³ и 1104,2 см³ соответственно, (p=0,0001)].

В отношении индекса гомогенности (HI) было выявлено, что у пациенток с левосторонней локализацией опухолевого процесса и установленным тканевым экспандером величина HI оказалась значимо выше, по сравнению с пациентками без его установки (p=0,041). При этом, данная тенденция не прослеживается при правосторонней локализации опухолевого процесса (p=0,67).

Касаясь результатов анализа данных лучевой нагрузки на органы риска (табл. 5) было выявлено, что нагрузка на сердце и легкие у пациенток с установленным тканевым экспандером оказалась ниже, чем у пациенток без эндопротеза. При этом, дозовая нагрузка на сердце оценивалась по объемному параметру (Heart V30 <46%), демонстрирующему процентную долю от объема органа, на который подведена доза, равная 30 Гр. Как следует из табл. 5, средние очаговые дозы на сердце (Heart mean) у пациенток с РМЖ с левосторонней локализацией и с установленным тканевым экспандером составили 5,5 Гр, а у пациенток без такового — 8,8 Гр (p=0,001). В то же время, для правосторонней локализации соответствующие различия оказались недостоверными (p=0,269).

Касаясь доз, получаемых легкими при проведении радиотерапевтического этапа специального лечения при наличии или отсутствии тканевого экспандера, отмечается тот факт, что при его наличии у пациенток как с левосторонней, так и с правосторонней локализацией РМЖ значимо снижается доза на соответствующее легкое [при левосторонней локализации соответственно — с 17,1 Гр до 11,9 Гр (p<0,0001), а при правосторонней — с 19,5 Гр до 9,7 Гр (p=0,001)].

Таблица 4. Результаты анализа дозиметрических параметров

Параметры	Установлен ТЭ		Не установлен ТЭ		P (R)	P (L)
	Локализация					
	Правая	Левая	Правая	Левая		
CI inner	0,84	0,83	0,82	0,829	p=0,002	p=0,869
CI outer	0,37	0,303	0,61	0,504	p<0,0001	p<0,0001
outer/inner	0,44	0,36	0,75	0,62	p<0,0001	p<0,0001
TV	1701,1	1892,2	1606,6	1635,9	p=0,737	p=0,037
PTV volume	1390	1592,4	1102,3	1104,2	p=0,001	p<0,0001
HI	0,253	0,27	0,26	0,23	p=0,67	p=0,041

Таблица 5. Результаты анализа дозовой нагрузки на органы риска

Параметры	Установлен ТЭ		Не установлен ТЭ		P (R)	P (L)
	Локализация					
	Правая	Левая	Правая	Левая		
Heart mean<26 Gy (Гр)	2,4	5,5	1,75	8,8	p=0,269	p=0,001
Heart V30<46% (%)	0,44	2,5	0,0001	10,1	p=0,009	p<0,0001
Lung R (Гр)	9,7	0,75	19,5	0,95	p=0,001	p=0,083
Lung L (Гр)	0,8	11,9	0,65	17,1	p=0,292	p<0,0001

Заключение

Радиотерапия представляет собой метод лечения, позволяющий увеличить локорегионарный контроль, тем самым увеличивая продолжительность жизни у больных РМЖ, и должен применяться в рамках мультидисциплинарного подхода к лечению данной онкологической патологии.

На сегодняшний день рост актуальности проведения реконструктивно-пластических операций в онкомаммологической практике в процессе комплексного лечения РМЖ предопределяет необходимость дальнейшего определения оптимальных сроков их реализации, и, при показаниях — проведения адекватной методики радиотерапии после хирургического этапа специального лечения, в том числе, и с установкой тканевого экспандера.

При этом, нельзя забывать и о том, что наличие установленного тканевого экспандера у больных РМЖ после радикальной мастэктомии и реконструктивно-пластической операции может повлиять на физико-дозиметрические параметры оптимальных планов адьювантной радиотерапии.

В таком случае, при определении наиболее подходящей в каждой конкретной клинической ситуации методики радиотерапии необходимо учитывать такие факторы, как возраст и общее состояние пациентки до начала проведения облучения, ее анатомические особенности, локализацию опухолевого процесса, контур грудной клетки, предшествующее химиогормональное лечение и ряд других.

При этом, несомненным является и тот факт, что необходимость применения адьювантной радиотерапии является критическим аспектом при выборе наиболее адекватной методики ее реализации и планирования в каждой клинической ситуации, направленной, в первую очередь, на максимально возможное снижение в отдаленном периоде после ее проведения, вероятности развития сердечно-сосудистых заболеваний со смертельным исходом, а также рака легких, вызванных самим фактом применения ионизирующего излучения.

В целом, реконструкция молочной железы у больных РМЖ с помощью тканевого расширителя, с которой у каждой пациентки связывается множество надежд и сомнений, и которая может быть выполнена сразу после мастэктомии, позволяющая при этом воссоздать такую грудь, которая визуально не будет отличаться от здоровой, является эффективным методом устранения психических нарушений, позволяет женщинам чувствовать себя намного лучше и физически и морально, помогает уменьшить психологические

последствия проведенной операции и вернуться к полноценному образу жизни после тяжелого периода борьбы с болезнью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Ходорович Ольге Сергеевне, руководителю маммологической клиники и Иващину Алексею Владимировичу, заведующему службой обеспечения и сопровождения радиотерапии ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ Минздрава РФ за помощь в сборе клинических и физико-дозиметрических данных при подготовке к написанию данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. ISBN 978-5-85502-251-3.
- Грушина Т.И., Ткаченко Г.А. Психологический дистресс у больных раком молочной железы после различных видов противоопухолевого лечения // Опухоли женской репродуктивной системы. 2016;12(1):56–62.
- Солодкий, В.А. Шерстнева, Т.В. Меских Е.В. Реконструктивно-пластические операции при раке молочной железы в российской федерации и за рубежом (сравнительный анализ) // Клиническая медицина. 2018;13(3):132–137.
- Abe O, Abe R, Enomoto K. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials // Lancet. 2005;366(9503):2087–2106.
- Darby SC, Ewertz M, McGale P. et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer // N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society, 2013;368(11):987–998.
- Vasiljevic D, Arnold C, Neuman D. Occurrence of pneumonitis following radiotherapy of breast cancer — A prospective study // Strahlentherapie und Onkol. 2018;194(6):520–532.
- Полушкин П.В., Паньшин Г.А., Измайлов Т.Р. Радиотерапия рака молочной железы у пациенток с установленным тканевым экспандером (краткий обзор литературы) // Трудный пациент. 2020;44–50.
- Ходорович О.С., Калинина-Масри А.А., Канахина Л.Б. и др. Реконструктивно-пластические операции с использованием экспандера // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2020;20(1):1–14.
- Headon H, Kasem A, Mokbel K. Capsular contracture after breast augmentation: An update for clinical practice // Archives of Plastic Surgery. Korean Society of Plastic and Reconstructive Surgeons, 2015;42(5):532–543.
- Anker CJ, Hymas RV, Kokeny KE et al. The effect of radiation on complication rates and patient satisfaction in

- breast reconstruction using temporary tissue expanders and permanent implants // *Breast J.* 2015;21(3):233–240.
11. Moni J, Graves-Ditman M, Cederna P et al. Dosimetry around metallic ports in tissue expanders in patients receiving postmastectomy radiation therapy: An ex vivo evaluation // *Med. Dosim.* 2004;29(1):49–54.
 12. Trombetta DM, Cardoso SC, Facure A et al. Influence of the Presence of Tissue Expanders on Energy Deposition for Post-Mastectomy Radiotherapy // *PLoS One.* 2013;8(2).
 13. Owen JR, Ashton A, Bliss JM et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial // *Lancet Oncol.* 2006;7(6):467–471.
 14. Yarnold J, Ashton A, Homewood J et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: Long-term results of a randomised trial // *Radiother. Oncol.* 2005;75(1):9–17.
 15. Gentile MS, Usman AA, Neuschler EI et al. Contouring guidelines for the axillary lymph nodes for the delivery of radiation therapy in breast cancer: Evaluation of the RTOG breast cancer atlas Presented in abstract form at the 55th Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology, Atl // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. Elsevier Inc.* 2015;93(2):257–265.
 16. Nielsen MH, Berg M, Pedersen AN et al. Delineation of target volumes and organs at risk in adjuvant radiotherapy of early breast cancer: National guidelines and contouring atlas by the Danish Breast Cancer Cooperative Group // *Acta Oncol. (Madr).* 2013;52(4):703–710.
 17. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An Introduction to the Scientific Issues // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010;76(3):3–9.

Поступила в редакцию 16.07.2021 г.

*G.A. Panshin, P.V. Polushkin, A.Yu. Smyslov,
T.R. Izmailov*

Physico-dosimetric aspects of radiotherapy treatment of breast cancer patients with an established tissue expander

Russian Scientific Center of Roengenoradiology of Russia,
Moscow

According to the data for 2019, breast cancer hold a leading position among malignant neoplasms in the female population in the Russian Federation.

Currently, there is an increase in the number of young breast cancer patients. In this regard, the requirements for the quality of life of patients, in particular the aesthetic results of special treatment, are increasing, which contributes to the introduction of methods of reconstructive surgery in oncomammology.

The two-stage installation of a silicone breast implant is the most common method of breast reconstruction in oncological practice, in which a tissue expander is installed in patients at the first stage after mastectomy, and at the second stage it is replaced with a permanent implant.

At the same time, the issue of radiotherapy in patients who have undergone the surgical stage of breast cancer treatment with reconstructive plastic surgery remains relevant to date. As is known, radiotherapy plays an important role in the combined and complex treatment of breast cancer, increasing, in general, locoregional control in operated patients. On the other hand, it may increase the risk of late complications of breast reconstruction, such as the development of capsular contractures and protrusions.

It should also be emphasized that at present, the impact of hypofractionated radiotherapy regimes, which are considered as the most promising, remains insufficiently studied. This article presents a brief analysis of dosimetric planning of radiotherapy in patients with breast cancer after the installation of a tissue expander.

Key words: oncomammology, reconstructive operations, tissue expanders, radiotherapy, organs at risk

И.А. Акулова, С.Н. Новиков, Ж.В. Брянцева, П.В. Криворотько, С.В. Канаев

Дополнительное облучение ложа удаленной опухоли с помощью высокодозной брахитерапии при раке молочной железы

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

Цель исследования. Оптимизация методики дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью высокодозной брахитерапии (ВДБТ) источниками высокой мощности дозы при раке молочной железы.

Материал и методы. Проанализированы результаты лечения 28 пациенток с диагнозом рак молочной железы. Всем пациенткам после хирургического лечения и курса дистанционной лучевой терапии проведено дополнительное облучение ложа удаленной опухоли с помощью ВДБТ. Выполнена оценка протоколов операции, данных патоморфологического заключения, а также, на основании пред- и послеоперационных КТ-изображений проведено формирование полей облучения для проведения ВДБТ.

Результаты. После проведения деформируемой (неригидной) регистрации пред- и послеоперационных КТ изображений 28 пациенток, выявлено, что у 18 женщин (64,3% случаев) расположение внутритканевых маркеров и первичного опухолевого очага топографически частично не соответствует, что может послужить причиной неправильного формирования границ облучения. В 35,7% случаев рентгенконтрастные маркеры находились на грудной стенке (на большой грудной мышце) при расположении первичной опухоли в тканях молочной железы. В 25% случаев маркеры находились краниальнее или каудальнее топографии первичного опухолевого очага. В 3,6% случаев возникла миграция меток. В 35,7% случаев топография первичного опухолевого узла и меток полностью совпадала.

Выводы. Использование деформируемой (неригидной) регистрации пред- и послеоперационных КТ-изображений является более простым методом, позволяющим определить топографию ложа удаленной опухоли, что в дальнейшем приводит к более точному формированию клинического объема облучения.

Ключевые слова: рак молочной железы, высокодозная брахитерапия

Введение

Проведение органосохраняющих операций с последующей дистанционной лучевой терапией (ДЛТ), в настоящее время, рассматривается в качестве стандартного метода лечения раннего рака молочной железы (РМЖ) [1, 2]. Bartelink Н. и соавт. [3, 4] было показано, что подведение дополнительной дозы к ложу удаленной опухоли («boost») достоверно снижает частоту местных рецидивов заболевания. Целесообразность подведения дополнительной дозы к ложу удаленной опухоли подтверждается тем фактом, что 67–100% всех локальных рецидивов возникают вблизи ложа удаленной опухоли [5]. В настоящее время существует несколько методов подведения дополнительной дозы облучения на ложе удаленной опухоли молочной железы. Чаще всего с этой целью используют дистанционное облучение (ДЛТ) с помощью фотонов или электронов, а также, внутритканевую лучевую терапию источниками высокой мощности дозы (ВДБТ) [6]. Использование ВДБТ в качестве метода дополнительного облучения ложа опухоли имеет ряд преимуществ, так как позволяет подвести тумороцидную дозу даже при глубоком расположении мишени, при этом существенно снижая лучевую нагрузку на окружающие здоровые ткани [7].

Стандартная процедура подготовки к подведению «boost» с помощью ВДБТ заключается в чрескожном введении игл-интрататов в область ложа удаленной опухоли под ультразвуковым контролем (УЗИ) или под контролем компьютерной томографии (КТ) [8]. В ряде случаев, после органосохраняющих операций при РМЖ в ложе удаленной опухоли формируется серома, которая легко может быть идентифицирована с помощью УЗИ. В случае так называемых «закрытых операций», хирург устанавливает от 4 до 6 рентгеноконтрастных маркеров в рану, помечая границы ложа удаленной опухоли, которые затем определяются с помощью КТ-навигации и служат мишенью для имплантации интрататов. После проведения подготовительного этапа, КТ-изображения импортируются

в систему планирования для формирования объема облучения. Традиционно, для подготовки лечения проводится оконтуривание ложа удаленной опухоли (GTV) с отступом от ее края 1–2 см (клинический объем мишени — CTV), а также органов риска [9].

В настоящее время в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова основным методом дополнительного облучения ложа опухоли является ВДБТ. На основании накопленного клинического опыта, нами был разработан новый, простой и более точный метод определения топографии ложа удаленной опухоли путем деформируемой (неригидной) регистрации КТ-изображений, полученных до и после хирургического лечения [10].

Материалы и методы

В представленное исследование было включено 28 пациенток с диагнозом рак молочной железы после хирургического лечения и курса дистанционной лучевой терапии с дополнительным облучением ложа удаленной опухоли с помощью ВДБТ. Перед проведением «boost» всем женщинам выполнялось стандартное обследование, включающее сбор анамнеза, а также данных лабораторных и инструментальных исследований. Проводилась оценка предоперационных КТ-изображений с целью определения топографии первичного опухолевого очага, изучался протокол

операции, в котором подробно описано количество и положение рентгенконтрастных маркеров относительно краев хирургической раны и ложа удаленной опухоли, а также, для определения возможных границ облучения, режимов фракционирования дозы и количества сеансов облучения, выполнялась оценка послеоперационного патоморфологического заключения, с описанием расстояния от краев резекции до края удаленной опухолевой ткани.

На этапе подготовки к процедуре ВДБТ проводится послеоперационное КТ-исследование для оценки топографии рентгенконтрастных маркеров, установленных хирургом во время операции. Далее пред- и послеоперационные КТ-изображения импортируются в систему планирования Eclipse (Varian), где проводится деформируемая (неригидная) регистрация пред- и послеоперационных КТ данных. Совмещение изображений проводится в соответствии с верхней, нижней, передней и боковыми поверхностями молочной железы и передней поверхностью грудной стенки. После завершения деформируемой регистрации пред- и послеоперационных изображений молочной железы выполняется оконтуривание опухолевого очага на предоперационных КТ изображениях, формируется первый клинический объем мишени (CTV1) (рис. 1). Затем, исходя из топографии внутритканевых меток, формируется второй клинический объем мишени (CTV2) (рис. 2). Радиотерапевт проводит оценку CTV1 и CTV2 относительно друг друга (рис. 3), и формирует третий суммарный объем мишени (CTV3) (рис. 4), путем суммирования CTV1 и CTV2. Далее формируется финальный клинический объем облучения (CTV-final) в соответствии с общепринятыми методиками определения отступа с учетом расстояния от края удаленной опухоли

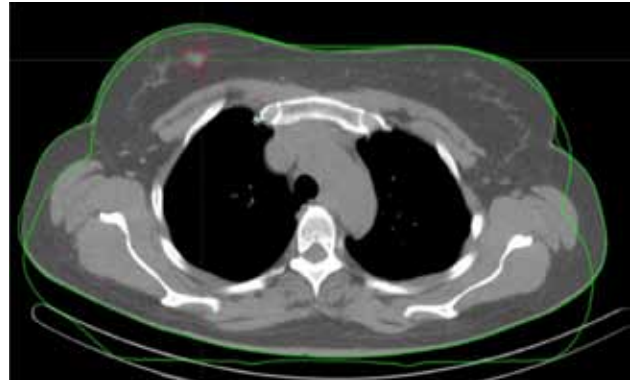
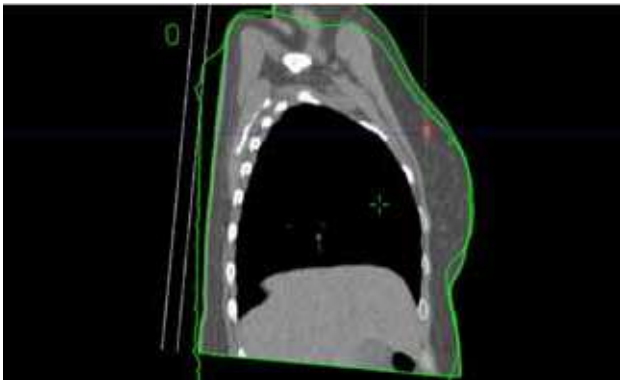


Рис. 1. Контуры клинического объема опухоли (CTV1) на предоперационных КТ изображениях

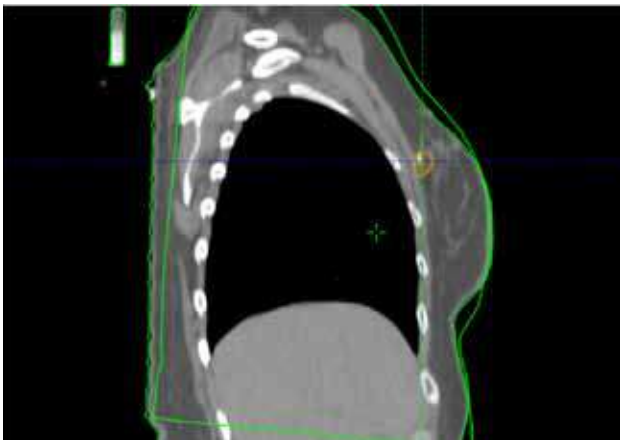


Рис. 2. Контуры клинического объема опухоли (CTV2), установленного на основании топографии маркеров, установленных во время операции и визуализированных на послеоперационных КТ изображениях

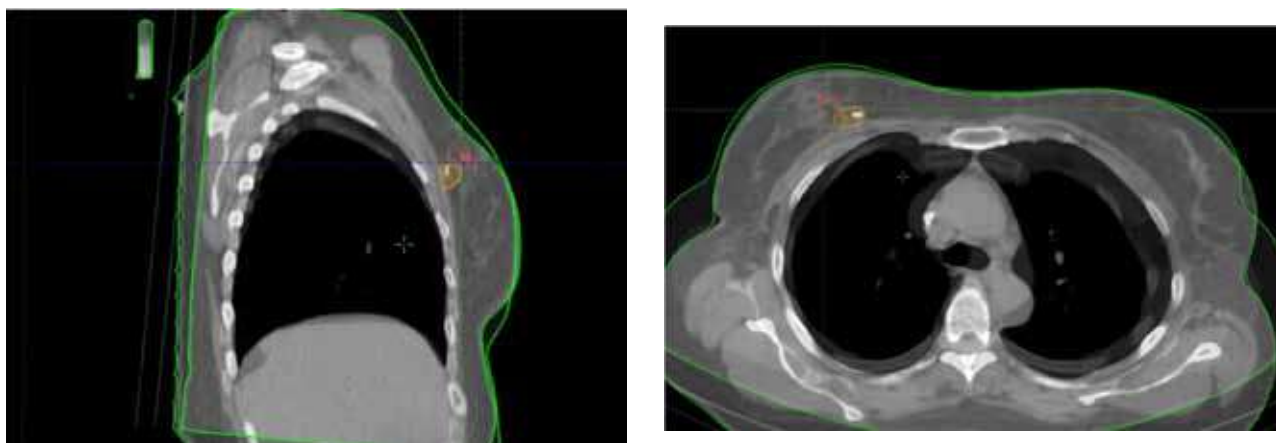


Рис. 3. Результат деформируемой (неригидной) регистрации пред- и послеоперационных КТ-изображений

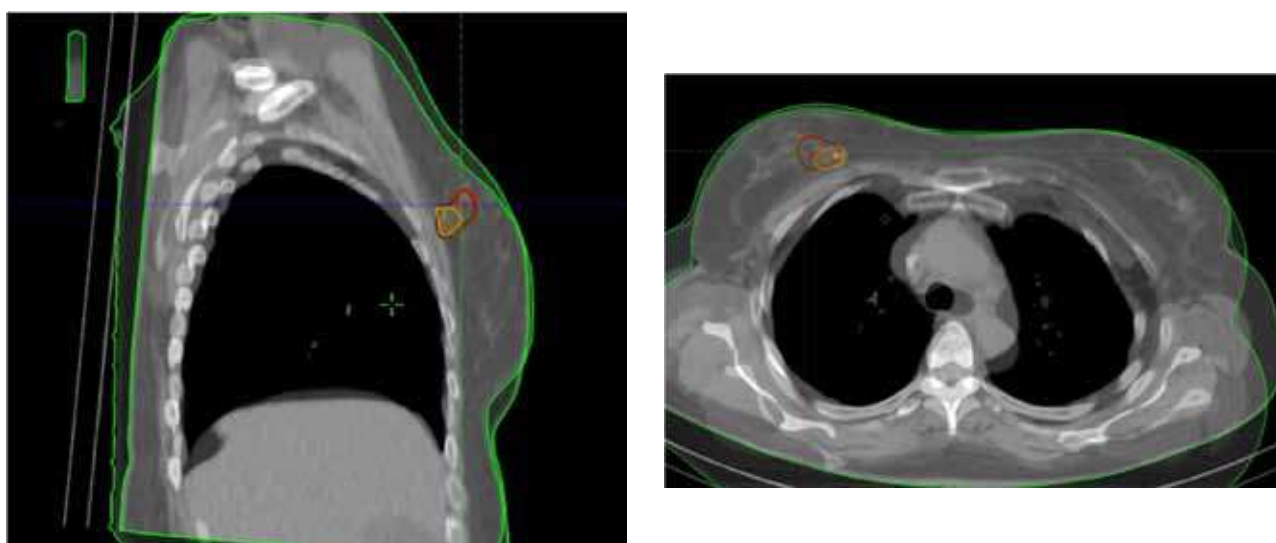


Рис. 4. Суммарный клинический объем облучения (CTV3), сформированный на основании CTV1 и CTV2

до края резекции. Как уже указывалось выше, в большинстве случаев локальные рецидивы возникают на расстоянии 1–2 см от края удаленной опухоли. В связи с этим, согласно существующим рекомендациям [11] формирование клинического объема облучения происходит путем отступа 2 см от края удаленной опухоли. Однако, с целью снижения объема облучаемых здоровых тканей молочной железы, а также снижения дозы на критические органы, некоторые авторы предлагают рассчитывать отступ для каждого края резекции индивидуально, с учетом патоморфологического заключения. Каждое значение расстояние от опухолевой ткани до хирургического края необходимо вычестить из 20 мм, и полученные результаты используются в качестве объема облучения ложа удаленной опухоли.

Процедура ВДБТ выполняется по стандартной методике, описанной нами ранее [12].

Результаты

Были проанализированы результаты лечения 28 пациенток с диагнозом рак молочной железы. Всем женщинам в процессе хирургического лечения были установлены рентгенконтрастные маркеры в проекции ложа удаленной опухоли в

количестве от 3 до 8 штук (среднее — 5). Была проведена оценка протоколов операции 28 пролеченных пациенток. У 23 женщин оперативное лечение проведено в объеме органосохраняющей операции с формированием простого линейного рубца, у двух пациенток операция выполнена через субмаммарный доступ, у одной — через параареолярный доступ, у одной — проведена операция по типу редуционной маммопластики, в одном случае выполнена операция в объеме органосохраняющей резекции с замещением тканей «Lisar» лоскутом. При изучении послеоперационного патоморфологического заключения выявлено, что 20 пациенток имели отрицательный край резекции (расстояние от опухолевой ткани до хирургического края резекции более 2 мм), 5 — имели близкий край резекции (расстояние от опухолевой ткани до хирургического края резекции менее 2 мм), у 2 женщин, по данным патоморфологического исследования, имелась карцинома *in situ* в крае резекции, у одной пациентки опухолевая строма и единичные опу-

холевые клетки выявлены в переднем крае резекции на протяжении 2,2 мм, что является показанием к ререзекции, но на консилиуме было принято решение о проведении дополнительного облучения ложа опухоли с помощью ВДБТ в суммарно-очаговой дозе 16 Гр. После проведения деформируемой (неригидной) регистрации пред- и послеоперационных КТ изображений 28 пациенток, получивших лечение, выявлено, что у 18 женщин (64,3% случаев) расположение внутритканевых маркеров и первичного опухолевого очага топографически частично не соответствует, что может послужить причиной неправильного формирования границ облучения. Как правило, рентгенконтрастные маркеры находились на грудной стенке (на большой грудной мышце) (35,7% случаев) при расположении первичной опухоли в тканях молочной железы. В 25% случаев маркеры находились краниальнее

или каудальнее топографии первичного опухолевого очага. У одной пациентки (3,6%) две рентгенконтрастные метки находились на расстоянии около 1 см от основного маркированного ложа опухоли, что позволило предположить их миграцию (рис. 5). Важно отметить, что соответствие меток ложу опухоли не зависело от типа хирургической операции.

У 10 (35,7%) из 28 больных, включенных в исследование, топография полностью совпадала (рис. 6).

Обсуждение

Долгое время в онкологических учреждениях, в том числе в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, накожный рубец, остающийся после органосохраняющих оперативных вмешательств, рассматривался как суррогатный маркер ложа

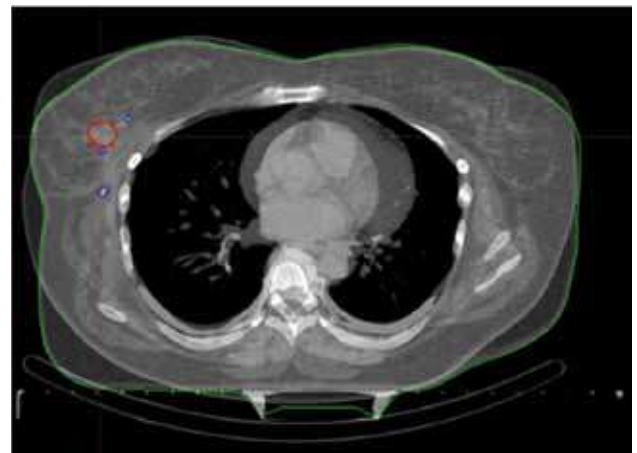
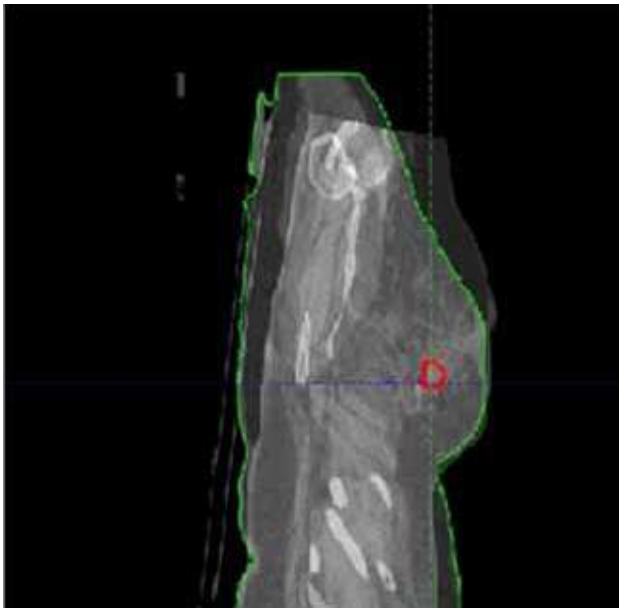


Рис. 5. Миграция внутритканевой метки во время операции

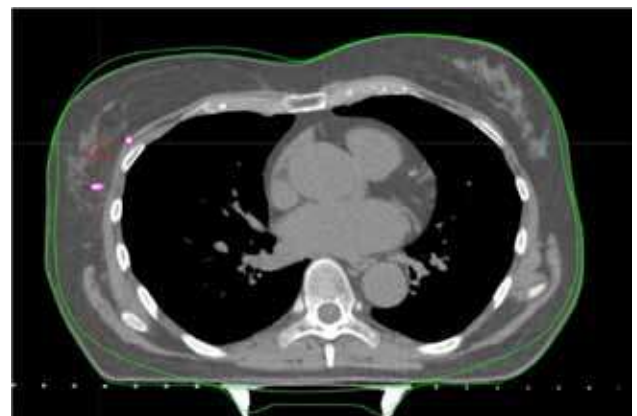


Рис. 6. Рентгенконтрастные метки, установленные в проекции первичного опухолевого очага

опухоли и именно он использовался для планирования облучения. В настоящее время доказано, что в большинстве случаев (71%), топография кожного послеоперационного рубца не отражает истинной топографии ложа опухоли [13]. Широкое внедрение в клиническую практику маркировки ложа удаленной опухоли позволило получать более точную информацию о расположении первичного опухолевого очага. Оптимальной считается установка меток в количестве от 4 до 6 штук, отмечающих стенки ложа опухоли (вентральную, дорзальную, краниальную, каудальную, латеральную и медиальную). Однако, использование только операционных маркеров в качестве источника информации о первичном расположении опухоли не всегда достаточно. Так как во время ряда хирургических вмешательств маркеры могут оказаться на расстоянии от ложа удаленной опухоли, наблюдаются технические погрешности в установке меток, а также возможна их случайная миграция.

В настоящее время важнейшим условием для правильного формирования объемов облучения является наличие следующей информации: предоперационные диагностические исследования опухоли (данные маммографии, КТ или МРТ-изображений), подробный хирургический протокол операции с описанием количества рентгенконтрастных меток и их расположения относительно краев послеоперационной раны, окончательное патоморфологическое заключение с описанием расстояния от опухолевого узла до хирургических краев резекции, так как именно на основании этой информации определяются отступы для создания окончательного объема облучения.

Согласно рекомендациям Европейского общества радиационных онкологов ESTRO, определение границ ложа удаленной опухоли осуществляется на основании предоперационных изображений опухоли (данные маммографических, УЗИ, МРТ или КТ-исследований). На указанных изображениях устанавливается относительное расстояние от центра опухоли до кожи и грудной стенки. Это расстояние определяет проекцию опухоли на полученных послеоперационных изображениях и позволяет установить ориентировочное расположение ложа удаленной опухоли по 4–6 точкам [14]. В дальнейшем, на основании данных патоморфологического исследования операционного материала, планируется клинический облучаемый объем ложа опухоли с учетом расстояния от края удаленного операционного препарата до края опухоли по 3 направлениям. Представленный ESTRO способ является простым и достаточно легко воспроизводимым, но он не позволяет точно установить соответствие между объемной локализаци-

ей первичной опухоли и объемной топографией ложа, установленной на основании рентгенконтрастных маркеров. Это создает условия для значительных погрешностей в определении объемов облучения.

Также была предложена методика определения клинического объема облучения с помощью регистрации предоперационных МРТ-изображений в положении пациентки лежа на животе с использованием специальных фиксирующих устройств, и послеоперационных КТ-изображений [15]. Сами авторы считают данный метод низкоинформативным в связи с различной укладкой пациентки во время проведения исследования.

Использование деформируемой (неригидной) регистрации пред- и послеоперационных КТ-изображений является более простым методом, позволяющим определить топографию ложа удаленной опухоли на основании множества точек, отражающих 3D проекционное расположение первичного опухолевого очага, учитывая при этом послеоперационные изменения формы и размера молочной железы, что в дальнейшем приводит к более точному формированию клинического объема облучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fisher B, Anderson S, Bryant J et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer // *N Engl J Med*. 2002;347:33–41.
2. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer // *N Engl J Med*. 2002;347:27–32.
3. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol*. 2015;16:47–56.
4. Kuerer HM, Julian TB, Strom EA et al. Accelerated partial breast irradiation after conservative surgery for breast cancer // *Ann. Surg*. 2004;239:338–51.
5. Sauer G, Strnad V, Kurzeder C et al. Partial Breast Irradiation after Breast-Conserving Surgery // *Strahlenther Onkol*. 2005;181:1–8.
6. Poortmans P, Bartelink H, Horiot J-C et al. The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC 'boost versus no boost' randomised trial // *Radiotherapy and Oncology*. 2004;72:25–33.
7. Канаев С.В., Новиков С.Н., Брянцева Ж.В. и др. Сравнительный анализ возможностей внутритканевой брахитерапии источником высокой мощности дозы и облучения электронами при подведении дополнительной дозы облучения на ложе удаленной опухоли молочной железы // *Вопросы онкологии* 2018;64(3):303–309.

8. Strnad V, Major T, Polgar C et al. ESTRO-ACROP guideline: Interstitial multi-catheter breast brachytherapy as Accelerated Partial Breast Irradiation alone or as boost — GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group practical recommendations // *Radiotherapy and Oncology*. 2018;128:411–420.
9. Акулова И.А., Брянцева Ж.В., Новиков С.Н. и др. Сравнительный анализ дозиметрических планов послеоперационного облучения ложа опухоли при раке молочной железы с помощью 3D-конформной лучевой терапии и внутритканевой брахитерапии источником Ir192 высокой мощности дозы // *Медицинская физика*. 2020;85(1):67–74.
10. Канаев С.В., Новиков С.Н., Криворотко П.В. и др. Способ определения клинического объема ложа удаленной опухоли (CTV) с целью дополнительного облучения при раке молочной железы с помощью деформируемой (неригидной) регистрации пред- и послеоперационных КТ-изображений. Регистрационный № 2020137497.
11. Major T, Gutiérrez C, Guix B et al. Recommendations from GEC ESTRO Breast Cancer Working Group (II): Target definition and target delineation for accelerated or boost partial breast irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy after breast conserving open cavity surgery // *Radiotherapy and Oncology*. 2016;118:199–204.
12. Брянцева Ж.В., Новиков С.Н., Канаев С.В. и др. Внутритканевая брахитерапия с высокой мощностью дозы ложа удаленной опухоли при сочетанной лучевой терапии больных раком молочной железы // *Медицинская физика*. 2017(3):34–40.
13. Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Новиков С.Н. и др. Внутритканевая брахитерапия источниками высокой мощности дозы в лечении больных раком молочной железы // *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2019;2(4):26–35.
14. Strnad V, Hannoun-Levi J-M, Guinot J-L et al. Recommendations from GEC ESTRO Breast Cancer Working Group (I): Target definition and target delineation for accelerated or boost Partial Breast Irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy after breast conserving closed cavity surgery // *Radiotherapy and Oncology*. 2015;115:342–348.
15. Ting Yu, Jian Bin Li, Wei Wang et al. A comparative study based on deformable image registration of the target

volumes for external-beam partial breast irradiation defined using preoperative prone magnetic resonance imaging and postoperative prone computed tomography imaging // *Radiotherapy and Oncology*. 2019;38:33–39.

Поступила в редакцию 28.05.2021 г.

*I.A. Akulova, S.N. Novikov, Zh.V. Briantseva,
P.V. Krivorotko, S.V. Kanaev*

Interstitial high dose rate brachytherapy boost in early-stage breast cancer: deformable image registration for defining target volume

N.N. Petrov National Medicine Research Center of oncology, St Petersburg, Russia

Purpose. Optimization of the technique of additional irradiation (boost) to the tumor bed using high-dose rate brachytherapy (HDRB) for breast cancer.

Material and Methods. The results of treatment of 28 patients with breast cancer were analyzed. After surgical treatment and a course of external radiation therapy, all patients underwent HDRB boost tumor bed. The assessment of the operation protocols, the data of the pathomorphological conclusion were carried out, and on the basis of pre- and postoperative CT images, gross tumor volume (GTV) to the tumor bed was created for HDRB.

Results. After deformable (nonrigid) registration of pre- and postoperative CT images of 28 patients, it was revealed that in 18 women (64.3% of cases) the location of interstitial markers and the primary tumor lesion does not match topographically, which can cause incorrect formation of GTV. In 35.7% of cases, radiopaque markers were located on the chest wall (on the pectoralis major muscle) when the primary tumor was located in the breast tissue. In 25% of cases, the markers were located cranial or caudal to the topography of the primary tumor lesion. Markers migration occurred in 3.6% of cases. In 35.7% of cases, the topography of the primary tumor node and markers completely coincided.

Conclusions. The use of deformable (non-rigid) registration of pre- and postoperative CT images is a simple method to determine the topography of the removed tumor bed, which subsequently leads to a more accurate delineation of the GTV and the clinical volume of irradiation.

Key words: breast cancer, high-dose brachytherapy

*А.Ю. Зозуля, И.А. Балдуева, А.С. Артемьева, С.Н. Новиков, А.Л. Муравцева,
Д.В. Гирдюк, Н.В. Емельянова, Е.И. Тюряева, Е.А. Федосова, Ф.Е. Антипов,
А.И. Арсеньев, М.М. Гиришвич, С.В. Канаев, А.М. Беляев*

Изменения иммунного статуса у больных с различной экспрессией PD-L1 после стереотаксической лучевой терапии олигометастазов

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

Цель. Изучение влияния статуса PD-L1 на динамику иммунологических изменений до и после проведения стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) у пациентов с метастатическими формами солидных опухолей.

Материалы и методы. Произведена количественная оценка и сравнительный анализ иммунологических показателей крови до радиотерапии, через 3–4 нед и через 6–8 нед после осуществления СТЛТ у больных со злокачественными новообразованиями, имеющими олигометастазы в печени или легких, в группах с негативной и позитивной экспрессией PD-L1. Для определения PD-L1 экспрессии был использован морфологический материал (первичная опухоль или метастаз), полученный перед проведением СТЛТ. Все образцы периферической крови анализировали методом проточной цитометрии. Статистический анализ проводили с использованием критериев Фридмана и Немени.

Результаты. В динамике, через 3–4 нед после СТЛТ, в группе CPS<1 определялось статистически значимое повышение содержания активированных Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺HLA-DR⁺); активированных цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺HLA-DR⁺), Т-лимфоцитов (CD3⁺CD19⁻) и Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺). При этом, в данной группе активированные Т-хелперы и активированные цитотоксические Т-лимфоциты статистически значимо продолжали увеличиваться и через 6–8 нед после облучения. В группе с позитивной экспрессией (CPS>1) отмечалось статистически значимое увеличение активированных Т-хелперов через 6–8 нед и снижение Т-регуляторных лимфоцитов (CD4⁺CD25^{bright}CD127^{low}) через 3–4 нед после завершения СТЛТ по сравнению с исследованием до радиотерапии. При анализе показателей по индексу TPS большинство статистически значимых изменений было зафиксировано в группе с негативной экспрессией (TPS<1): увеличение показателей активированных Т-хелперов и активированных

цитотоксических Т-лимфоцитов через 3–4 нед и через 6–8 нед после СТЛТ, а также снижение Т-регуляторных лимфоцитов через 3–4 нед после лучевого воздействия по сравнению с исследованием до облучения.

Выводы. В результате нашего исследования было обнаружено, что в группах с негативной экспрессией PD-L1 (CPS<1 и TPS<1) происходит более активный иммунный ответ по сравнению с пациентами с позитивным статусом PD-L1 (CPS≥1 и TPS≥1).

Ключевые слова: метастатический опухолевый процесс, стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ), экспрессия PD-L1, иммунный статус, активация Т-лимфоцитов

На сегодняшний день известно, что белок запрограммированной клеточной смерти 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) является одним из основных регуляторов иммунной системы, который контролирует многие функции Т-клеток, включая активацию, толерантность и «истощение» [3]. PD-1 представляет собой трансмембранный рецептор, обнаруженный на различных клетках, включая Т-лимфоциты, NK- и В-клетки. PD-1 имеет два известных лиганда: PD-L1 (лиганд рецептора программируемой клеточной смерти 1) и PD-L2 (лиганд рецептора программируемой клеточной смерти 2), которые экспрессируются на опухолевых и иммунных клетках. Взаимодействие PD-1 с PD-L1 и PD-L2 может подавлять иммунный ответ, что, в свою очередь, приводит к росту опухоли.

Опухолевые клетки, способные уклоняться от иммунного надзора, способствуют реализации эффектов иммуносупрессивного микроокружения посредством секреции цитокинов и привлечения иммуносупрессивных клеток (Т-регуляторных лимфоцитов и миелоидных супрессорных клеток), которые, в свою очередь, ингибируют опухолеспецифические Т-клетки, экспрессируя отрицательные ко-стимуляторные белки PD-1, PD-L1 и CTLA-4 [4].

Ингибиторы PD-1 и PD-L1 противодействуют механизму иммунного ускользания опухолевых



Рис. 1. Механизм действия анти-PD-1/ PD-L1 иммунотерапевтических препаратов

клеток и благодаря этому эффекту произвели революцию в лечении ряда онкологических нозологий: почечно-клеточного рака [6], меланомы кожи [8], немелкоклеточного рака легкого [12] и т.д. Механизмы действия ингибиторов PD-1, PD-L1 показаны на рис. 1.

Активное применение иммуноонкологических препаратов позволило достигнуть существенного увеличения показателей выживаемости и локального контроля у больных немелкоклеточным раком легкого и злокачественными новообразованиями других локализаций [12]. Тем не менее, у значительного количества онкологических больных использование иммунотерапевтических препаратов не приводит к ощутимому повышению эффективности лечения.

Необходимы другие терапевтические воздействия (алгоритмы), которые бы обеспечили преодоление ускользания опухоли из-под иммунного надзора. Как было показано рядом авторов [4], существенный вклад в преодолении механизма ускользания может внести лучевая терапия.

В этом смысле, применение стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) видится наиболее привлекательным и перспективным вариантом за счет своих системных эффектов, опосредованных иммунными механизмами, которые способствуют активации Т-клеточного противоопухолевого иммунного ответа [1].

Вместе с тем, остается малоизученным вопрос о том, что происходит с системными эффектами радиотерапии (в частности, СТЛТ) у больных с разным PD-L1 статусом. В связи с этим, мы изучили влияние статуса PD-L1 на динамику иммунологических изменений до и

после проведения СТЛТ у пациентов с метастатическими формами солидных опухолей.

Материалы и методы

В исследование включен 21 пациент (13 женщин и 8 мужчин) с метастатическими формами солидных опухолей; средний возраст больных составил 57 лет [95% ДИ 51,71–62,29]. Все пациенты, включенные в исследование, проходили лечение в отделении радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России. У больных производили оценку изменений иммунного статуса до облучения, через 3–4 нед и через 6–8 нед после осуществления СТЛТ метастатических очагов в печени и легких. Критериями исключения были анамнестические сведения и данные лабораторных исследований, свидетельствующие об имеющейся гематологической патологии. По первичной локализации исследуемая группа пациентов (n=21) злокачественными новообразованиями с метастатическим поражением печени или легких была распределена следующим образом: колоректальный рак (n=9), рак молочной железы (n=5), немелкоклеточный рак легкого (n=2), саркомы мягких тканей (n=1), рак околоушной слюной железы (n=2), меланома (n=1), рак пищевода (n=1).

СТЛТ выполнялась на линейном ускорителе электронов «Novalis Tx» (EX=6 МэВ). Распределение пациентов согласно суммарной очаговой дозе, использованной при облучении метастатических очагов в легких и печени, производилось с учетом величины эквивалентной дозы (EQD2): EQD2<106 Гр и EQD2>106 Гр. У каждого больного СТЛТ использовалась для облучения от одного до трех метастатических очагов.

Морфологическое исследование проводилось в патологоанатомическом отделении НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Для определения PD-L1 экспрессии был использован морфологический материал (первичная опухоль или метастаз), полученный до проведения СТЛТ. Определение экспрессии PD-L1 выполнялось по стандартной методике с использованием набора 22C3 (платформа Dako, Inc). Пациенты были распределены по группам с учетом следующих индексов: Combined Positive Score (CPS) — ко-

личество опухолевых и лимфоидных PD-L1 клеток с позитивным окрашиванием по отношению к общему количеству жизнеспособных опухолевых клеток, умноженное на 100 ($CPS < 1$ — группа с негативной, а $CPS \geq 1$ — с позитивной экспрессией); Tumor Proportion Score (TPS) — соотношение опухолевых клеток с позитивным окрашиванием мембраны к общему количеству опухолевых клеток, умноженное на 100 ($TPS < 1$ — группа с негативной, а $TPS \geq 1$ — с позитивной экспрессией).

Оценка иммунологических показателей производилась в 3 контрольных точках: до начала лучевого лечения (точка 1), через 3–4 нед (точка 2) и через 6–8 нед (точка 3) после его завершения. При определении иммунологического статуса анализировалось содержание основных субпопуляций лимфоцитов в периферической крови с помощью метода проточной цитометрии на цитофлюориметре FACS Canto™ II (BD Biosciense, США). Для обработки данных использовали программное обеспечение BD FACSDiva (версия v 8.0.1). Оценивали изменения количества Т-лимфоцитов ($CD3^+CD19^+$); В-лимфоцитов ($CD3^+CD19^+$); Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$); активированных Т-хелперов с различными фенотипами ($CD3^+CD4^+HLA-DR^+$ и $CD4^+CD25^+$); цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD3^+CD8^+$); активированных цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD3^+CD8^+HLA-DR^+$); НК-клеток ($CD3^+CD16^+56^+$); NKT-клеток ($CD3^+CD16^+56^+$); Т-регуляторных лимфоцитов ($CD4^+CD25^{bright}CD127^{low}$); двойных положительных Т-лимфоцитов ($CD3^+CD4^+CD8^+$); двойных отрицательных Т-лимфоцитов ($CD3^+CD4^-CD8^-$); иммунорегуляторного индекса ($CD4^+/CD8^+$). Для более удобной и наглядной интерпретации результатов исследования были построены визуальные ряды с медианными значениями иммунокомпетентных клеток, которые характеризуют динамику показателей иммунного статуса [2].

Систематизацию, статистический анализ и визуализацию данных проводили с помощью программ Microsoft Excel 2010 и R v. 3.6.2. Для определения статистически значимых различий в динамике изменения показателей применяли критерий Фридмана [5]. В качестве апостериорного теста для множественных попарных сравнений использовали критерий Немени [9]. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты определения экспрессии PD-L1 в морфологическом материале пациентов, полученных до проведения СТЛТ, представлены в табл. 1.

При использовании индекса CPS положительная экспрессия PD-L1 установлена у 9 пациентов, а отрицательная экспрессия — у 12 больных. По данным определения индекса TPS у 15 пациентов выявлена негативная экспрессия, а у 6 больных — позитивная экспрессия PD-L1.

Согласно результатам нашего исследования, отмечалось статистически значимое повышение содержания активированных Т-хелперов ($CD3^+CD4^+HLA-DR^+$) через 3–4 нед после завершения лучевой терапии и дальнейшее увеличение показателей данной субпопуляции через 6–8 нед после окончания СТЛТ в группе $CPS < 1$ [χ^2 Фридмана=10,5; $p=0,005$; попарное $p=0,006$].

Таблица 1. Оценка экспрессии PD-L1 у исследуемых пациентов по индексам CPS и TPS

Пациент	Опухоль/метастаз	CPS	TPS	Даты СТЛТ
1	Первичная опухоль от 12.2018 (трепан-биопсия)	2	0%	12.2018
2	Первичная опухоль от 05.2017	12	10%	11.2018
3	Метастаз от 07.2017	менее 1	0%	06.2019
4	Метастаз от 08.2017	7	0%	12.2018
5	Метастаз от 08.2019	0	0%	09.2019
6	Метастаз от 02.2018	менее 1	1%	12.2018
7	Метастаз от 05.2019	3	1%	07.2019
8	Первичная опухоль от 12.2018	2	0%	10.2019
9	Первичная опухоль от 08.2018 (трепан-биопсия)	15	5%	10.2018
10	Первичная опухоль от 09.2015	0	0%	11.2018
11	Первичная опухоль от 02.2016	0	0%	10.2018
12	Метастаз от 03.2017	0	0%	06.2019
13	Первичная опухоль от 05.2016	0	0%	10.2018
14	Первичная опухоль от 12.2016	менее 1	0%	12.2018
15	Первичная опухоль от 03.2017	0	0%	11.2018
16	Первичная опухоль от 10.2017	менее 1	0%	11.2018
17	Рецидив в области первичной опухоли от 04.2019	1	0%	10.2019
18	Метастаз от 04.2019	1	0%	06.2019
19	Первичная опухоль от 12.2017 (трепан-биопсия)	0	0%	11.2019
20	Метастаз от 04.2019	менее 1	0%	09.2019
21	Первичная опухоль от 12.2017 (трепан-биопсия)	10	1%	07.2019

и 0,004 соответственно]. При этом в сравниваемой группе ($CPS \geq 1$) увеличение активированных Т-хелперов мы зафиксировали только через 6–8 нед по сравнению с исследованием до радиотерапии (рис. 2) [χ^2 Фридмана=9,6; $p=0,008$; попарное $p=0,006$].

Достаточно интересна картина динамики активированных цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD3^+CD8^+HLA-DR^+$). При $CPS < 1$ нами было отмечено статистически значимое повышение количества клеток данной субпопуляции как через 3–4 нед после СТЛТ, так и через 6–8 нед после лучевого воздействия [χ^2 Фридмана=10,5; $p=0,005$; попарное $p=0,006$ и 0,038 соответственно]. При этом, статистически значимых изменений в клетках с фенотипом $CD3^+CD8^+HLA-DR^+$ при $CPS \geq 1$ не было зафиксировано (рис. 3).

При определении Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$) у включенных в исследование пациентов в группе $CPS < 1$ мы отметили увеличение общего количества клеток этой субпопуляции через 3–4 нед после радиотерапии [χ^2 Фридмана=6,7; $p=0,035$, попарное $p=0,029$] по сравнению с исследованием, выполненным до проведения СТЛТ. В груп-

пе $CPS \geq 1$, статистически значимых изменений в содержании Т-хелперов обнаружено не было (рис. 4).

Схожая картина была обнаружена и при исследовании Т-лимфоцитов ($CD3^+CD19^-$). Так, в группе $CPS < 1$ мы зафиксировали статистически значимое увеличение количества Т-лимфоцитов ($CD3^+CD19^-$) через 3–4 нед после облучения [χ^2 Фридмана=7,8; $p=0,02$; попарное $p=0,016$]. При этом, весьма интересен тот факт, что при $CPS \geq 1$, статистически значимых изменений в содержании Т-лимфоцитов не наблюдалось.

Кроме того, нами были получены достаточно интересные данные при исследовании Т-регуляторных лимфоцитов, обладающих супрессивной функцией ($CD4^+CD25^{bright}CD127^{low}$). Так, в группе с позитивной экспрессией мы зафиксировали снижение показателей данной субпопуляции через 3–4 нед после СТЛТ по сравнению с исследованием до радиотерапии [χ^2 Фридмана=6,7; $p=0,0035$; попарное $p=0,036$]. В группе с $CPS < 1$ нами не получено статистически значимых изменений в данной субпопуляции, однако наблюдалась тенденция к снижению исследуемых показателей (рис. 5).

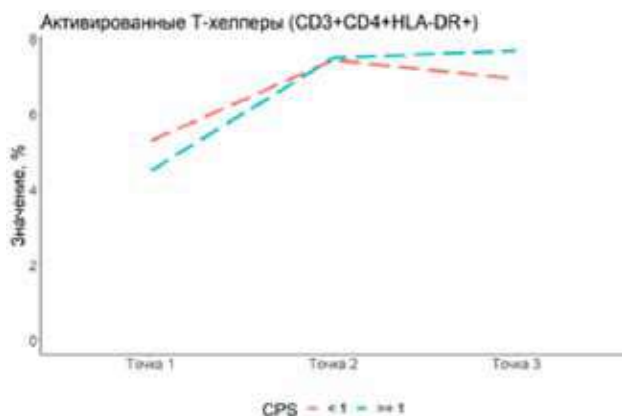


Рис. 2. Динамика (визуальный ряд) содержания активированных Т-хелперов, группировка по индексу CPS (медианы значений)

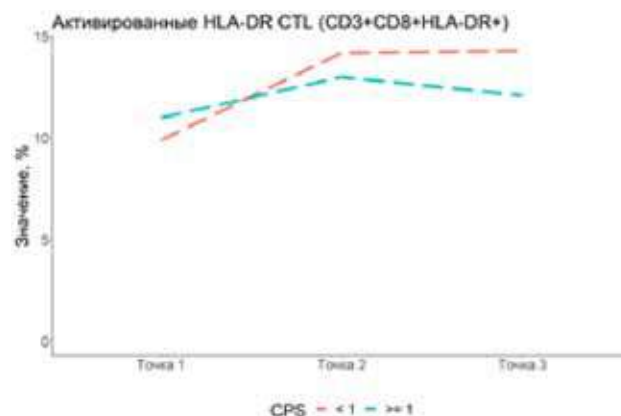


Рис. 3. Динамика (визуальный ряд) содержания активированных цитотоксических Т-лимфоцитов, группировка по индексу CPS (медианы значений)

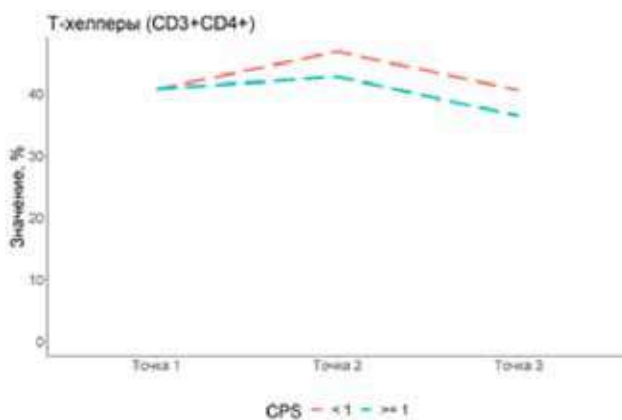


Рис. 4. Динамика (визуальный ряд) содержания Т-хелперов, группировка по индексу CPS (медианы значений)

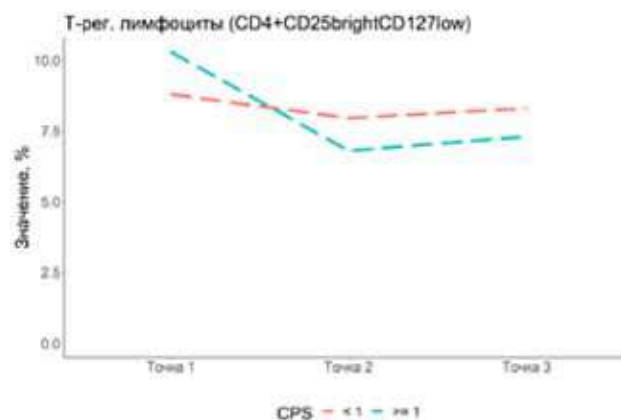


Рис. 5. Динамика (визуальный ряд) содержания Т-регуляторных лимфоцитов, группировка по индексу CPS (медианы значений)

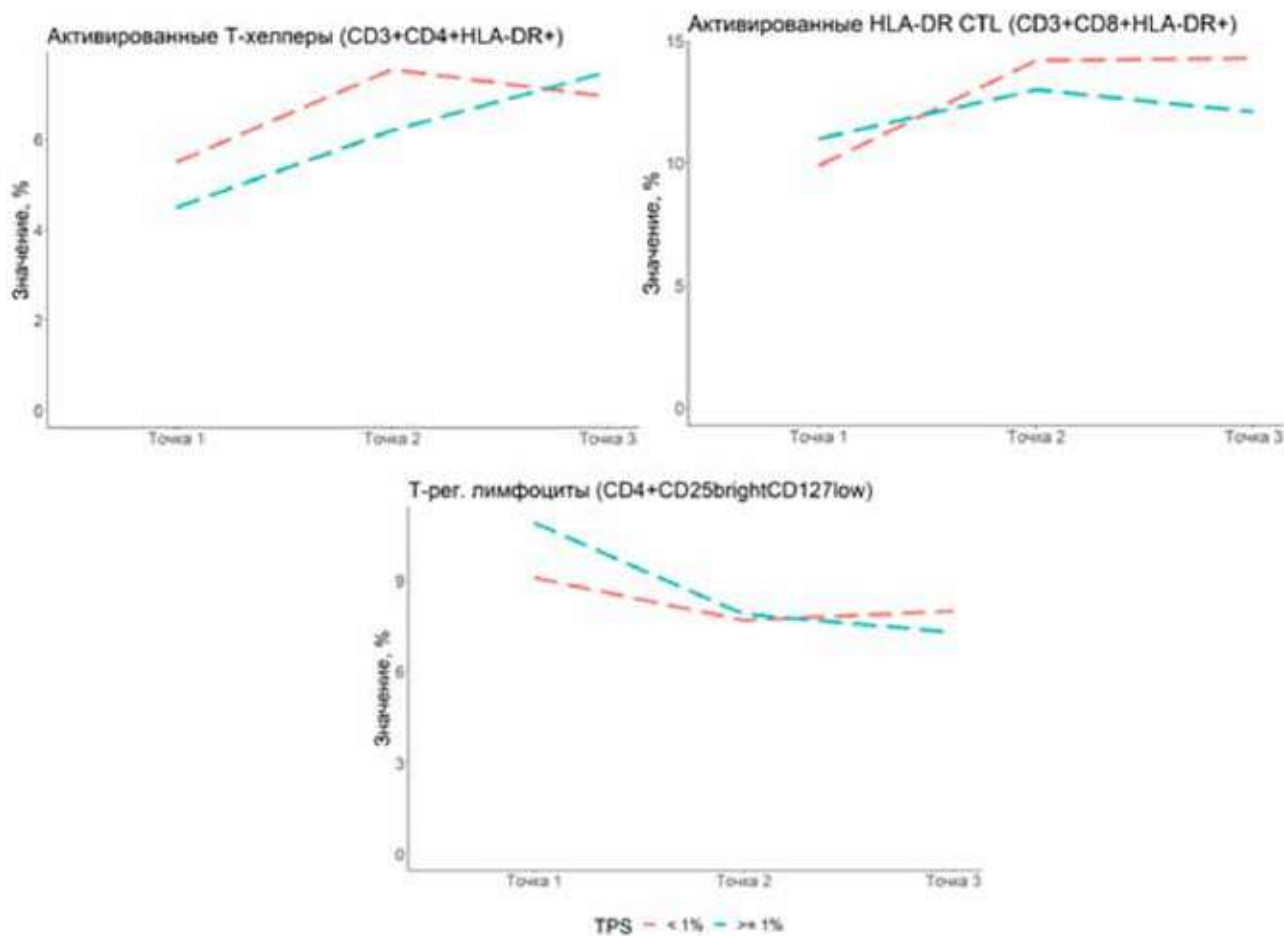


Рис. 6. Динамика (визуальный ряд) содержания активированных Т-хелперов, активированных цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-регуляторных лимфоцитов группировка по индексу TPS (медианы значений)

При анализе показателей по индексу TPS большинство статистически значимых изменений было зафиксировано в группе с негативной экспрессией (TPS<1), наиболее значимыми из которых оказались:

— увеличение показателей активированных Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺HLA-DR⁺) [χ^2 Фридмана=13,5; p=0,001; попарное p=0,004 и 0,004 соответственно] и активированных цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺HLA-DR⁺) [χ^2 Фридмана=11,4; p=0,003; попарное p=0,01 и 0,007 соответственно] через 3–4 нед и через 6–8 нед после СТЛТ по сравнению с исследованием до лучевого воздействия;

— снижение Т-регуляторных лимфоцитов (CD4⁺CD25^{bright}CD127^{low}) [χ^2 Фридмана=6; p=0,04; попарное p=0,04] через 3–4 нед после радиотерапии по сравнению с исследованием до стереотаксической лучевой терапии (рис. 6).

В группе с положительной экспрессией (TPS≥1) отмечалось статистически значимое увеличение Т-хелперов через 3–4 нед после СТЛТ в сравнении с исследованием до начала лечения [χ^2 Фридмана=8,4; p=0,015; попарное p=0,012].

Изменений остальных изучаемых показателей иммунного статуса в данной группе зафиксировано не было.

Обсуждение

В результате нашего исследования было обнаружено, что в группе с негативной экспрессией PD-L1 (CPS<1) наблюдается более активный иммунный ответ по сравнению с группой пациентов с положительной экспрессией (CPS≥1). В первую очередь это происходит за счет увеличения активированных Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺HLA-DR⁺), активированных цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺HLA-DR⁺), Т-лимфоцитов (CD3⁺CD19⁻); Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺). Кроме того, весьма интересен факт снижения Т-регуляторных лимфоцитов, обладающих супрессивной функцией (CD4⁺CD25^{bright}CD127^{low}), в группе с положительной экспрессией PD-L1 (CPS≥1). Особого внимания заслуживают данные, свидетельствующие об активации Т-клеточного звена иммунитета, в группе больных с негативной экспрессией PD-L1 в соответствии с индексом TPS.

Иммунотерапия является эффективной опцией при положительной экспрессии PD-L1, однако, у части больных ответ на ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (анти-PD-L1/анти-CTLA4) является недостаточно продолжительным даже при позитивном статусе PD-L1. В случае же отрицательной экспрессии PD-L1 иммуноонкологические препараты применяются реже [14].

В последние годы появились данные, которые указывают на то, что комбинация ингибиторов контрольных точек иммунного ответа и лучевой терапии может привести к повышению эффективности системного лечения. Радиотерапия, в частности СТЛТ, может усилить системный иммунологический ответ за счет увеличения презентации антигенов, усиления костимулирующей передачи сигналов, увеличения инфильтрации стромальных лимфоцитов опухоли и изменение микроокружения опухоли [11, 13].

Вероятнее всего, вышеуказанные иммуномодулирующие эффекты СТЛТ актуальны как для группы больных с негативной экспрессией PD-L1, так и для пациентов с позитивным статусом PD-L1, в том числе, в случае формирования резистентности к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа (феномен «истощения»).

В частности, ряд проспективных рандомизированных исследований указывает на то, что совместное использование СТЛТ и иммунотерапии приводит к достоверному увеличению показателей выживаемости без прогрессирования у пациентов с олигометастатическим немелкоклеточным раком легкого в сравнении с терапией только ингибиторами контрольных точек иммунного ответа [10]. Важно отметить, что Vreen W.G. и соавт. [4] высказали предположение о том, что применение данного комбинированного подхода у больных с низким исходным уровнем экспрессии PD-L1 вызывает наибольший интерес.

Liu X. и соавт. [7] в 2019 г. представили данные об эффективности комбинированной терапии СТЛТ и иммунотерапии (анти-PD-L1) у пациентов с метастатической холангиокарциномой при отрицательной экспрессии PD-L1 и низкой мутационной нагрузке. Это потенциально расширяет показания к комбинированной терапии, в особенности для пациентов с отсутствием экспрессии PD-L1.

Таким образом, СТЛТ может рассматриваться в качестве эффективного инструмента, индуцирующего иммунный ответ у больных с метастатическими формами солидных опухолей при отсутствии экспрессии PD-L1. Согласно данным нашего исследования системные иммуномодулирующие эффекты СТЛТ в большей степени были выражены в группах с негативной экспрес-

сией PD-L1 (CPS<1 и TPS<1). Можно предположить, что у пациентов с негативной экспрессией лиганда рецептора программируемой клеточной смерти 1 сочетание СТЛТ и иммуноонкологических препаратов может рассматриваться в качестве перспективной терапевтической комбинации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Статья написана при финансовой поддержке РНФ в рамках выполнения научного проекта № 20-75-00095 от 20 июля 2020 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зозуля А.Ю., Балдуева И.А., Новиков С.Н. Иммунологические эффекты стереотаксической лучевой терапии при злокачественных новообразованиях различных локализаций: обзор литературы // Сибирский онкологический журнал. 2020;19(5):108–113.
2. Зозуля А.Ю., Новиков С.Н., Балдуева И.А. и др. Изменение иммунного статуса у пациентов с метастатическими формами солидных опухолей на фоне стереотаксической лучевой терапии // Вопросы онкологии. 2020;66(3):277–282.
3. Baumeister SH, Freeman GJ, Dranoff G et al. Coinhibitory Pathways in Immunotherapy for Cancer. // Annu Rev Immunol. 2016;34:539–73.
4. Breen WG, Leventakos K, Dong H, Merrell KW. Radiation and immunotherapy: emerging mechanisms of synergy // J Thorac Dis. 2020;12(11):7011–7023. doi:10.21037/jtd-2019-cptn-07. PMID:33282406; PMCID:PMC7711365
5. Friedman M. A comparison of alternative tests of significance for the problem of m rankings // The Annals of Mathematical Statistics. 1940;11(1):86–92.
6. Ghatalia P, Zibelman M, Geynisman DM, Plimack ER. Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Renal Cell Carcinoma // Curr Treat Options Oncol. 2017;18(1):7. doi:10.1007/s11864-017-0458-0. PMID: 28210995
7. Liu X, Yao J, Song L et al. Local and abscopal responses in advanced intrahepatic cholangiocarcinoma with low TMB, MSS, pMMR and negative PD-L1 expression following combined therapy of SBRT with PD-1 blockade // J Immunother Cancer. 2019;7(1):204. doi:10.1186/s40425-019-0692-z
8. Mahoney KM, Freeman GJ, McDermott DF. The Next Immune-Checkpoint Inhibitors: PD-1/PD-L1 Blockade in Melanoma // Clin Ther. 2015;37(4):764–82. doi:10.1016/j.clinthera.2015.02.018. Epub 2015 Mar 29. PMID: 25823918; PMCID: PMC4497957
9. Nemenyi P. Distribution-free Multiple Comparisons. Ph.D. thesis, Princeton University, 1963.
10. Theelen W, Peulen H, Lalezari F et al. Randomized phase II study of pembrolizumab after stereotactic body radiotherapy (SBRT) versus pembrolizumab alone in patients with advanced non-small cell lung cancer: the PEMBRO-RT study // J Clin Oncol 2018;36:9023.
11. Trujillo JA, Sweis RF, Bao R, Luke JJ. T cell-inflamed versus non-T cell-inflamed tumors: a conceptual

- framework for cancer immunotherapy drug development and combination therapy selection. // *Cancer Immunol Res.* 2018;6:990–1000. doi:10.1158/2326-6066.CIR-18-0277
12. Xia L, Liu Y, Wang Y. PD-1/PD-L1 Blockade Therapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Current Status and Future Directions // *Oncologist.* 2019;24(Suppl. 1):S31–S41. doi:10.1634/theoncologist.2019-IO-S1-s05. PMID: 30819829; PMCID: PMC6394772
13. Xing D, Siva S, Hanna GG. The abscopal effect of stereotactic radiotherapy and immunotherapy: fool's gold or el dorado? // *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2019;31(7):432–443. doi:10.1016/j.clon.2019.04.006
14. Yi M, Jiao D, Xu H et al. Biomarkers for predicting efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors // *Mol Cancer.* 2018;17(1):129. doi:10.1186/s12943-018-0864-3

Поступила в редакцию 28.05.2021 г.

*A.Yu. Zozulya, I.A. Baldueva, A.S. Artemyeva,
S.N. Novikov, A.L. Muravtseva, D.V. Girdyuk,
N.V. Emelyanova, E.I. Tyuryaeva, E.A. Fedosova,
F.E. Antipov, A.I. Arseniev, M.M. Girshovich,
S.V. Kanaev, A.M. Belyaev*

Changes of immune status in patients with different PD-L1 expression after stereotactic body radiation therapy of oligometastasis

FSBU «N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology» Ministry of health of Russian Federation, St Petersburg

Purpose. To study the influence of PD-L1 expression on the dynamics of immunological changes before and at different intervals after stereotactic body radiation therapy (SBRT) of oligo lesions.

Materials and methods. A quantitative assessment and analysis of blood immunological parameters was conducted before irradiation, 3–4 weeks and 6–8 weeks after SBRT in patients with oligometastases in the liver or lungs, in groups with negative and positive expression of PD-L1. All peripheral blood samples were analyzed by flow cytometry. Statistical analysis was performed using Friedman and Nemenyi criteria.

Results. 3–4 weeks after the end of SBRT in group with CPS <1 we observed statistically significant increase of activated T-helpers (CD3⁺CD4⁺HLA-DR⁺), activated cytotoxic T-lymphocytes (CD3⁺CD8⁺HLA-DR⁺), T-lymphocytes (CD3⁺CD19⁻) and T-helpers (CD3⁺CD4⁺). Wherein, activated T-helpers and activated cytotoxic T-lymphocytes statistically significantly increased 6–8 weeks after SBRT compared with the data obtained before irradiation. In the group with CPS >1, we revealed statistically significant increase of activated T-helpers 6–8 weeks after SBRT and decrease of T-regulatory lymphocytes (CD4⁺CD25^{bright}CD127^{low}) 3–4 weeks after SBRT in comparison with the data obtained before radiotherapy. When we analyzed the indicators by the TPS index, most of the statistically significant changes were recorded in the group with negative PD-L1 expression (TPS <1): increasing of activated T-helpers and activated cytotoxic T-lymphocytes 3–4 weeks and 6–8 weeks after SBRT and decreasing of T-regulatory lymphocytes 3–4 weeks after irradiation compared with the data obtained before irradiation.

Conclusion. Groups with negative PD-L1 expression (CPS <1 and TPS <1) are associated with a more active anti-tumor T-cell immune response compared to the patients with positive PD-L1 status (CPS ≥1 and TPS ≥1), however, further researches are needed.

Key words: metastatic tumor process, stereotactic body radiation therapy (SBRT), PD-L1 expression, immune status, activation of T-lymphocytes

С.О. Генинг, Т.В. Абакумова, Д.Р. Долгова, И.И. Антонеева, Т.П. Генинг, И.О. Колодий

Провоспалительные цитокины и циркулирующие опухолевые клетки у больных раком яичников на фоне платиносодержащей химиотерапии

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»

Цркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) — потенциальный источник опухолевой прогрессии. Системное опухоль-ассоциированное воспаление способно влиять на прогноз заболевания и изменять характеристики ЦОК.

Цель. Оценка уровней IL-17A, IL-18 и количества ЦОК у первичных пациенток с раком яичников (РЯ) до лечения и после 3-х курсов платиносодержащей химиотерапии (ХТ) и их связи с ЦОК.

Материалы и методы. В исследование включены 72 пациентки с РЯ. Группа сравнения включала 16 пациенток с доброкачественными опухолями яичников, контроль — 20 здоровых женщин. Количество ЦОК определяли иммунофлуориметрически (CD45-/EpCam+/CK+). Содержание цитокинов оценивали методом ИФА. Для статистической обработки использовали Statistica 13.0, jamovi 1.6.5.0.

Результаты. Содержание IL-17A в крови при доброкачественных опухолях было повышено в сравнении с РЯ ($p=0,012$) и контролем ($p=0,042$). Уровень IL-17A повышался в динамике при адьювантной ХТ ($p=0,017$). В ходе лечения показатель IL-17A был выше среди пациенток с платиночувствительными опухолями, в сравнении с нечувствительными ($p=0,054$). Высокое содержание IL-18 до лечения было связано с развитием платинорефрактерного рецидива ($p=0,014$). Уровни IL-18 до лечения ($p=0,027$) были ниже у пациенток с циторедукцией в первой линии. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) ($p=0,012$) и общая выживаемость (ОВ) ($p=0,030$) были ниже в кластере с высокими IL-18 и числом лейкоцитов до лечения, чем в кластере с низкими показателями. Больше число ЦОК до лечения было ассоциировано с более длительной ВБП (HR 0,82, 95% ДИ 0,69–0,98, $p=0,028$). Число ЦОК до лечения более 5 было связано со снижением ОВ (OR 1,31, 95% ДИ 0,98–1,73, $p=0,064$).

Выводы. Высокий уровень IL-17A в крови ассоциирован с более благоприятными кли-

ническими характеристиками РЯ, а высокий уровень IL-18 в крови до лечения — с менее благоприятными характеристиками и худшим прогнозом. Количество ЦОК не связано с содержанием в крови IL-17A и IL-18. Больше число ЦОК до лечения при РЯ ассоциировано с повышением ВБП, но снижением ОВ.

Ключевые слова: рак яичников, циркулирующие опухолевые клетки, химиотерапия, IL-17A, IL-18

Введение

Рак яичников (РЯ) — агрессивное злокачественное заболевание с высокими показателями смертности [1]. Стандартом лекарственного лечения РЯ является схема с включением карбоплатина и паклитаксела [2]. Иные химиопрепараты менее эффективны в терапии данной патологии, и прогноз болезни в значительной степени определяется чувствительностью опухоли к платиновым препаратам [3]. Так у исходно нечувствительных (платинорефрактерных) пациенток медиана общей выживаемости составляет менее 9 мес [4]. В настоящее время наличие платиночувствительности определяется по клиническому критерию — длительности интервала от последнего введения препарата до рецидива либо прогрессирования заболевания [5] — уже в ходе лечения. В связи с этим продолжается поиск биомаркеров РЯ [6], которые помогли бы выделить группу потенциально платинонечувствительных больных на этапе первичной диагностики либо вскоре после начала терапии, когда существует возможность применить иную лечебную тактику. Наша работа направлена на выявление маркеров «жидкостной биопсии», в частности, в плазме крови. Данный метод привлекателен для онколога своей малоинвазивностью; при РЯ потенциальная применимость маркеров жидкостной биопсии выше, чем маркеров классической биопсии, по причине труднодоступности первичной опухоли.

Цитокины способны как стимулировать, так и подавлять прогрессию злокачественных опу-

холей в зависимости от концентрации и от участия в различных типах защитных реакций [7]. Противоопухолевая активность некоторых цитокинов позволяет рассматривать их в качестве потенциальных терапевтических агентов, однако такой подход находится на стадии изучения и опасен развитием тяжелых нежелательных явлений [8, 9]. Механизмом противоопухолевого эффекта в данном случае может быть индукция цитотоксичности NK-клеток и CD8+цитотоксических Т-лимфоцитов, характерная для острых воспалительных реакций [10]. При хроническом же воспалении — одном из ключевых признаков канцерогенеза [11] — имеет место длительная субоптимальная активация иммунной системы, сопровождающаяся хроническим локальным синтезом ряда цитокинов, обладающих ангиогенными, пролиферативными и хемотаксическими свойствами. Они синтезируются в низких, недостаточных для противоопухолевого действия дозах и вызывают усиление роста опухоли.

IL-18 (IL-1F4) — один из 7 агонистов семейства IL-1 с провоспалительной функцией. В норме в крови существует баланс между содержанием IL-18 и его негативного регулятора IL-18 BP (связывающего белка), однако при патологических состояниях баланс может нарушаться [12]. Рецепторы цитокинов семейства IL-1 экспонируются на всех клетках, обеспечивающих иммунитет [13].

IL-18 участвует в индукции синтеза IFN- γ [14]; его провоспалительная активность также обусловлена способностью активировать транскрипционный фактор NF- κ B [12]. В свою очередь, NF- κ B демонстрирует проопухолевую активность при РЯ [15, 16]. Исследований о влиянии данного цитокина на ЦОК рака яичников в доступной литературе нами не обнаружено. Vilsmaier T. и соавт. изучали подобную взаимосвязь при раке молочной железы [17]; статистический анализ не выявил значимой разницы уровня IL-18 в зависимости от наличия или отсутствия ЦОК, а также выживаемости пациенток.

Семейство IL-17 включает 6 провоспалительных цитокинов. IL-17 синтезируется как лимфоидными, так и нелимфоидными клетками [18]. Доля Т-хелперов, секретирующих провоспалительный интерлейкин-17А (IL-17А) — Th17 — в крови пациенток при РЯ повышена в сравнении со здоровыми донорами, как и экспрессия мРНК IL-17 во фракции РВМС [19]. Роль IL-17 в канцерогенезе РЯ неоднозначна. С одной стороны, IL-17А в микроокружении опухоли способен напрямую стимулировать бета-окисление жирных кислот в клетках РЯ, предоставляя им энергию для пролиферации [20] и провоциро-

вать самообновление стволовоподобных опухолевых клеток [21]. С другой стороны, индукция Th-17-опосредованного иммунного ответа при РЯ обладает потенциальной терапевтической эффективностью [22].

ЦОК способны проникать в кровоток как активно, так и пассивно; они могут иметь различный фенотип и разный злокачественный потенциал, и многие из них погибают в непривычных для клетки солидной опухоли условиях кровеносного русла [23]. Согласно теории «семени и почвы» («seed and soil») [24], для возникновения метастаза необходимо совпадение двух условий: достаточная агрессивность ЦОК и подходящие условия премеастатической ниши. Этот феномен также объясняет развитие местных рецидивов после радикального лечения — ЦОК возвращаются в первичную опухоль, привлекаемые факторами микроокружения [25]. Цитокины могут выступать одним из таких факторов, однако их роль в процессе привлечения ЦОК в орган при раке яичников малоизучена.

Ценность ЦОК как диагностического и прогностического маркера демонстрируется в крупных исследованиях [26]; активно изучается и их предиктивная роль при выборе схемы персонифицированной терапии [27]. Взаимосвязь между численностью ЦОК до лечения и выживаемостью пациенток с РЯ подтверждена в трех мета-анализах, однако прогностическая ценность ЦОК зависима от метода детекции, в настоящее время не имеющего единого стандарта [28]. Так, Poveda A. и соавт. [29] установили порог в ≥ 2 ЦОК для значимого отрицательного влияния на ВБП при рецидиве РЯ после платиносодержащей терапии; в другом исследовании с применением аналогичной методики CellSearch корреляция между числом ЦОК при первичной диагностике и выживаемостью после химиотерапии (ХТ) была незначима [30]. Большинство методов выявления ЦОК основано на экспрессии эпителиальных маркеров, таких как цитокератины и эпителиальная молекула адгезии (EpcAM), на клеточной поверхности, которые в норме отсутствуют на клетках периферической крови [31].

Учитывая недостаточность данных о взаимосвязи ЦОК и плазменных IL-17А и IL-18 между собой и с ответом на ХТ, целью данного исследования стала оценка уровней указанных провоспалительных цитокинов и количества ЦОК у первичных больных РЯ до лечения и после 3-х курсов платиносодержащей ХТ. Вторичной целью работы была оценка возможности использования уровней провоспалительных цитокинов как суррогатного маркера присутствия ЦОК, так как определение ЦОК является трудоемким и дорогостоящим методом.

Материалы и методы

В исследование включены пациентки ($n=72$) с первичным верифицированным РЯ I–IV стадии по FIGO в возрасте от 50 до 70 лет (медиана 64 года), проходившие лечение в гинекологическом отделении областного клинического онкологического диспансера г. Ульяновска в 2018–2020 гг. Критериями включения в исследование были: отсутствие острых заболеваний любой этиологии, хронических инфекционных и аутоиммунных заболеваний, аллергических заболеваний, отсутствие хирургических вмешательств в предшествующие 12 мес и синхронно развивающихся злокачественных опухолей. В группу сравнения вошли пациентки, получавшие хирургическое лечение по поводу доброкачественных опухолей яичников в возрасте от 40 до 60 лет (медиана 55 лет) без онкологически отягощенного анамнеза ($n=16$). Контрольную группу составили 20 соматически здоровых женщин.

Письменное информированное согласие в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (2013 г.) было получено от всех участниц исследования. Исследование было одобрено Этическим комитетом ИМЭиФК Ульяновского государственного университета (протокол № 3 от 15.03.2017 г.). Образцы плазмы крови получали до проведения пациенткой противоопухолевой терапии и после 3-х курсов платиносодержащей ХТ по схеме TP (карбоплатин АУС6+паклитаксел 175 мг/м² внутривенно капельно 1 раз в 3 нед) в адъювантном либо неoadъювантном режиме. Решение об использовании режима ХТ принимали исходя из возможности проведения оптимальной циторедукции при первичной диагностике. Контроль эффективности неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) осуществлялся по клиническим, ультразвуковым параметрам, магнитно-резонансной томографии малого таза и динамике опухолевого маркера СА-125 в сыворотке крови. Хирургическое лечение включало гистерэктомию с двухсторонней сальпингоофоректомией и оментэктомию. Все пациентки были разделены на 3 группы по критерию длительности бесплатинового интервала до прогрессирования болезни в соответствии с рекомендациями GCGJ 4th [5]: платиночувствительный РЯ (рецидив более чем через 6 мес) и платинонечувствительный РЯ, включавший платинорефрактерный (прогрессирование во время или менее чем через 4 нед после окончания ХТ) и платинорезистентный (ранний рецидив — менее чем через 6 мес после проведения последнего курса ХТ).

В ходе исследования был произведен подсчет количества ЦОК иммунофлуориметрическим методом с использованием тройной флуоресцентной метки на приборе Cytotflex S (Beckman Coulter, США). Из 7,5 мл стабилизированной цитратом натрия крови выделялась мононуклеарная фракция клеток методом центрифугирования в градиенте фикола (плотность исследуемой фракции 1,077 г/мл). Клетки мононуклеарной фракции ресуспендировали в фосфатно-солевом буфере с содержанием 1% фетальной бычьей сыворотки (плотность взвеси 1×10^6 клеток в 1 мл) и окрашивали моноклональными антителами (МКА) к лейкоцитарному антигену CD45, мечеными FITC (BioLegend, США), МКА к эпителиальному мембранному антигену EpCAM (CD326), мечеными Pe-Cy7 (BioLegend, США) и МКА к цитокератинам (CK pan), мечеными PE (SigmaAldrich, США). За ЦОК была принята популяция CD45-/EpCAM+/CK+клеток. Цитокиновый профиль сыворотки крови: уровни IL-17A (ООО Цитокин) и IL-18 (ЗАО Вектор-Бест-Волга) оценивали сэндвич-методом иммуноферментного анализа. В статистической обработке данных использовали точный критерий Фишера для оценки номинальных параметров, критерий Манна–Уитни для совместного анализа номинальных и количественных характеристик, корреляционный анализ между количественными переменными по Спирмену. Динамику

уровней цитокинов до и в ходе ХТ оценивали с применением критерия Уилкоксона. Для анализа способности параметров предсказывать наличие платинорефрактерности применяли биномиальную логистическую регрессию; для оценки прогноза безрецидивной (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) — однофакторную и многофакторную регрессию Кокса; для классификации подгрупп больных, согласно уровням изученных показателей, применяли кластерный анализ методом k-средних. Для обработки использовалось ПО Statistica 13.0 (TIBCO, USA) и jamovi 1.6.5.0. Статистически значимыми считались значения при $p \leq 0,05$.

Результаты

Клинические характеристики пациенток исследуемой выборки представлены в табл. 1.

При разделении пациенток на группы платиночувствительных и нечувствительных было установлено, что доля пациенток с неoadъювантной либо адъювантной ХТ, с асцитом или без асцита при первичной диагностике, а также распределение по стадиям значимо не отличались. Однако в группе платиночувствительных пациенток, в сравнении с нечувствительными, чаще выполнялись циторедуктивные операции в первой линии лечения (точный критерий Фишера 20,0, $p < 0,001$). При сравнении клинических характеристик рефрактерных пациенток с остальными пациентками когорты также достигло достоверности лишь различие в частоте выполнения операций (точный критерий Фишера 0,152, $p < 0,001$). НАХТ чаще применялась среди пациенток с распространенной стадией процесса (точный критерий Фишера 20,0, $p < 0,001$).

Уровни IL-17A и IL-18 в плазме крови пациенток с РЯ до лечения значимо не отличались от таковых в контрольной группе ($p=0,116$ и $p=0,331$ соответственно). В то же время содержание IL-17A в крови пациенток с РЯ было ниже, чем у пациенток с доброкачественными опухолями яичников ($p=0,012$), а при доброкачественных опухолях экспрессия IL-17A была повышена в сравнении с контролем ($p=0,042$) (табл. 2).

ЦОК до лечения обнаруживались у 41,9% пациенток с РЯ, максимальное обнаруженное количество в 7,5 мл крови составило 14 клеток. В процессе ХТ ЦОК определялись у 36% пациенток, максимальное количество — 19 клеток (рис. 1).

Среди пациенток группы сравнения ЦОК выявились используемым методом у одной женщины в количестве 3-х клеток в 1 мл крови; по-видимому, данный результат был ложноположительным.

Содержание IL-18 в крови до ХТ не отличалось у пациенток в зависимости от присутствия либо отсутствия ЦОК ($p=0,254$); имелась тенденция к более высокому уровню IL-17A при

Таблица 1. Клинические характеристики пациенток, включенных в исследование

№ п/п	Клиническая характеристика	Число пациенток (%)
1.	Возраст — медиана (IQR* Q1-Q3), лет — 64 (55–68)	
2.	Уровень СА-125 при поступлении — медиана (IQR), Ед/мл — 355 (144–724)	
3.	Стадия FIGO:	
	I	7 (9,7%)
	II	1 (1,4%)
	III	43 (59,7%)
	IV	21 (29,2%)
4.	Наличие асцита при первичной диагностике:	
	да	51 (70,8%)
	нет	21 (29,2%)
5.	Гистологический подтип:	
	серозный	37 (51,4%)
	муцинозный	2 (2,7%)
	эндометриоидный	1 (1,4%)
	светлоклеточный	2 (2,7%)
	недифференцированный	5 (6,9%)
	не определялся из-за CRS 3	2 (2,7%)
	не получен гистоанализ (цитологическая верификация)	23 (31,9%)
6.	Режим химиотерапии:	
	неoadъювантная	51 (70,8%)
	адъювантная	21 (29,2%)
7.	Циторедуктивная операция:	
	проводилась	40 (58,8%)
	не проводилась	32 (41,2%)

* IQR — интерквартильный размах.

Таблица 2. Содержание IL-17A и IL-18 в крови женщин контрольной группы, группы сравнения, пациенток с РЯ до лечения и пациенток с РЯ на фоне ХТ

Показатель	IL-17A				IL-18			
	РЯ до ХТ	РЯ на фоне ХТ	Группа сравнения	Контроль	РЯ до ХТ	РЯ на фоне ХТ	Группа сравнения	Контроль
Медиана, пг/мл	38,36	43,67	63,54	41,48	348,77	299,40	255,77	299,90
Q1, пг/мл	29,53	32,39	51,23	39,58	192,27	210,92	214,24	161,69
Q3, пг/мл	54,69	62,87	70,13	47,13	451,08	389,52	319,03	376,77

наличии ЦОК до лечения ($p=0,060$). В ходе лечения уровни IL-17A и IL-18 в группах с наличием либо отсутствием ЦОК не отличались ($p=0,845$ и $p=0,329$ соответственно). Наблюдалась слабая положительная корреляция между содержанием IL-18 и ЦОК в крови до лечения ($r=0,277$, $p<0,05$); корреляции между IL-17 и ЦОК до лечения, а также обоими цитокинами и ЦОК в ходе лечения отсутствовали.

Изменения уровней IL-17A и IL-18 в ходе ХТ в сравнении с уровнями до лечения в когорте в целом были недостоверны ($p=0,134$ и $p=0,760$ соответственно), однако IL-18 достоверно снижался в группе рефрактерных пациенток

($p=0,011$). В группе адъювантной ХТ в динамике повышался уровень IL-17A ($p=0,017$). Изменение числа ЦОК в ходе ХТ в сравнении с анализом до лечения было недостоверно ($p=0,576$).

Уровни IL-17 и IL-18 до лечения значительно не отличались у пациенток с платиночувствительным и неплатиночувствительным (резистентным+рефрактерным) заболеванием ($p=0,541$ и $p=0,428$ соответственно). Уровень IL-18 в ходе лечения также не отличался между данными группами пациенток ($p=0,641$). Уровень IL-17 в ходе лечения был выше среди пациенток с платиночувствительной опухолью ($p=0,054$) (рис. 2).

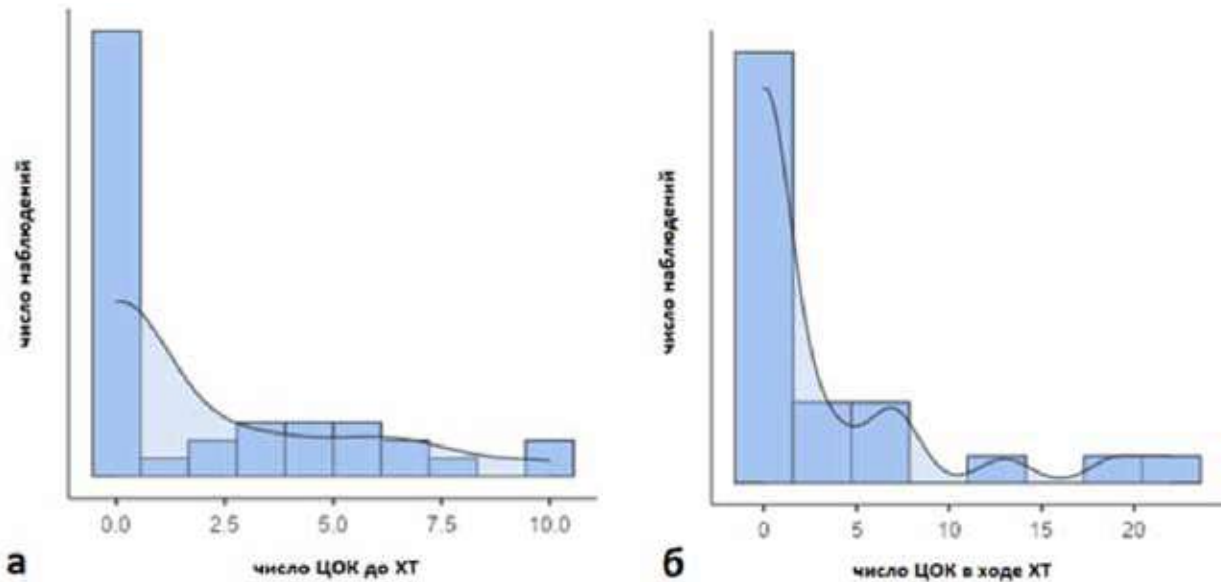


Рис. 1. Распределение числа ЦОК в изученной когорте пациенток с РЯ до (а) и на фоне (б) ХТ

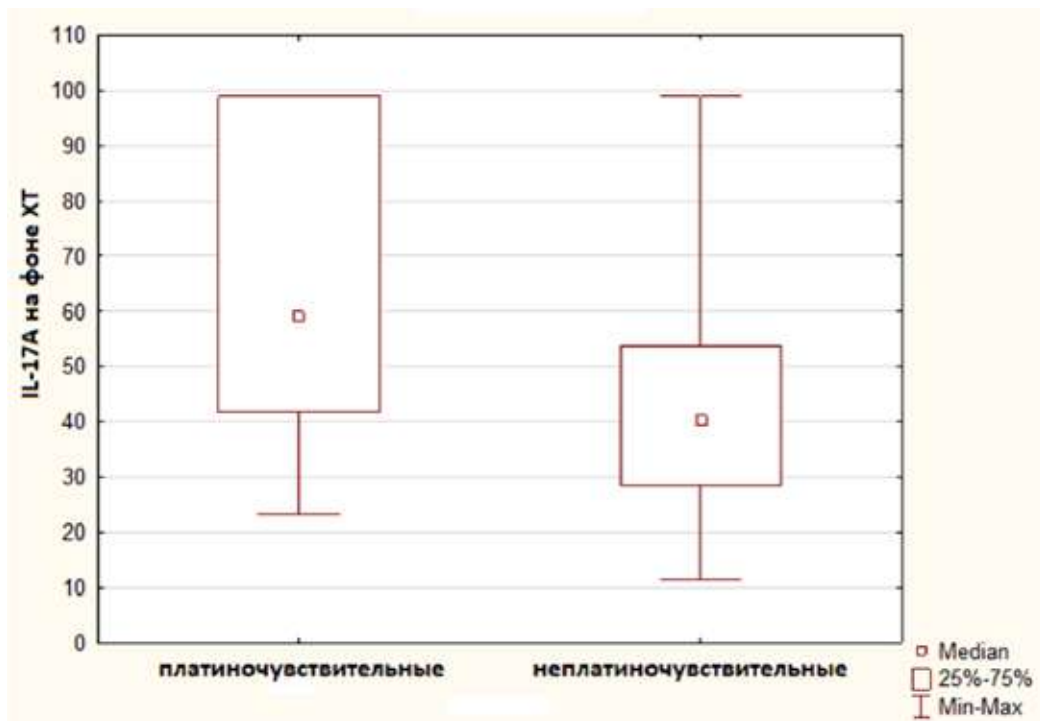


Рис. 2. Содержание IL-17A в крови пациенток с клинически платиночувствительным и платинонечувствительным (резистентным и рефрактерным) РЯ

Число ЦОК до и в ходе лечения значимо не различалось у пациенток с платиночувствительным и неплатиночувствительным (резистентным и рефрактерным) заболеванием ($p=0,441$ и $p=0,632$ соответственно). Также обращает на себя внимание повышенное количество лейкоцитов в крови до лечения у пациенток с неплатиночувствительным заболеванием в сравнении с чувствительным ($p=0,002$), а также с наличием асцита в сравнении с его отсутствием ($p=0,004$). При этом между числом лейкоцитов и уровнем IL-18 в крови до

лечения присутствует регрессионная взаимосвязь ($p<0,001$).

Уровни IL-17 до и в ходе терапии не отличались ($p=0,778$ и $p=0,991$ соответственно) между группой пациенток с рефрактерными опухолями и остальными пациентками когорты (резистентными+чувствительными). Таким образом, содержание IL-17 не было связано с вероятностью возникновения платинорефрактерного рецидива. Содержание IL-18 в крови до лечения у рефрактерных пациенток было выше, чем у остальных ($p<0,001$) (рис. 3).

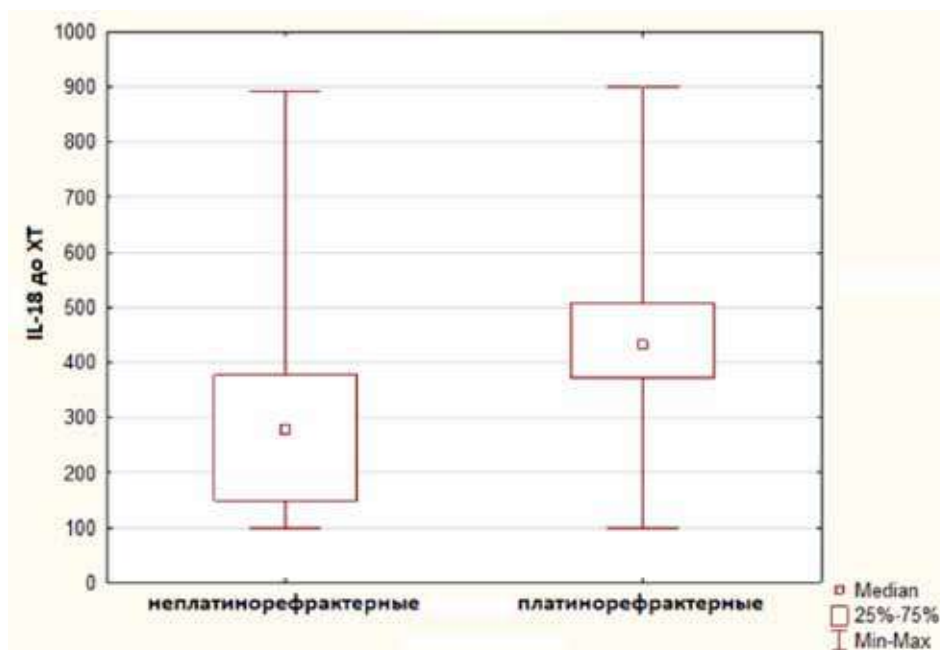


Рис. 3. Содержание IL-18 в крови пациенток с клинически платинорефрактерным и неплатинорефрактерным (резистентным и чувствительным) РЯ

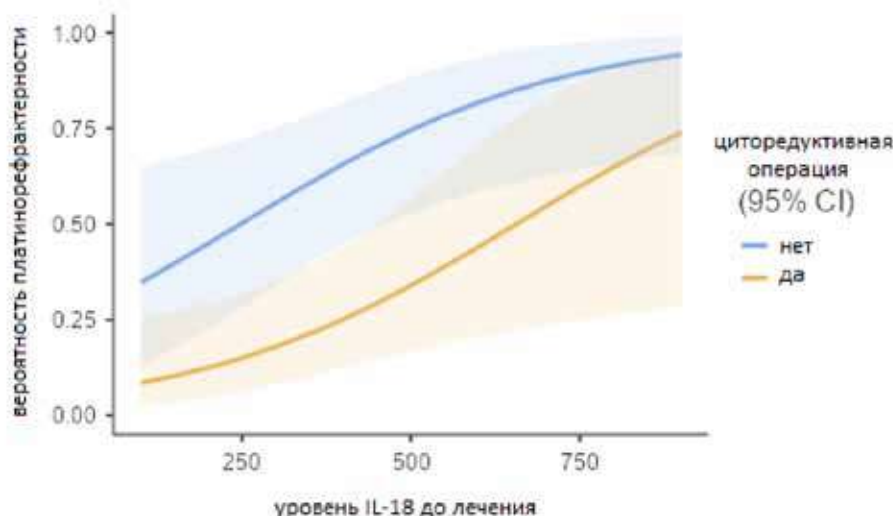


Рис. 4. Вероятность платинорефрактерности РЯ в зависимости от выполнения циторедуктивной операции в первой линии лечения и уровня IL-18 в крови до начала терапии

Уровень IL-18 в ходе лечения у рефрактерных пациенток не отличался от остальных пациенток ($p=0,232$); не было достоверных различий и в количестве ЦОК до и после ХТ ($p=0,670$ и $p=0,863$ соответственно). Содержание IL-17, IL-18 и ЦОК в крови до и на фоне ХТ не отличалось в зависимости от стадии заболевания, в группах адъювантной и неадъювантной ХТ. Уровни IL-17, IL-18 и ЦОК до лечения не коррелировали с уровнем СА-125. Наблюдалась умеренная положительная корреляция между числом ЦОК на фоне ХТ и уровнем СА-125 при первичной диагностике ($r=0,403$; $p<0,001$). Уровни IL-17, IL-18 и ЦОК в крови до ХТ не отличались в зависимости

от наличия асцита при первичной диагностике ($p=0,967$, $p=0,695$ и $p=0,494$), однако в процессе ХТ число ЦОК у пациенток с наличием асцита было ниже ($p=0,045$). Содержание IL-17, IL-18 в процессе ХТ в зависимости от наличия асцита не отличалось ($p=0,129$ и $p=0,877$ соответственно). Среди пациенток, которым в ходе первой линии лечения была выполнена циторедуктивная операция (в комбинации с адъювантной либо неадъювантной ХТ), уровни IL-18 были ниже, чем у неоперированных пациенток как до лечения ($p=0,027$), так и в процессе терапии ($p=0,052$). Показатели IL-17 и ЦОК до и в ходе лечения в этих группах не различались.

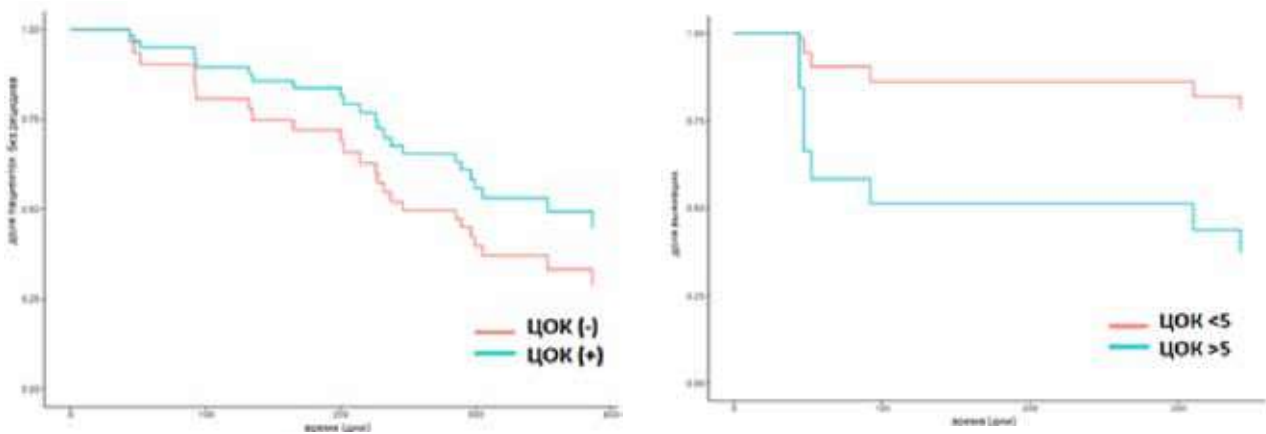


Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования (а) и общая выживаемость (б) пациенток с различным количеством ЦОК до лечения с учетом наличия либо отсутствия циторедуктивного вмешательства в первой линии

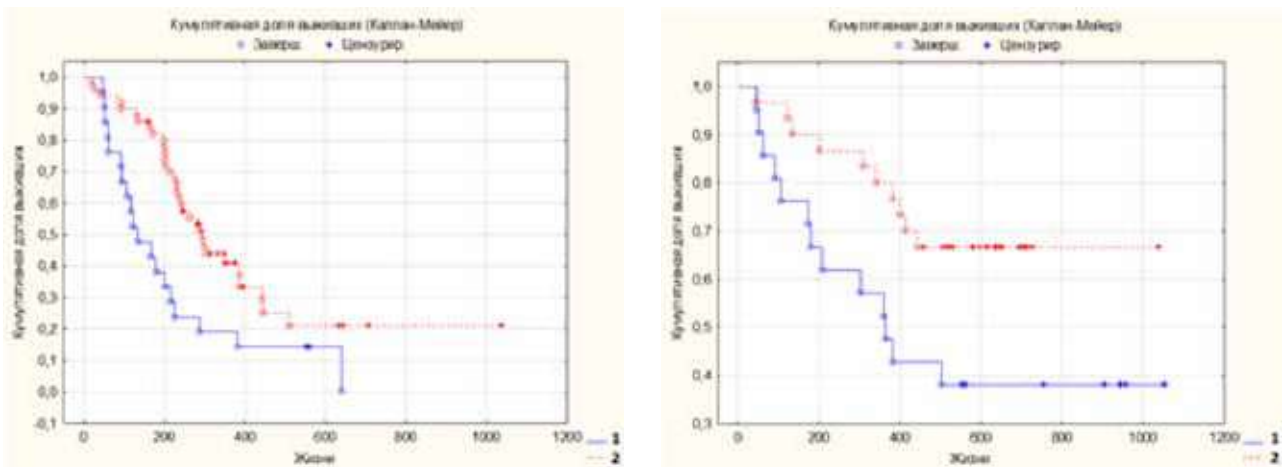


Рис. 6. Безрецидивная (а) и общая (б) выживаемость в кластерах пациенток с высоким (1) и с низким (2) содержанием IL-18 и числом лейкоцитов в крови до лечения

Таблица 3. Регрессионный анализ предикторов выживаемости без прогрессирования с учетом числа циркулирующих опухолевых клеток до лечения и клинических характеристик

Параметр	ОР* (95% ДИ), однофакторный анализ	ОР (95% ДИ), многофакторный анализ
Неoadьювантная ХТ	2,42 (0,54–10,90) p=0,249	1,48 (0,11–20,00) p=0,768
Циторедукция в первой линии	0,18 (0,06–0,58) p=0,004	0,00 (0,00–0,29) p=0,011
Асцит при первичной диагностике	4,70 (0,61–36,45) p=0,138	52,10 (1,36–1990,68) p=0,033
Стадия III–IV FIGO	4,66 (0,63–34,55) p=0,132	4,00 (0,40–39,88) p=0,237
ЦОК до лечения	0,95 (0,82–1,10) p=0,496	0,80 (0,67–0,97) p=0,020

*ОР — отношение рисков.

При построении модели биномиальной логистической регрессии для предсказания наличия рефрактерного заболевания из изученных показателей уровень IL-18 до лечения вносил малый, но значимый вклад ($p=0,014$, OR 1,004, 95% ДИ 1,001–1,008), снижая AIC модели в уравнении в сочетании с фактором выполнения циторедуктивной операции ($p=0,005$, OR 0,175, 95% ДИ 0,005–0,583; характеристики модели: хи-квадрат 19,5, R^2 0,233, специфичность 0,703, чувствительность 0,720, точность 0,710, $p<0,001$) (рис. 4). Таким образом, содержание IL-18 до лечения имеет некоторый предсказательный по-

тенциал в отношении возникновения платино-рефрактерного рецидива.

При проведении многофакторного регрессионного анализа для ВБП, после удаления факторов с недостоверной предиктивной значимостью (табл. 3), модель включала факт выполнения циторедуктивной операции в первой линии терапии и количество ЦОК до лечения (R^2 0,368, LR тест 19,2, $p<0,001$), причем большее число ЦОК было связано с более длительной ВБП (ОР 0,82 95% ДИ 0,69–0,98, $p=0,028$). Более того, присутствие ЦОК в любом из двух анализов (до, либо во время ХТ) было также ассоциировано

с повышением ВБП в многофакторной модели (ОР 0,30 95% ДИ 0,12–0,73, $p=0,008$).

В то же время при оценке общей выживаемости число ЦОК до лечения более 5 было связано со снижением ее продолжительности ($p=0,033$, ОР 8,19 95% ДИ 1,11–60,27) в модели (R^2 0,329, LR тест 8,77, $p=0,012$) с учетом выполнения циторедуктивной операции ($p=0,013$, ОР 0,10 95% ДИ 0,02–0,62) (рис. 5). В однофакторном анализе ОВ также наблюдалась тенденция к снижению ОВ с повышением числа ЦОК до лечения (ОР 1,31, 95% ДИ 0,98–1,73, $p=0,064$).

Показатели уровней IL-17A, IL-18 как до, так и во время лечения не вносили значимого вклада в предиктивные модели безрецидивной и общей выживаемости. Однако при проведении кластерного анализа методом k-средних на основании показателей IL-18 и числа лейкоцитов в крови до лечения можно было выделить два кластера пациенток: кластер 1 со средним значением IL-18 576,72 пг/мл и средним количеством лейкоцитов $8,08 \times 10^9/\text{л}$, и кластер со средним значением IL-18 274,17 пг/мл и количеством лейкоцитов $6,72 \times 10^9/\text{л}$ ($F=77,2$, $p<0,001$ и $F=5,54$, $p=0,021$ соответственно). При сравнении клинических характеристик между кластерами достоверно не различались доля выполнения циторедуктивных операций, применения неoadъювантной либо адъювантной ХТ, доля пациенток с асцитом при первичной диагностике, распределение по стадиям и уровень СА-125, в то же время анализ выживаемости выявил более низкую безрецидивную и общую выживаемость в кластере 1 (с высоким содержанием IL-18 и числом лейкоцитов) (логранговый критерий, $p=0,012$ и $p=0,030$ соответственно) (рис. 6).

Обсуждение

Согласно полученным данным, содержание IL-17A, IL-18 и ЦОК в крови пациенток с РЯ было связано с клиническими характеристиками заболевания. Интерпретация полученных результатов в отношении IL-17A возможна с точки зрения роли данного цитокина в противоопухолевом иммунитете. Молекулярные подтипы IL-17A-продуцирующих клеток разнообразны [32]. В ткани РЯ в большом количестве присутствуют Th17-клетки [33]; кроме них $\gamma\delta$ T-клетки производят IL-17A в очаге как злокачественных, так и доброкачественных опухолей яичников, высокое число данных клеток является неблагоприятным фактором, положительно связанным с размером первичной опухоли и наличием поражения лимфатических узлов [34]. С другой стороны, при химиочувствительном РЯ повышена экспрессия MUC5B, стимулируемого IL-17 в опухолевом очаге [35].

Ранее проведенные исследования показали, что высокая концентрация IL-17A в асцитической жидкости при РЯ ассоциирована с повышением общей выживаемости [36]. В нашей популяции содержание IL-17A в крови при доброкачественных опухолях было повышено в сравнении с РЯ и контрольной группой, что может свидетельствовать о развитии адекватного иммунного ответа на доброкачественную патологию и, напротив, иммуносупрессии при раке. Мы также наблюдали повышение содержания IL-17A в крови в динамике в подгруппе адъювантной ХТ, и в данном контексте можно рассматривать оперативное вмешательство как стрессовый фактор (триггер) для иммунной системы. Уровень IL-17A в ходе лечения был выше среди пациенток с платиночувствительными опухолями в сравнении с нечувствительными. Это согласуется с данными Wei Y. и соавт., выделившими три подтипа рака яичников на основании экспрессии иммуноассоциированных генов в опухоли, при этом сигнальный путь дифференцировки Th17-клеток и путь IL-17 были наиболее активны в 3 подтипе РЯ. Данный подтип отличался высокой экспрессией генов иммунных контрольных точек, высоким содержанием дендритных клеток, макрофагов M1, CD4+ T-клеток памяти, что сопровождалось более благоприятным прогнозом заболевания [37].

Известно, что IL-18 гиперэкспрессируется в ткани РЯ [38], но в опухолевых клетках и асцитической жидкости РЯ гиперэкспрессируется IL-18-связывающий белок [39]. Данные о влиянии IL-18 на противоопухолевый иммунитет противоречивы: при раке молочной железы он способен индуцировать экспрессию PD-1 и повышать иммуносупрессивную фракцию NK-клеток [40], а при РЯ стимуляция NK-клеток при помощи IL-18 повышает противоопухолевую активность *in vitro* [41]. Предполагается, что иммуносупрессивный эффект IL-18 на NK-клетки в значительной степени зависит от гормональных факторов в микроокружении опухолей [42]. Стоит отметить, что в работе Nakamura M. и соавт. [43], в которой оценивались паттерны экспрессии медиаторов воспаления в ткани РЯ и их взаимосвязь с ОВ больных, высокая экспрессия цитокинов Th17-клеток и низкая экспрессия IL-18 были связаны с повышением выживаемости. Кроме того, через рецепторы IL-18 может действовать IL-37, имеющий проонкогенную функцию при РЯ [44].

В нашей популяции показатель IL-18 в крови до лечения у рефрактерных пациенток был выше, чем у резистентных и чувствительных, и снижался на фоне терапии. Высокое содержание IL-18 до лечения имело некоторую (однако, невысокую) предиктивную ценность в отношении рефрактерного рецидива. Уровни IL-18 как до,

так и в ходе лечения были ниже у пациенток с циторедукцией в первой линии, то есть в тех более благоприятных случаях, когда опухоль оказывалась операбельной. Кроме того, мы наблюдали высокое число лейкоцитов в общем анализе крови при неплатиночувствительном (рефрактерном и резистентном) РЯ в сравнении с чувствительным, а также при наличии асцита в сравнении с его отсутствием. При этом с возрастом число лейкоцитов повышался и уровень IL-18 до лечения.

В работе Akahiro J. и соавт. [45] повышенный сывороточный уровень IL-18 был ассоциирован со снижением ОВ пациенток в однофакторном анализе, однако во многофакторном анализе тенденция не подтвердилась, что согласуется с нашими данными, несмотря на различие в схемах лечения включенных в исследования пациенток. Однако в кластере пациенток с высоким содержанием IL-18 и высоким числом лейкоцитов в крови до лечения БРВ и ОВ были достоверно ниже, чем в кластере с низким содержанием, при схожих клинических параметрах (доля пациенток с неоадьювантной либо адьювантной ХТ, наличие асцита, уровень СА-125, стадия заболевания, выполнение циторедукции в первой линии). Таким образом, вероятно, что повышение содержания IL-18 является следствием прогрессирования злокачественного процесса и выраженного опухолеассоциированного воспаления.

ЦОК являются перспективным направлением исследований, но результат их простого количественного подсчета не всегда связан с ОВ пациенток при РЯ [46, 47]. В нашем исследовании большее число ЦОК было ассоциировано с более длительной ВБП в многофакторном анализе. Более того, присутствие ЦОК в любом из двух анализов (до, либо во время ХТ) также было ассоциировано с повышением ВБП. При оценке же ОВ число ЦОК до лечения более 5 было связано со снижением ее продолжительности. Возможно, что разнонаправленность наблюдаемых тенденций связана с изменением свойств ЦОК в процессе лечения. Все больше исследований свидетельствуют о том, что ЦОК РЯ не проявляют чисто эпителиальный фенотип (маркеры которого мы применяли для подсчета), но имеют ряд промежуточных эпителиально-мезенхимальных фенотипов [48, 49]. Изменение фенотипа в мезенхимальную сторону позволяет ЦОК внедряться из сосудов в ткани и переживать в состоянии «спячки» неблагоприятный для пролиферации период химиотерапевтического лечения [50], после чего клетка вновь может вернуться к клеточному циклу и дать начало рецидивному очагу. Мы констатировали отсутствие статистически значимых взаимосвязей

между числом ЦОК и содержанием IL-17A и IL-18 в крови пациенток до и на фоне терапии, что указывает либо на взаимную независимость вклада изученных маркеров в прогрессию РЯ, либо на наличие сложных сигнальных каскадов посредников между ними.

Вывод

Высокий уровень IL-17A в крови в динамике лечения ассоциирован с более благоприятными клиническими характеристиками рака яичников, а высокий уровень IL-18 в крови до лечения — с менее благоприятными характеристиками и худшим прогнозом заболевания. Количество циркулирующих опухолевых клеток у пациенток с РЯ в динамике не связано с содержанием в крови IL-17A и IL-18. Большее число ЦОК до лечения при РЯ ассоциировано с повышением безрецидивной, но снижением общей выживаемости.

Вклад авторов:

Генинг С.О. — поиск литературы, статистическая обработка данных, написание черновика рукописи;

Абакумова Т.В. — поиск литературы, сбор материала, проведение лабораторных исследований;

Долгова Д.Р. — сбор материала, проведение лабораторных исследований;

Антонеева И.И. — набор, ведение и наблюдение пациенток;

Генинг Т.П. — дизайн исследования, написание финального варианта рукописи;

Колодий И.О. — статистическая обработка данных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Благодарности

Работа выполнена в рамках программы повышения конкурентоспособности Казанского федерального университета и субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности. Авторы благодарят АНО «Научно-исследовательский центр ДНК» за возможность проведения научного исследования на проточном цитометре Cytotflex S на безвозмездной основе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F. et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Re-

- search on Cancer [Electronic resource]. 2018. URL:https://gco.iarc.fr/today (accessed: 20.12.2020).
2. Тюляндин С.А., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2020;10(3s2):188–200. doi:10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-164-176 [Tyulyandin S.A, Kolomic L.A, Morhov K.YU. et al. Practical recommendations for drug treatment of ovarian cancer, primary cancer of the peritoneum and cancer of the fallopian tubes. Malignant tumors: Practical Guidelines RUSSCO. 2020;10(3s2):188–200 (In Russ.)]. doi:10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-164-176
 3. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol*. 2013;24(6):24–32. doi:10.1093/annonc/mdt333
 4. Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine // *CA Cancer J Clin*. 2019;69(4):280-304. doi:10.3322/caac.21559
 5. Friedlander M, Trimble E, Tinker A et al. Clinical trials in recurrent ovarian cancer // *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(4):771–5. doi:10.1097/IGC.0b013e31821bb8aa
 6. Muinao T, Deka Boruah H.P, Pal M. Diagnostic and Prognostic Biomarkers in ovarian cancer and the potential roles of cancer stem cells — An updated review // *Exp Cell Res*. 2018;362(1):1–10. doi:10.1016/j.yexcr.2017.10.018
 7. Luo Z, Wang Q, Lau WB et al. Tumor microenvironment: The culprit for ovarian cancer metastasis? // *Cancer Lett*. 2016;377(2):174–182. doi:10.1016/j.canlet.2016.04.038
 8. Conlon KC, Mijlkovic MD, Waldmann TA. Cytokines in the Treatment of Cancer // *J Interferon Cytokine Res*. 2019;39(1):6–21. doi:10.1089/jir.2018.0019
 9. Almahmoudi R, Salem A, Murshid S. et al. Interleukin-17F Has Anti-Tumor Effects in Oral Tongue Cancer // *Cancers (Basel)*. 2019;11(5):650. doi:10.3390/cancers11050650
 10. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб: Фолиант, 2018 [Simbircev AS. Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases. SPb: Foliant, 2018 (In Russ.).]
 11. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation // *Cell*. 2011;144(5):646–674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013
 12. Dinarello CA, Novick D, Kim S, Kaplanski G. Interleukin-18 and IL-18 binding protein // *Front Immunol*. 2013;4:289. doi:10.3389/fimmu.2013.00289
 13. Esmailbeig M, Ghaderi A. Interleukin-18: a regulator of cancer and autoimmune diseases // *Eur Cytokine Netw*. 2017;28(4):127–140. doi:10.1684/ecn.2018.0401
 14. Yasuda K, Nakanishi K, Tsutsui H. Interleukin-18 in Health and Disease // *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):649. doi:10.3390/ijms20030649
 15. Thakur B, Ray P. Cisplatin triggers cancer stem cell enrichment in platinum-resistant cells through NF- κ B-TNF α -PIK3CA loop // *J Exp Clin Cancer Res*. 2017;36(1):164. doi:10.1186/s13046-017-0636-8
 16. Zheng B, Geng L, Zeng L et al. AKT2 contributes to increase ovarian cancer cell migration and invasion through the AKT2-PKM2-STAT3/NF- κ B axis // *Cell Signal*. 2018;45:122–131. doi:10.1016/j.cellsig.2018.01.021
 17. Vilsmaier T, Rack B, König A et al. Influence of Circulating Tumour Cells on Production of IL-1 α , IL-1 β and IL-12 in Sera of Patients with Primary Diagnosis of Breast Cancer Before Treatment // *Anticancer Res*. 2016;36(10):5227–5236. doi:10.21873/anticancer.11093
 18. Amatya N, Garg AV, Gaffen SL. IL-17 Signaling: The Yin and the Yang // *Trends Immunol*. 2017;38(5):310–322. doi:10.1016/j.it.2017.01.006
 19. Aotsuka A, Matsumoto Y, Arimoto T et al. Interleukin-17 is associated with expression of programmed cell death 1 ligand 1 in ovarian carcinoma // *Cancer Sci*. 2019;110(10):3068–3078. doi:10.1111/cas.14174
 20. Yu C, Niu X, Du Y. et al. IL-17A promotes fatty acid uptake through the IL-17A/IL-17RA/p-STAT3/FABP4 axis to fuel ovarian cancer growth in an adipocyte-rich microenvironment // *Cancer Immunol Immunother*. 2020;69(1):115–126. doi:10.1007/s00262-019-02445-2
 21. Xiang T, Long H, He L et al. Interleukin-17 produced by tumor microenvironment promotes self-renewal of CD133+ cancer stem-like cells in ovarian cancer // *Oncogene*. 2015;34(2):165–76. doi:10.1038/onc.2013.537
 22. Block MS, Dietz AB, Gustafson MP et al. Th17-inducing autologous dendritic cell vaccination promotes antigen-specific cellular and humoral immunity in ovarian cancer patients // *Nat Commun*. 2020;11(1):5173. doi:10.1038/s41467-020-18962-z
 23. Pantel K, Speicher MR. The biology of circulating tumor cells // *Oncogene*. 2016;35(10):1216–1224. doi:10.1038/onc.2015.192
 24. Akhtar M, Haider A, Rashid S, Al-Nabet ADMH. Paget's «Seed and Soil» Theory of Cancer Metastasis: An Idea Whose Time has Come // *Adv Anat Pathol*. 2019;26(1):69–74. doi:10.1097/PAP.0000000000000219
 25. Zhang Y, Ma Q, Liu T et al. Interleukin-6 suppression reduces tumour self-seeding by circulating tumour cells in a human osteosarcoma nude mouse model // *Oncotarget*. 2016;7(1):446–58. doi:10.18632/oncotarget.6371
 26. Rack B, Schindlbeck C, Jückstock J et al. Circulating tumor cells predict survival in early average-to-high risk breast cancer patients // *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(5):dju066. doi:10.1093/jnci/dju066
 27. Le Du F, Fujii T, Kida K et al. EpCAM-independent isolation of circulating tumor cells with epithelial-to-mesenchymal transition and cancer stem cell phenotypes using ApoS-tream® in patients with breast cancer treated with primary systemic therapy // *PLoS One*. 2020;15(3):e0229903. doi:10.1371/journal.pone.0229903
 28. Giannopoulou L, Kasimir-Bauer S, Lianidou ES. Liquid biopsy in ovarian cancer: recent advances on circulating tumor cells and circulating tumor DNA // *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(2):186–197. doi:10.1515/cclm-2017-0019
 29. Poveda A, Kaye SB, McCormack R et al. Circulating tumor cells predict progression free survival and overall survival in patients with relapsed/recurrent advanced ovarian cancer // *Gynecol Oncol*. 2011;122(3):567–72. doi:10.1016/j.ygyno.2011.05.028
 30. Behbakht K, Sill MW, Darcy KM et al. Phase II trial of the mTOR inhibitor, temsirolimus and evaluation of circulating tumor cells and tumor biomarkers in persistent and recurrent epithelial ovarian and primary peritoneal malignancies: a Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol Oncol*. 2011 Oct;123(1):19–26. doi:10.1016/j.ygyno.2011.06.022
 31. Kiss I, Pospisilova E, Kolostova K. et al. Circulating Endometrial Cells in Women With Spontaneous Pneumothorax // *Chest*. 2020;157(2):342–355. doi:10.1016/j.chest.2019.09.008
 32. Nelson MH, Knochelmann HM, Bailey SR et al. Identification of human CD4+ T cell populations with distinct antitumor activity // *Sci Adv*. 2020;6(27):eaba7443. doi:10.1126/sciadv.aba7443
 33. Miyahara Y, Odunsi K, Chen W et al. Generation and regulation of human CD4+ IL-17-producing T cells in ovarian

- cancer // Proc Natl Acad Sci USA. 2008;105(40):15505–10. doi:10.1073/pnas.0710686105
34. Chen X, Zhang X, Xu R et al. Implication of IL-17 producing betaT and gammadeltaT cells in patients with ovarian cancer // Hum Immunol. 2020;81(5):244–248. doi:10.1016/j.humimm.2020.02.002
 35. Zheng H, Zhang M, Ma S et al. Identification of the key genes associated with chemotherapy sensitivity in ovarian cancer patients // Cancer Med. 2020;10.1002/cam4.3122. doi:10.1002/cam4.3122
 36. Bilaska M, Pawlowska A, Zakrzewska E et al. Th17 Cells and IL-17 As Novel Immune Targets in Ovarian Cancer Therapy // J Oncol. 2020;2020:8797683. doi:10.1155/2020/8797683
 37. Wei Y, Ou T, Lu Y et al. Classification of ovarian cancer associated with BRCA1 mutations, immune checkpoints, and tumor microenvironment based on immunogenomic profiling // Peer J. 2020;8:e10414. doi:10.7717/peerj.10414
 38. Medina L, Rabinovich A, Piura B. et al. Expression of IL-18, IL-18 binding protein, and IL-18 receptor by normal and cancerous human ovarian tissues: possible implication of IL-18 in the pathogenesis of ovarian carcinoma // Mediators Inflamm. 2014;2014:914954. doi:10.1155/2014/914954
 39. Carbotti G, Barisione G, Orenco AM et al. The IL-18 antagonist IL-18-binding protein is produced in the human ovarian cancer microenvironment // Clin Cancer Res. 2013;19(17):4611–4620. doi:10.1158/1078-0432
 40. Park IH, Yang HN, Lee KJ et al. Tumor-derived IL-18 induces PD-1 expression on immunosuppressive NK cells in triple-negative breast cancer // Oncotarget. 2017;8(20):32722–32730. doi:10.18632/oncotarget.16281
 41. Uppendahl LD, Felices M, Bendzick L et al. Cytokine-induced memory-like natural killer cells have enhanced function, proliferation, and in vivo expansion against ovarian cancer cells // Gynecol Oncol. 2019;153(1):149–157. doi:10.1016/j.ygyno.2019.01.006
 42. Quatrini L, Vacca P, Tumino N et al. Glucocorticoids and the cytokines IL-12, IL-15, and IL-18 present in the tumor microenvironment induce PD-1 expression on human natural killer cells // J Allergy Clin Immunol. 2020;S0091-6749(20):30646–1. doi:10.1016/j.jaci.2020.04.044
 43. Nakamura M, Bax HJ, Scotto D et al. Immune mediator expression signatures are associated with improved outcome in ovarian carcinoma // Oncoimmunology. 2019;8(6):e1593811. doi:10.1080/2162402X.2019.1593811
 44. Beyazit F, Unsal MA. IL18 receptors are required for IL-37-mediated epithelial ovarian tumor progression // Arch Gynecol Obstet. 2017;295(6):1301–1302. doi:10.1007/s00404-017-4388-7
 45. Akahiro J, Konno R, Ito K, Okamura K, Yaegashi N. Impact of serum interleukin-18 level as a prognostic indicator in patients with epithelial ovarian carcinoma // Int J Clin Oncol. 2004;9(1):42–46. doi:10.1007/s10147-003-0360-6
 46. Banys-Paluchowski M, Fehm T, Neubauer H et al. Clinical relevance of circulating tumor cells in ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer // Arch Gynecol Obstet. 2020;301(4):1027–1035. doi:10.1007/s00404-020-05477-7
 47. Kim M, Suh DH, Choi JY et al. Post-debulking circulating tumor cell as a poor prognostic marker in advanced stage ovarian cancer: A prospective observational study // Medicine (Baltimore). 2019;98(20):e15354. doi:10.1097/MD.00000000000015354
 48. Klymenko Y, Johnson J, Bos B et al. Heterogeneous Cadherin Expression and Multicellular Aggregate Dynamics in Ovarian Cancer Dissemination // Neoplasia. 2017;19(7):549–563. doi:10.1016/j.neo.2017.04.002
 49. Blassl C, Kuhlmann JD, Webers A et al. Gene expression profiling of single circulating tumor cells in ovarian cancer — Establishment of a multi-marker gene panel // Mol Oncol. 2016;10(7):1030–42. doi:10.1016/j.molonc.2016.04.002
 50. Prunier C, Baker D, Ten Dijke P, Ritsma L. TGF- β Family Signaling Pathways in Cellular Dormancy // Trends Cancer. 2019;5(1):66–78. doi:10.1016/j.trecan.2018.10.010

Поступила в редакцию 04.03.2021 г.

*S.O. Gening, T.V. Abakumova, D.R. Dolgova,
I.I. Antoneeva, T.P. Gening, I.O. Kolodij*

Proinflammatory cytokines and circulating tumor cells in ovarian cancer patients treated with platinum-containing chemotherapy

Ulyanovsk State University, Russia

Summary. Circulating tumor cells (CTCs) are a potential source of tumor progression. Systemic tumor-associated inflammation can influence the cancer prognosis both independently and by changing the characteristics of CTCs. Data on the role of proinflammatory cytokines and CTCs in the ovarian cancer (OC) chemosensitivity are few and contradictory.

Aim of the study. To assess the IL-17A, IL-18 levels and the number of CTCs in primary patients with OC before treatment and after 3 courses of standard platinum-containing chemotherapy, and the possibility of using these cytokines as a marker of the presence of CTCs.

Materials and methods. The study included 72 patients with OC. The comparison group included 16 patients with benign ovarian tumors, the control group included 20 healthy women. The number of CTCs (CD45-/EpCam+/CK+) was determined immunofluorometrically before and after 3 courses of chemotherapy. The content of cytokines was assessed by ELISA. Statistica 13.0, jamovi 1.6.5.0 were used for data processing.

Results. The level of IL-17A in blood in the benign tumors group was increased in comparison with OC (p=0.012) and control (p=0.042). The content of IL-17A increased over time in the subgroup of adjuvant chemotherapy (p=0.017). During treatment, IL-17A was higher among patients with platinum-sensitive tumors than with non-sensitive ones (p=0.054). High levels of IL-18 before treatment were associated with the development of platinum-refractory relapse (p=0.014). IL-18 levels before (p=0.027) and during treatment (p=0.052) were lower in patients with cytoreductive surgery in first line of treatment. Progression-free survival (PFS) (p=0.012) and overall survival (OS) (p=0.030) were lower in the cluster with high IL-18 and pretreatment leukocyte counts than in the cluster with low scores. Higher quantity of the pretreatment CTCs was associated with longer PFS in a multivariate analysis (HR 0.82 95% CI 0.69–0.98, p=0.028). The number of CTCs before treatment greater than 5 was associated with a decrease in OS (HR 1.31, 95% CI 0.98–1.73, p=0.064).

Conclusions. A high level of IL-17A in the blood during treatment is associated with more favorable clinical characteristics of OC, while a high level of IL-18 in the blood before treatment is associated with less favorable characteristics and a worse prognosis. The number of CTCs in patients with OC is not related to the blood levels of IL-17A and IL-18. A greater number of CTCs before treatment in OC is associated with an increase in PFS, but a decrease in overall survival.

Key words: ovarian cancer, circulating tumor cells, chemotherapy, IL-17A, IL-18

*А.Б. Данилова, Т.Л. Нехаева, Н.А. Ефремова, А.В. Новик, А.Ю. Зозуля, Г.И. Гафтон,
И.А. Балуева*

Оценка эффективности использования тумороидов для индивидуального подбора лекарственной терапии солидных опухолей

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

Подход к лечению злокачественных новообразований, направленный на определение эффективных терапевтических стратегий для каждого пациента, определяет необходимость разработки и использования модельных систем, которые воспроизводят структуру и биологию солидных опухолей человека. В трехмерных культурах сфероидов/тумороидов, представляющих из себя многоклеточные агрегаты малигнизированных клеток, можно создавать интересные межклеточные взаимодействия, градиенты питательных веществ и кислорода, а также клеточную полярность, которая отсутствует в традиционной двухмерной монослойной системе.

Данная работа посвящена сравнительному исследованию *in vitro* жизнеспособности и инвазивных свойств клеток солидных опухолей пациентов под действием химиопрепаратов и их комбинаций с целью оценки эффективности использования 3D-клеточной модельной системы в контексте трансляционной персонализированной медицины.

Основой для создания 3D-клеточных моделей служили культуры клеток солидных опухолей пациентов, которые проходили лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в 2015–2021 гг. Фрагменты опухолевой ткани были получены интраоперационно: 1 — лейомиосаркома (ЛМС), 1 — рабдомиосаркома (РМС), 1 — синовиальная саркома (СС), 2 — миксофибросаркома (МФС), 2 — остеогенная саркома (ОС), 1 — меланома кожи (МК), 1 — рак молочной железы (РМЖ), (n=9).

Проведенный индивидуальный анализ сравнения эффективности воздействия химиотерапевтических препаратов *in vitro* на опухолевые клетки, имеющие различное происхождение и культивируемые в 2D и 3D-модельных системах, с реально наблюдаемой клинической ситуацией подтверждает, что монослойная культура как тест-система подходит в меньшей степени для подбора и индивидуализации лечения больных злокачественными новообразованиями: трехмерная

клеточная система оправдала себя в 77,7% случаев, а монослойная культура — в 44,4% случаев. Комбинация препаратов доксорубицин/ифосфамид и паклитаксел существенно ингибировали подвижность в матрикеле клеток сфероидов, но не влияли на жизнеспособность опухолевых клеток, что наблюдали во всех случаях, кроме ОС #921 и МК #929.

Культивирование опухолевых клеток в виде сфероидов/тумороидов позволяет использовать их как более адекватную доклиническую модель в качестве индивидуальной предиктивной тест-системы, позволяющей производить персонализированный подбор терапии.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, сфероиды, тумороиды, химиорезистентность, доксорубицин, ифосфамид, паклитаксел

Прецизионная онкология — это подход к лечению злокачественных новообразований, который направлен на определение эффективных терапевтических стратегий для каждого пациента [1]. Разработка и использование модельных систем, которые воспроизводят структуру и биологию солидных опухолей человека, необходимы для лучшего понимания патофизиологии процессов, протекающих в опухоли, и разработки новых персонализированных противоопухолевых методов лечения. К сожалению, для многих типов неоплазий традиционные методики культивирования клеток не позволяют адекватно моделировать биологию нативной опухоли. Высокая частота неудач доклинических испытаний в клинических исследованиях ясно демонстрирует ограничения существующих доклинических моделей [2]. В то же время процесс разработки лекарств требует дальнейшего совершенствования в отношении скрининга противоопухолевых терапевтических средств, чтобы сделать этот процесс более экономически эффективным и исключить малоэффективные соединения на самой ранней стадии [3].

В настоящее время существует достаточное разнообразие клеточных систем, воспроизводящих микроокружение солидных опухолей [4]. В 3D-культурах сфероидов, представляющих собой многоклеточные агрегаты малигнизированных клеток, можно создавать интересующие межклеточные взаимодействия, градиенты питательных веществ и кислорода, а также клеточную поляриность, которая отсутствует в традиционной двухмерной монослойной системе [5, 6]. Сфероиды отражают гетерогенность опухолей и содержат зоны пролиферирующих, покоящихся и погибающих клеток, которые также присутствуют в малигнизированной ткани человека, и обладают разной чувствительностью к противоопухолевым препаратам [4, 7]. Кроме того, в стандартных 2D-моделях клетки всегда культивируют на поверхности с более высокой жесткостью (пластиковая чашка Петри — 105 кПа) по сравнению с более низкой жесткостью опухолевого микроокружения мягких тканей (1–25 кПа), что оказывает влияние на организацию компонентов цитоскелета, и, следовательно, на клеточную поляриность, метаболизм и экспрессию белков [8].

Миграция опухолевых клеток является ключевым признаком злокачественности, который ассоциирован с прогрессированием от первично локализованного опухолевого очага к инвазивному и/или метастатическому фенотипу. В традиционных методах оценки миграции опухолевых клеток *in vitro* обычно используют двухмерные гомогенные культуры, где не принимают во внимание гетерогенность опухоли, межклеточные контакты между малигнизированными клетками и клетками стромы опухоли, а также взаимодействия с белками внеклеточного матрикса [9]. Трехмерный анализ миграции на основе туморидов, который более точно отражает микросреду солидной опухоли, учитывая клеточные и внеклеточные взаимодействия, может быть использован для оценки эффективности воздействия лекарственных препаратов [10].

Таким образом, использование трехмерных моделей клеточных культур вносит значительный вклад в процесс открытия и разработки лекарственных средств, являясь важным промежуточным этапом между традиционными однослойными культурами *in vitro* и дорогостоящими исследованиями на животных *in vivo*, позволяющим минимизировать затраты на доклинические испытания. Кроме того, 3D-модели могут быть эффективным инструментом для оценки и выбора наиболее адекватной индивидуальной терапии для злокачественных новообразований определенных нозологий.

Мы представляем исследование *in vitro* жизнеспособности и инвазивных свойств клеток солидных опухолей, выделенных из интраопе-

рационного материала пациентов, проходивших лечение в ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, в 3D-системе под действием химиопрепаратов и их комбинаций, которые применялись для лечения этих больных, с целью оценки эффективности использования 3D-клеточной модельной системы в контексте трансляционной персонализированной медицины.

Материалы и методы

Основой для создания 3D-клеточных моделей служили культуры клеток солидных опухолей пациентов, которые проходили лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в 2015–2021 гг. Фрагменты опухолевой ткани были получены интраоперационно: 1 — лейомиосаркома (ЛМС), 1 — рабдомиосаркома (РМС), 1 — синовиальная саркома (СС), 2 — миксофибросаркома (МФС), 2 — остеогенная саркома (ОС), 1 — меланома кожи (МК), 1 — рак молочной железы (РМЖ) (n=9). Протокол исследования был одобрен этическим комитетом, от всех пациентов было получено информированное согласие, а образцы тканей хранили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и использовали в соответствии с Законом о тканях человека от 2004 г. Клиническая характеристика пациентов, гистологическая верификация опухолей и их локализация представлены в табл. 1.

Монослойные клеточные культуры. После механической дезагрегации тканевых образцов в Медимашине (Dako) клеточную суспензию пропускали последовательно через систему фильтров Filcon 70 и 50 мкм (BD Bioscience, США), после чего помещали в полную питательную среду DMEM/F12, содержащую 20% сыворотки эмбрионов крупного рогатого скота (СЭКРС), глутамин (365 мг/л), инсулин (5 мкг/мл), трансферрин (5 мкг/мл), селен (5 нг/мл) (Invitrogen, США), пенициллин (100 ед/мл), стрептомицин (100 мкг/мл) (Sigma, США), и непрерывно культивировали при 5% CO₂, 100% влажности в пластиковых флаконах (BD Bioscience, США) по методу Freshney [11] с собственными модификациями [12]. После достижения монослоя клетки пересеивали, используя раствор, состоящий из равных долей 0,25% трипсина и 0,02% версена (Биолот, РФ). Культуры опухолевых клеток были получены во всех случаях, клетки культивировали непрерывно не менее 10 пассажей.

Опухолевые сфероиды. Для получения сфероидов применяли метод культивирования на низкоадгезивных поверхностях (Liquid overlay technique) с использованием 96-луночных планшетов Ultra-Low Attachment Surface (Corning, США). Клетки помещали в лунки планшета в посевной концентрации 1×10^5 в 200 мкл полной питательной среды. Сфероиды культивировали 3–8 сут в зависимости от клеточной линии в CO₂-инкубаторе «Heracel» (Thermo Electron LTD GmbH, ФРГ) при 37 °C, во влажной атмосфере с 5% уровнем CO₂. В процессе культивирования на 3–4 сут проводили смену среды в лунках планшета. По окончании культивирования изъятые сфероиды отмывали в фосфатно-солевом буфере, после чего проводили последующие манипуляции.

Химиопрепараты и их комбинации. Выбор химиотерапевтических агентов и их комбинаций для экспериментов *in vitro* был осуществлен в соответствии со схемой лечения пациентов, из образцов злокачественных новообразований которых были приготовлены культуры опухолевых клеток (см. табл. 1). В процессе терапии пациенты имели несколько линий химиотерапии с применением препаратов таксанового ряда, антрациклиновых антибиотиков, алкилирующих

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, из операционного материала которых были получены культуры опухолевых клеток для экспериментальных исследований

#	Пациент, пол, возраст, диагноз	Локализация образца	Лечение до получения опухолевого материала	Эффект лечения по системе RECIST	Лечение после получения опухолевого материала	Эффект лечения по системе RECIST	ОВ ¹ , мес.
728	П., м, 62 г., миксофибросаркома	Метастаз в мягкие ткани	1 линия: AD ²	SD ³	2 линия: Циклофосфан+Метотрексат в метрономном режиме в сочетании с ДКВ ⁴	SD	40,4
982	А., ж, 66 л., миксофибросаркома	Рецидив	1 линия: AI ⁵ 2 линия: GD ⁶	SD PD ⁷	Не проводилось		4,8
793	Р., ж, 42 г., злокачественная гигантоклеточная опухоль мягких тканей	Метастаз в легкое	1 линия: Дакарбазин+Доксорубицин+Циклофосфамид 2 линия: Цисплатин+Циклофосфамид+ Винкристин 3 линия: ТС ⁸ 4 линия: IE ⁹ 5 линия: GD	PD PD PD PD PD	6 линия: ДКВ	PD	4,9
921	Д., ж, 13 л., остеосаркома	Метастаз в легкое	1 линия: Доксорубицин+Цисплатин+Метотрексат 2 линия: ICE ¹⁰	SD PD	Не проводилось		1,3
716	М., ж, 48 л., синовиальная саркома	Рецидив	1 линия: AI 2 линия: ДКВ 3 линия: CyVADIC ¹²	PR ¹¹ PD SD	4 линия: Гемцитабин 5 линия: Пазопаниб	PD SD	10,6
699	М., ж, 28 л., лейомиосаркома	Метастаз в легкое	1 линия: GD 2 линия: AI	PD PR	3 линия: Трабектидин 4 линия: ДКВ 5 линия: Дакарбазин	PD PD PD	56
862	К., м, 12 л., рабдомиосаркома	Метастаз в легкое	1 линия: Винкристин+Ифосфамид+Этопозид+Карбоплатин+Эпирубицин 2 линия: Винкристин+ Топотекан +Циклофосфамид 3 линия: ICE 4 линия: ДКВ	SD PR SD PD	Не проводилось		2,7
929	С., ж, 29 л., меланома кожи	Метастаз в легкое	1 линия: Вемурафениб+Кобиметиниб+Ниволумаб 2 линия: ТС ¹² +Ипилимумаб	SD PD	Не проводилось		2,0
973	К., ж., 40 л., трижды негативный рак молочной железы	Первичная опухоль	1 линия: AC ¹³ 2 линия: ТС 3 линия: Эрибулин+Капецитабин	PD PD PD	Не проводилось		2,0

Примечания.¹ Общая выживаемость (ОВ) от даты получения опухолевого материала до смерти; ² химиотерапия по схеме Доксорубицин+Дакарбазин (AD); ³ Stable Disease (SD); ⁴ дендритно-клеточная вакцина (ДКВ); ⁵ химиотерапия по схеме Доксорубицин+Ифосфамид (AI); ⁶ химиотерапия по схеме Гемцитабин+Доцетаксел (GD); ⁷ Progressive Disease (PD); ⁸ химиотерапия по схеме Паклитаксел+Карбоплатин (ТС); ⁹ химиотерапия по схеме Ифосфамид+Этопозид (IE); ¹⁰ Ифосфамид+Карбоплатин+Этопозид (ICE); ¹¹ Partial Response (PR); ¹² химиотерапия по схеме Циклофосфан, Винкристин, Адриамицин (CyVADIC); ¹³ химиотерапия по схеме Доксорубицин+Циклофосфамид (AC).

Таблица 2. Фармакокинетические характеристики исследуемых химиопрепаратов

Название препарата	Пик концентрации препарата в плазме крови, мкг/мл	10% от пика концентрации препарата в плазме крови, мкг/мл	Период полувыведения из организма, ч
Доксорубицин	0,5	0,05	20
Ифосфамид	222	22,2	15
Паклитаксел	2,17	0,217	13
Цисплатин	2,5	0,25	2

средств: паклитаксел, цисплатин, доксорубин, ифосфамид. В системе *in vitro* были использованы концентрации этих препаратов в соответствии с их фармакокинетическими свойствами: паклитаксел (Новалек Фармасьютикалс, Индия) (пик концентрации в плазме крови (ПК) — 2,17 мкг/мл; 10%ПК — 0,217 мкг/мл), цисплатин (Цисплатин-Тева, Израиль) (ПК — 3 мкг/мл, 10%ПК — 0,3 мкг/мл), комбинация доксорубин (Лэнс-фарм, Россия)+ифосфамид (Холоксан, Бакстер онкология гмбх, Германия) (ПК — 1,0/440 мкг/мл; 10%ПК — 0,1/44 мкг/мл) в соответствии со схемой химиотерапии А1. Для расчета действующей концентрации препарата использовали информацию о пике его концентрации в плазме крови согласно указаниям Salmon S.E. и соавт. (1980) [13]. В данном руководстве рекомендовано принимать *in vitro* в качестве эквивалента терапевтической дозы концентрацию, равную 10% от пика концентрации препарата в плазме крови. Время инкубации в условиях CO₂-инкубатора (+37 °С, 5–6,5% CO₂) с химиопрепаратом соответствовало времени его полувыведения из организма человека (табл. 2).

Определение жизнеспособности опухолевых клеток. Для оценки химиорезистентности и жизнеспособности опухолевых клеток был использован МТТ-тест. МТТ-тест обнаруживает NAD(P)H-зависимую клеточную оксидоредуктазную активность, которая ассоциирована с жизнеспособностью клеток. Этот фермент восстанавливает тетразолиевый краситель МТТ 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромид до нерастворимого формазана. Сфероиды и монослойные культуры помещали в 96-луночные планшеты и инкубировали с химиопрепаратами. Затем в лунки вносили по 10 мкл метаболита МТТ (Roche, Швейцария) в конечной концентрации 0,5 мкг/мл и инкубировали в течение 4 ч (для монослойных культур) и в течение 24 ч (для опухолевых) в условиях CO₂-инкубатора. Далее добавляли 100 мкл диметилсульфоксида (DMSO) и инкубировали дополнительно в течение часа. Для опухолевых содержимое лунок переносили в эппендорфы, центрифугировали, удаляли супернатанты и добавляли 100 мкл DMSO. Затем раствор снова переносили в 96-луночный планшет.

Оптическую плотность (ОП) полученных растворов измеряли на фотометре для микропланшет iMark (Bio-Rad

Laboratories, США) при длине волны 595 нм. Для перевода единиц оптической плотности (Е) в проценты жизнеспособности использовали формулу: $(E_{\text{опыт}} - E_{\text{контроль}}) \times 100\%$.

Оценка инвазивного потенциала опухолевых клеток. Исследование инвазивных свойств опухолевых клеток осуществляли в трехмерной среде — матрикеле (Corning, США) под влиянием цитостатиков с помощью автоматической аналитической системы наблюдения за живыми клетками Cell-IQ (CM Technologies Oy, Финляндия). Опухолевые сфероиды отмывали фосфатно-солевым буфером, после чего высаживали в ячейки 48-луночного планшета, предварительно покрытого полимеризованным матрикелем, с добавлением 700 мкл полной питательной среды, содержащей исследуемые химиопрепараты в соответствующих концентрациях.

Анализ изменения диаметра и площади опухолевых клеток осуществляли с помощью программного обеспечения Cell-IQ® Analyser™ (CM Technologies Oy, Финляндия), которое автоматизирует процесс количественного измерения нескольких параметров клеток на основе фазового контраста. Инвазивный потенциал опухолевых клеток в 3D-системе оценивали по изменению площади, занимаемой сфероидом.

Статистическая обработка. Проводили статистическую обработку данных с использованием W-критерия Уилкоксона для связанных выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Хранение, обработку, статистический анализ данных и визуализацию результатов осуществляли с использованием Microsoft Excel 2019 (Microsoft Corporation, США) и с помощью R v. 4.0.1. [14].

Результаты

После дезагрегации опухолевых фрагментов были получены культуры ЛМС #699, РМС #862, СС #716, МФС #728, #982, ОС #793, #921, МК #929, РМЖ #973. Морфологически все выделенные опухолевые клетки, культивируемые в виде монослоя, отличались высокой гетерогенностью, в том числе в пределах одного гистологического типа, и формировали сфероиды (рис. 1).

Таблица 3. Результаты сравнительного анализа эффективности воздействия химиотерапевтических агентов на жизнеспособность и инвазивные свойства клеток солидных опухолей, культивируемых в 2D и 3D-системах

Клетки	Жизнеспособность (% по отношению к контролю)								Инвазия (скорость изменения площади сфероида, (мкм ² /ч)×10 ³)				
	А1				Паклитаксел				А1		Паклитаксел		Контроль
	ПК		10%ПК		ПК		10%ПК		ПК	10%ПК	ПК	10%ПК	
	2D	3D	2D	3D	2D	3D	2D	3D					
МФС #728	27,1	79,0	34,2	81,8	93,0	92,1	90,7	85,6	0,5	6,06	0,85	1,23	7,54
МФС #982	59,6	82,5	75,6	83,2	79,2	73,1	79,8	98,9	3,6	4,97	2,76	3,26	9,16
РМС #862	26,2	84,2	30,3	86,9	92,3	97,6	92,4	98,8	3,58	4,53	2,69	3,87	6,39
ЛМС #699	–	–	–	–	54,1	106,3	66,0	101,9	–	–	0,41	0,35	11,8
СС #716	80,5	99,3	99,4	94,8	91,7	92,2	99,1	86,7	1,03	8,75	3,5	7,44	12,7
ОС #793	49,8	102,0	60,9	98,0	66,2	94,6	94,9	104,0	1,51	1,21	1,78	2,07	7,49
ОС #921	88,1	88,9	82,5	90,0	92,5	90,0	89,7	89,1	11,02	12,7	10,79	10,79	13,09
РМЖ #973	–	58,1	–	79,3	–	64,4	–	79,5	1,3	4,69	1,49	1,74	7,64
	Цисплатин				Паклитаксел				Цисплатин		Паклитаксел		Контроль
	ПК		10%ПК		ПК		10%ПК		ПК	10%ПК	ПК	10%ПК	
	2D	3D	2D	3D	2D	3D	2D	3D					
МК #929	92,6	89,6	86,0	90,6	137,0	123,4	98,7	108,3	13,25	13,54	9,12	9,51	13,39

Примечания. А1 — доксорубин+ифосфамид; ПК — пик концентрации препарата в плазме крови, мкг/мл; 10%ПК — 10% от пика концентрации препарата в плазме крови, мкг/мл; МФС — миксофибросаркома; РМС — рабдомиосаркома; ЛМС — лейомиосаркома; СС — синовиальная саркома; ОС — остеосаркома; РМЖ — рак молочной железы; МК — меланома кожи.

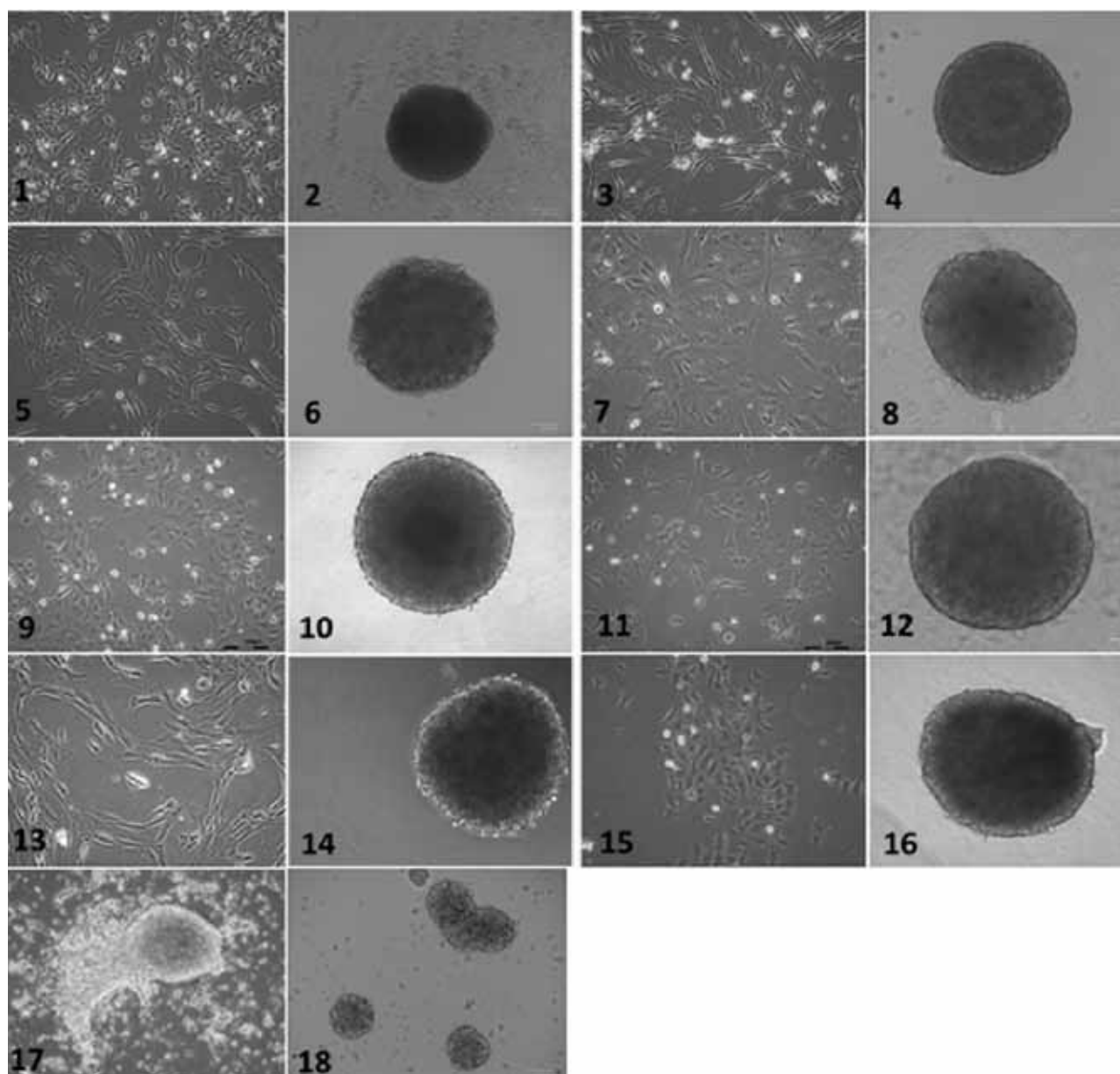


Рис. 1. Монослойные культуры и сфероиды, полученные из фрагментов солидных опухолей пациентов.
 1, 2 — культура клеток синовиальной саркомы #716; 3, 4 — культура клеток лейомиосаркомы #699;
 5, 6 — культура клеток рабдомиосаркомы #862; 7, 8 — культура клеток миксофибросаркомы #728; 9, 10 — культура клеток миксофибросаркомы #982; 11, 12 — культура клеток остеосаркомы #921; 13, 14 — культура клеток остеосаркомы #793;
 15, 16 — культура клеток меланомы кожи #929; 17, 18 — культура клеток рака молочной железы #973.
 Инвертированный микроскоп, фазовый контраст. Масштабная линейка для монослойных культур — 200 мкм, для сфероидов — 100 мкм

Были изучены жизнеспособность и инвазивные свойства клеток солидных опухолей в 2D- и 3D-системе под действием химиопрепаратов и их комбинаций, применяемых для лечения пациентов. Так как число наблюдений было невелико, использовали индивидуальный анализ каждой культуры. Во всех случаях клетки, культивируемые в виде 2D-монослоя, были менее резистентны к воздействию химиотерапевтических агентов по сравнению с клетками в опухолях (табл. 3). Комбинация препаратов доксорубин+ифосфамид (AI) и паклитаксел существенно ингибировали подвижность в

матригеле клеток сфероидов, за исключением остеосаркомы #921 и меланомы #929, на которые препараты практически не оказали воздействия.

Индивидуальный анализ продемонстрировал, что поведение опухолевых клеток, культивируемых в трехмерных системах, воспроизводит реальную клиническую ситуацию, наблюдаемую при терапии пациентов. При этом в 5 случаях из 9 опухолевые клетки, культивируемые в 3D-формате, сохраняли жизнеспособность, но их инвазивные свойства подвергались существенным изменениям.

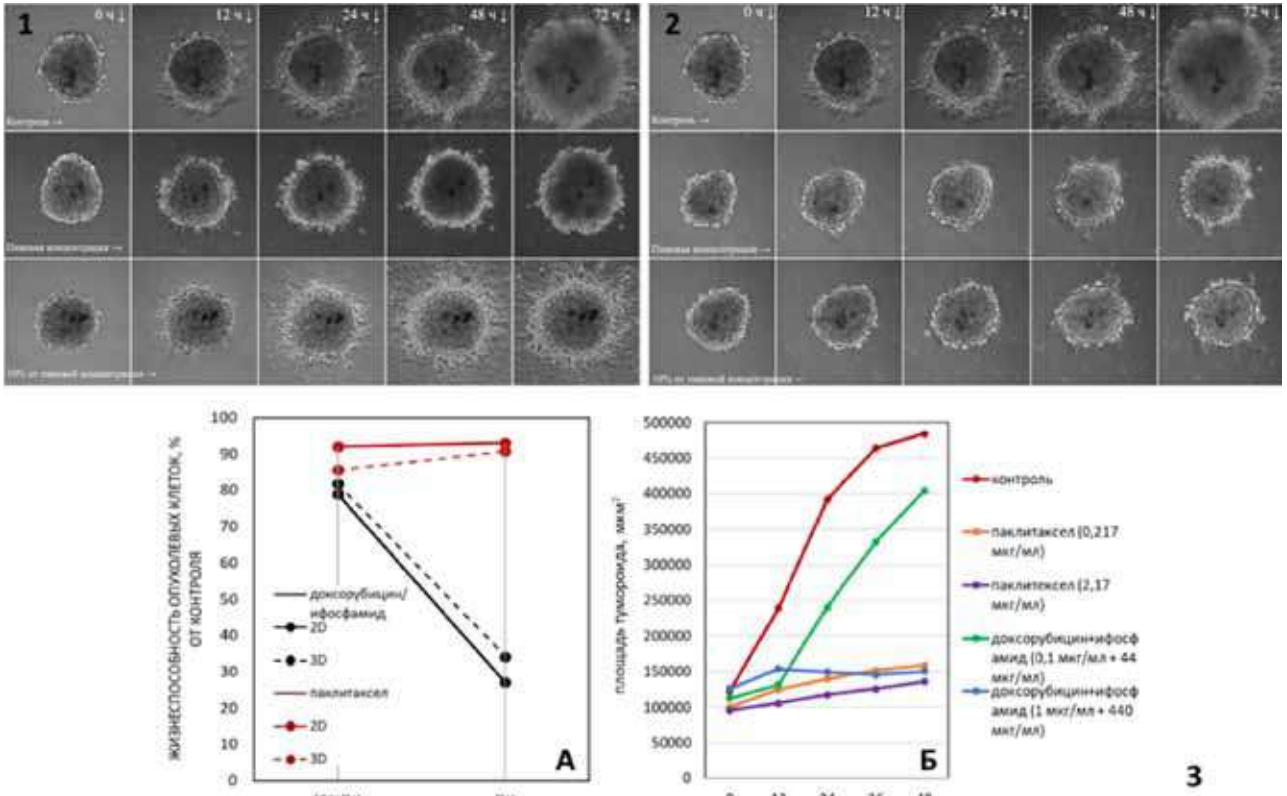


Рис. 2. Воздействие химиопрепаратов на культуру МФС #728, 44 пассаж. 1 — изменение площади сфероидов под воздействием комбинации доксорубицин/ифосфамид; 2 — изменение площади сфероидов под воздействием паклитаксела; 3, А — влияние препаратов на жизнеспособность опухолевых клеток в 2D и 3D-системах, 3, Б — цифровое выражение влияния препаратов на инвазию опухолевых клеток. По оси абсцисс — время наблюдения, ч. Общее время наблюдения 72 ч. Фазовый контраст. Ув. 100

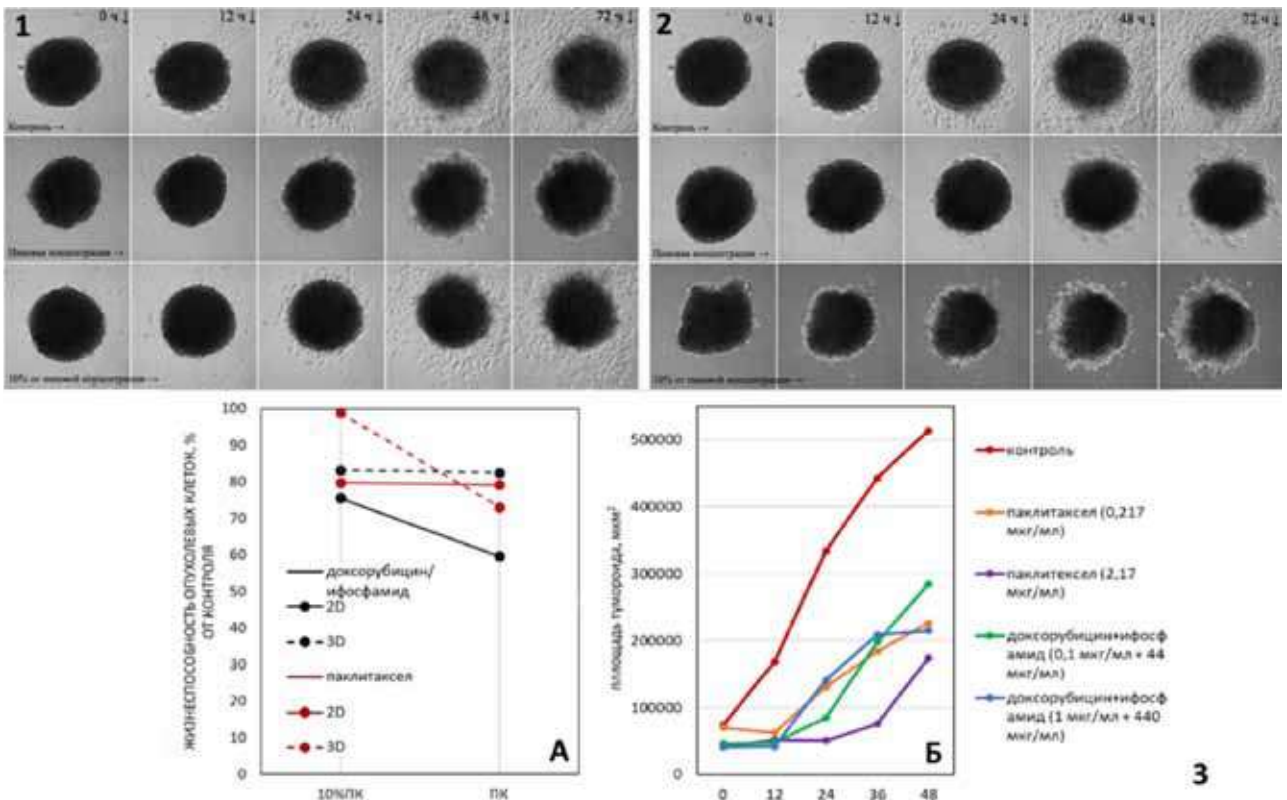


Рис. 3. Воздействие химиопрепаратов на культуру МФС #982, 34 пассаж. 1 — изменение площади сфероидов под воздействием комбинации доксорубицин/ифосфамид; 2 — изменение площади сфероидов под воздействием паклитаксела; 3, А — влияние препаратов на жизнеспособность опухолевых клеток в 2D и 3D-системах, 3, Б — цифровое выражение влияния препаратов на инвазию опухолевых клеток. По оси абсцисс — время наблюдения, ч. Общее время наблюдения 72 ч. Фазовый контраст. Ув. 100

Так, клетки МФС #728 и #982 демонстрировали высокий инвазивный потенциал, скорость изменения площади сфероидов составила 7,54 и 9,16 (мкм²/ч)×10³ соответственно (см. табл. 3). Воздействие комбинации А1 или паклитаксела оказало ингибирующее действие на подвижность опухолевых клеток: скорость распространения сфероидов в матрикеле при концентрации препаратов 10% ПК составила 6,06 и 4,97; 1,23 и 3,26 (мкм²/ч)×10³ соответственно (рис. 2, 3). При этом клетки МФС сохраняли в значительной степени жизнеспособность в сфероидах, в то время как процент живых клеток по отношению к контролю был существенно ниже в монослойных культурах: 2D/3D — 34,2/81,8% и 75,6/83,2% при воздействии 10% ПК комбинации доксорубицин/ифосфамид, и в случае 10%ПК паклитаксела для культуры #982 — 79,8/98,9%, в то же время клетки культуры #728 сохраняли резистентность к этому препарату в обоих случаях. Таким образом, под влиянием паклитаксела, и, в меньшей степени, комбинации препаратов А1, клетки миксофибросарком #728 и #982 в системе 3D сохраняли жизнеспособность, но частично теряли инвазивные свойства. Наблюдаемая картина коррелировала с клинической картиной заболевания пациентов, у которых на фоне данной терапии наблюдали непродолжительное время стабилизацию заболевания: время до прогрессирования от момента забора опухолевого материала для приготовления клеточной культуры составило 7,2 и 3,3 мес. соответственно (см. табл. 1).

Сходную картину выявили при изучении поведения клеток ЛМС #699 в 2D- и 3D-системах культивирования под воздействием паклитаксела, который был использован для терапии пациента М. Клетки ЛМС в сфероидах сохраняли жизнеспособность, но теряли подвижность под влиянием паклитаксела. На фоне терапии ЛМС пищевода комбинацией гемцитабин+доцетаксел у данного больного наблюдали частичный регресс и, далее, разнонаправленную динамику опухолевых очагов.

При культивировании клеток РМС #862 паклитаксел почти не влиял на жизнеспособность опухолевых клеток: в присутствии 10% ПК паклитаксела жизнеспособность образцов монослойных культур составила 92,4%, сфероидов — 98,8%. Была обнаружена химиочувствительность опухолевых клеток к комбинации А1: при добавлении 10%ПК данных препаратов наблюдали уменьшение жизнеспособности малигнизированных клеток в опухолях до 86,9% от контроля.

Тумороиды #862 в условиях без воздействия изучаемых химиопрепаратов проявляли значительный инвазивный потенциал: занимаемая площадь опухоля за 48 ч наблюдения увеличивалась почти в 8 раз: с 44×10³ мкм² до

351×10³ мкм² (рис. 4). Инвазивные свойства опухолевых клеток этой культуры были блокированы при культивировании с паклитакселом: при дозе ПК площадь сфероидов увеличивалась с 42×10³ мкм² только до 172×10³ мкм², при культивировании с комбинацией А1 — с 44×10³ мкм² до 216×10³ мкм². Данный эффект наблюдали также при дозе 10%ПК. Феномен уменьшения жизнеспособности опухолевых клеток и угнетения их способности к инвазии соотносится с клиническими результатами лечения пациента К, когда на фоне трех линий химиотерапии с включением в схему лечения препаратов эпирубицин, паклитаксел и ифосфамид наблюдали частичный регресс опухолевого очага.

Из операционного материала пациента М. с СС, который получил курс комбинированной химиотерапии, включающей схему А1, была получена культура #716. Эксперименты *in vitro* продемонстрировали, что клетки СС в монослое и сфероидах оказались практически не чувствительными к действию химиопрепаратов: при добавлении паклитаксела жизнеспособность снижалась не более чем на 5%, а при добавлении А1 не снижалась. В контроле при культивировании в матрикеле наблюдали высокую скорость инвазии: через 48 ч площадь, занимаемая опухолюмом, увеличилась в 12,6 раз: с 52,3×10³ мкм² до 660×10³ мкм² (рис. 5). Минимальное изменение площади сфероидов было отмечено при культивировании в среде с ПК комбинации А1: от 40×10³ мкм² до 89,1×10³ мкм² и при добавлении 10% ПК той же комбинации химиопрепаратов: с 63,7×10³ мкм² до 483×10³ мкм². Эффект угнетения инвазивных свойств наблюдали и при добавлении обеих концентраций паклитаксела: за 48 ч площадь опухоля увеличивалась с 59×10³ мкм² до 228×10³ мкм² и с 59×10³ мкм² до 416×10³ мкм², соответственно. Картина, наблюдаемая *in vitro*, в данном случае коррелирует с ответом на лечение — частичным регрессом злокачественного новообразования.

Снижение жизнеспособности опухолевых клеток почти в два раза под влиянием комбинации А1 и паклитаксела в монослойных культурах и отсутствие эффекта в сфероидах наблюдали в случае ОС #793 (рис. 6). При этом происходило ингибирование инвазивных свойств клеток данной культуры. Скорость распространения сфероидов в матрикеле уменьшилась с 7,49 до 1,21 и 2,07 (мкм²/ч)×10³ при воздействии 10% ПК А1 и паклитаксела, соответственно. Клинически у больной Р. отмечали непрерывное прогрессирование опухолевого процесса на фоне проводимого лечения при использовании схем химиотерапии дакарбазин+доксирубицин+циклофосфамид, цисплатин+циклофосфамид+винкристин, синдаксел+карбоплатин, ифосфамид+этопозид, гемцитабин+доцетаксел.

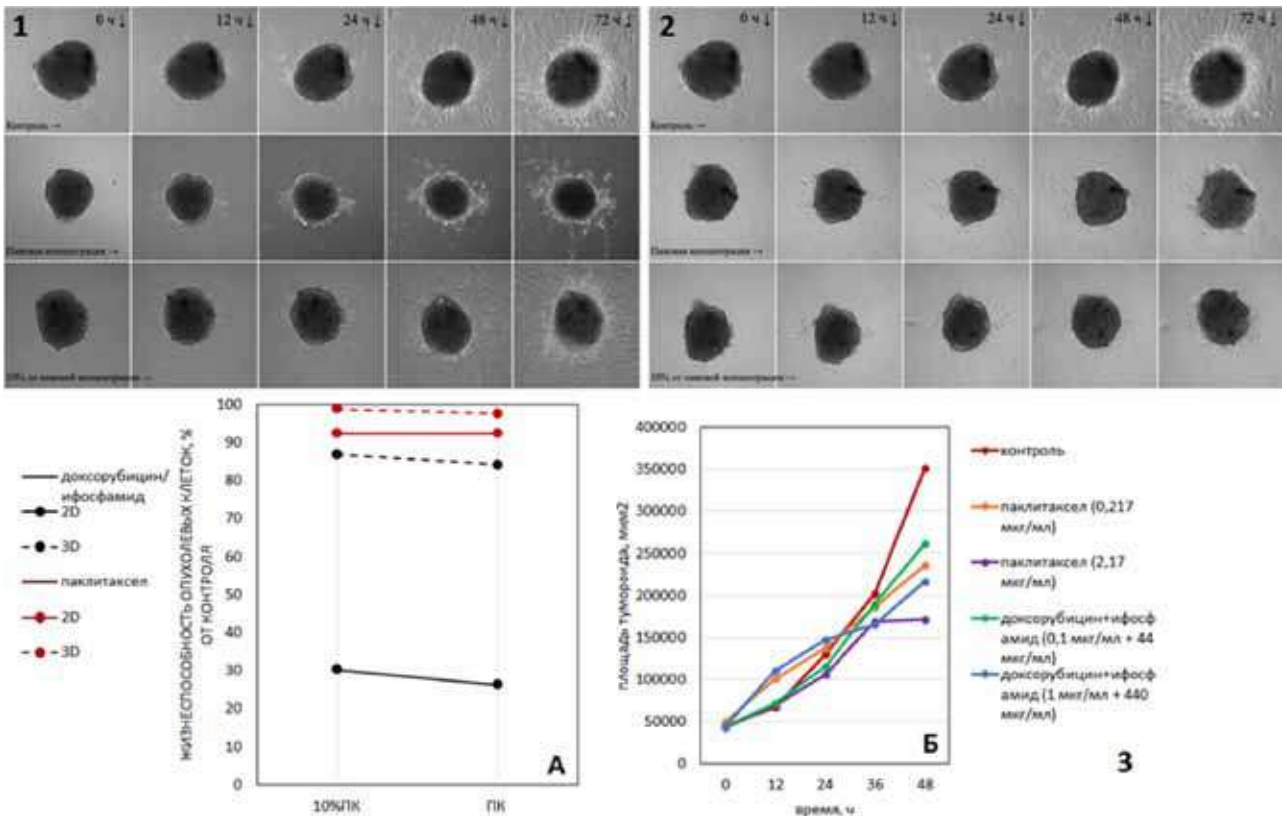


Рис. 4. Воздействие химиопрепаратов на культуру PMS #862, 45 пассаж.

1 — изменение площади сфероидов под воздействием комбинации доxorубин/ифосфамид; 2 — изменение площади сфероидов под воздействием паклитаксела; 3, А — влияние препаратов на жизнеспособность опухолевых клеток в 2D и 3D-системах, Б — цифровое выражение влияния препаратов на инвазию опухолевых клеток. По оси абсцисс — время наблюдения, ч. Общее время наблюдения 72 ч. Фазовый контраст. Ув. 100

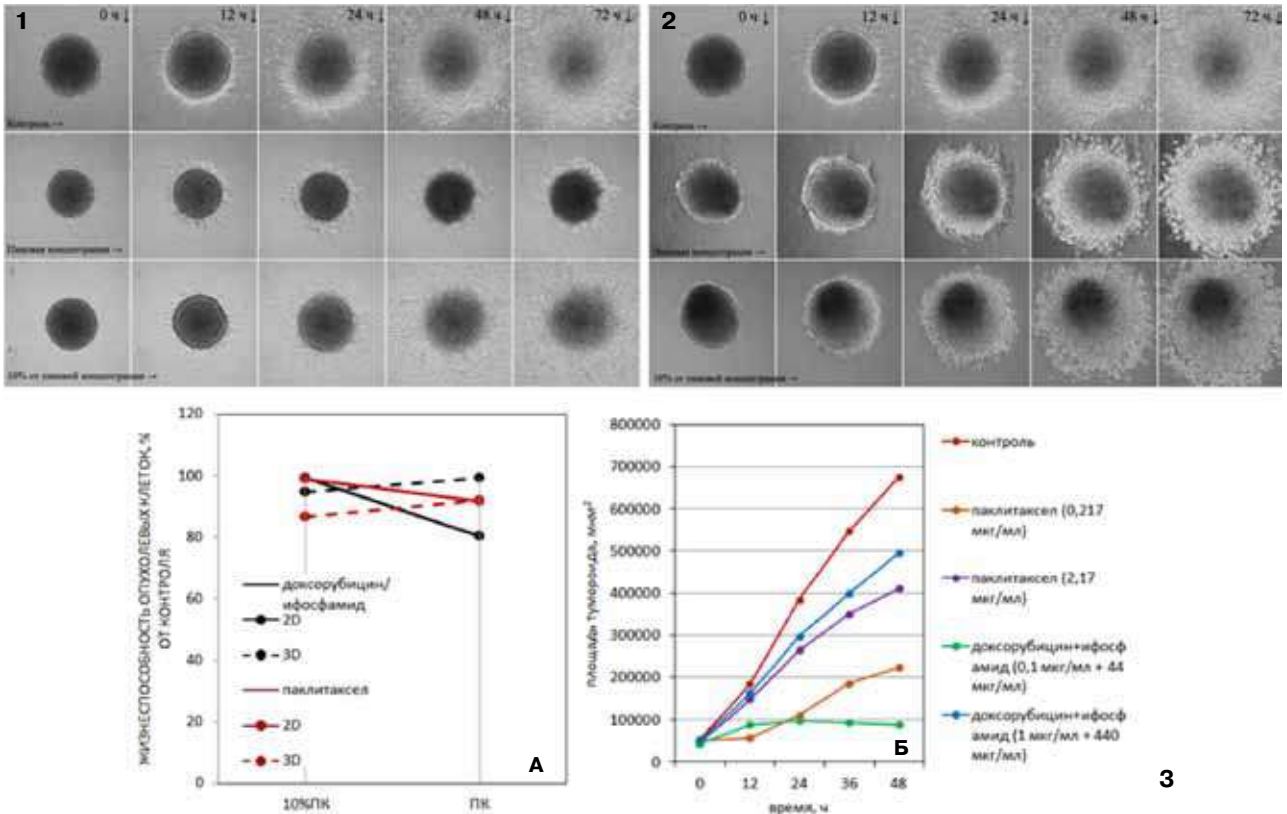


Рис. 5. Воздействие химиопрепаратов на культуру CS #716, 27 пассаж.

1 — изменение площади сфероидов под воздействием комбинации доxorубин/ифосфамид; 2 — изменение площади сфероидов под воздействием паклитаксела; 3, А — влияние препаратов на жизнеспособность опухолевых клеток в 2D и 3D-системах, Б — цифровое выражение влияния препаратов на инвазию опухолевых клеток. По оси абсцисс — время наблюдения, ч. Общее время наблюдения 72 ч. Фазовый контраст. Ув. 100

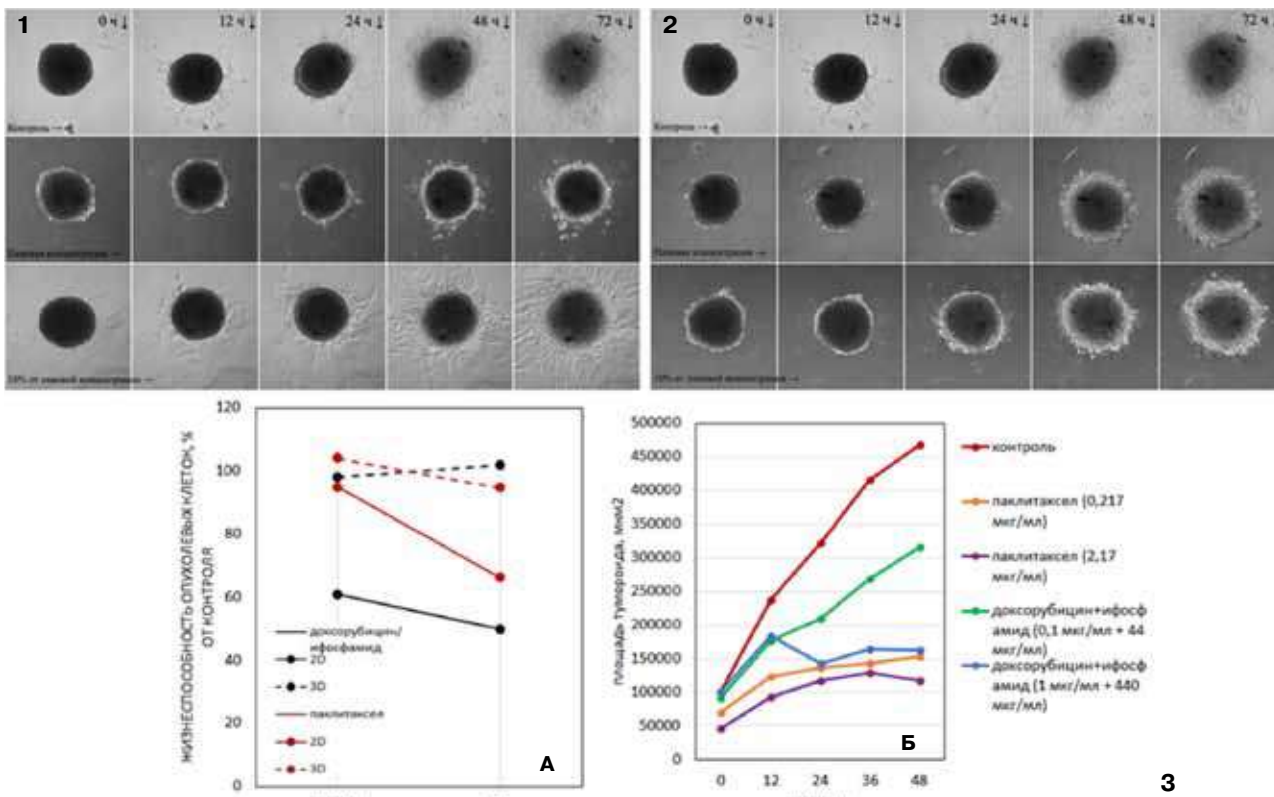


Рис. 6. Воздействие химиопрепаратов на культуру СС #793, 36 пассаж.

1 — изменение площади сфероида под воздействием комбинации доксорубицин/ифосфамид; 2 — изменение площади сфероида под воздействием паклитаксела; 3, А — влияние препаратов на жизнеспособность опухолевых клеток в 2D и 3D-системах, 3, Б — цифровое выражение влияния препаратов на инвазию опухолевых клеток. По оси абсцисс — время наблюдения, ч. Общее время наблюдения 72 ч. Фазовый контраст. Ув. 100

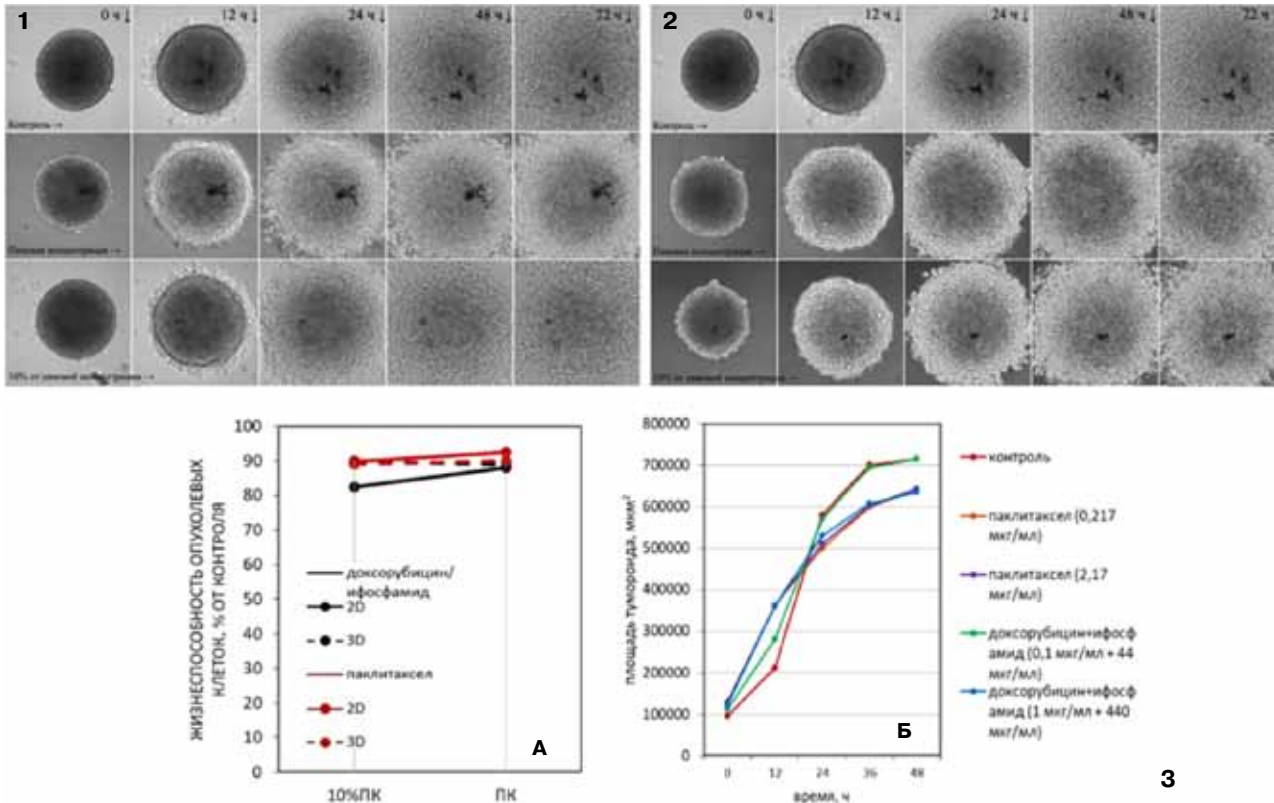


Рис. 7. Воздействие химиопрепаратов на культуру СС #921, 10 пассаж.

1 — изменение площади сфероида под воздействием комбинации доксорубицин/ифосфамид; 2 — изменение площади сфероида под воздействием паклитаксела; 3, А — влияние препаратов на жизнеспособность опухолевых клеток в 2D и 3D-системах, 3, Б — цифровое выражение влияния препаратов на инвазию опухолевых клеток. По оси абсцисс — время наблюдения, ч. Общее время наблюдения 72 ч. Фазовый контраст. Ув. 100

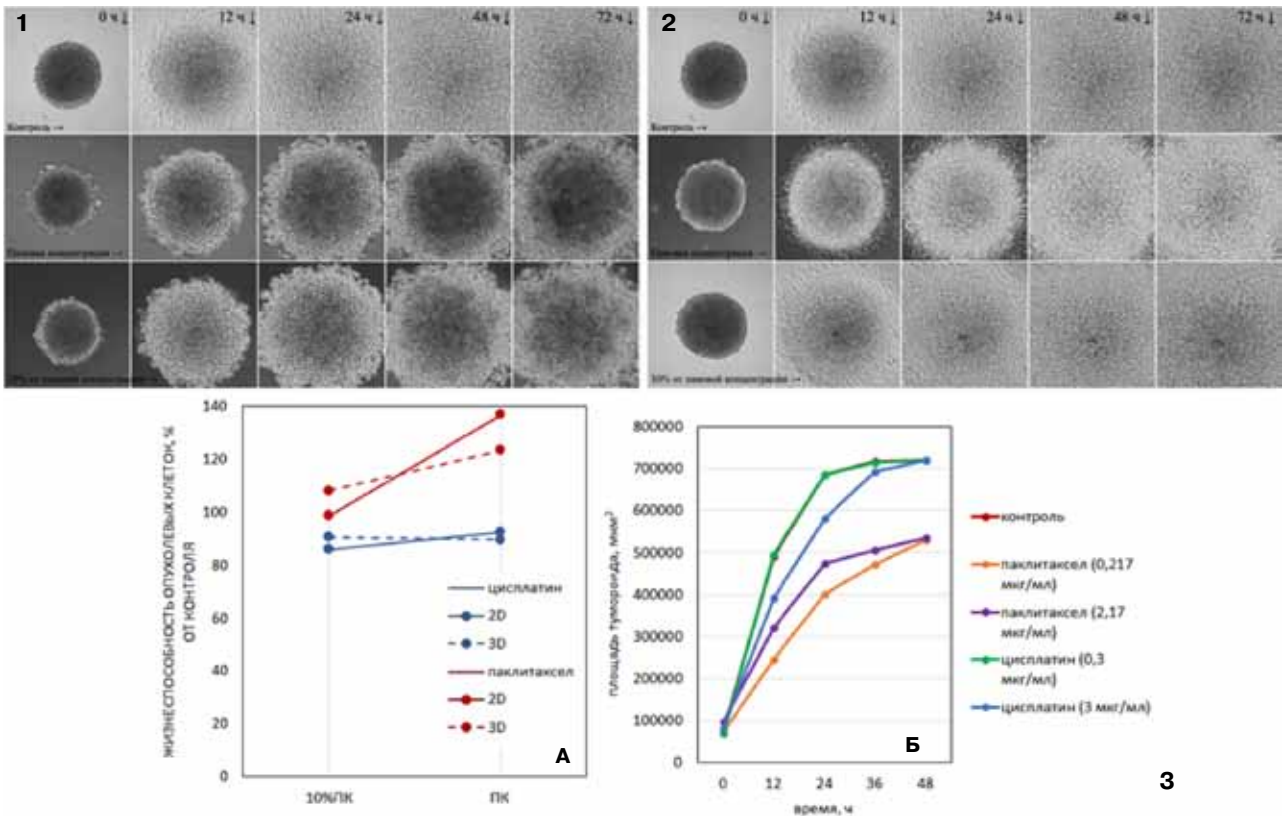


Рис. 8. Воздействие химиопрепаратов на культуру МК #929, 56 пассаж. 1 — изменение площади сфероида под воздействием циклоплатина; 2 — изменение площади сфероида под воздействием паклитаксела; 3, А — влияние препаратов на жизнеспособность опухолевых клеток в 2D и 3D-системах, 3, Б — цифровое выражение влияния препаратов на инвазию опухолевых клеток. По оси абсцисс — время наблюдения, ч. Общее время наблюдения 72 ч. Фазовый контраст. Ув. 100

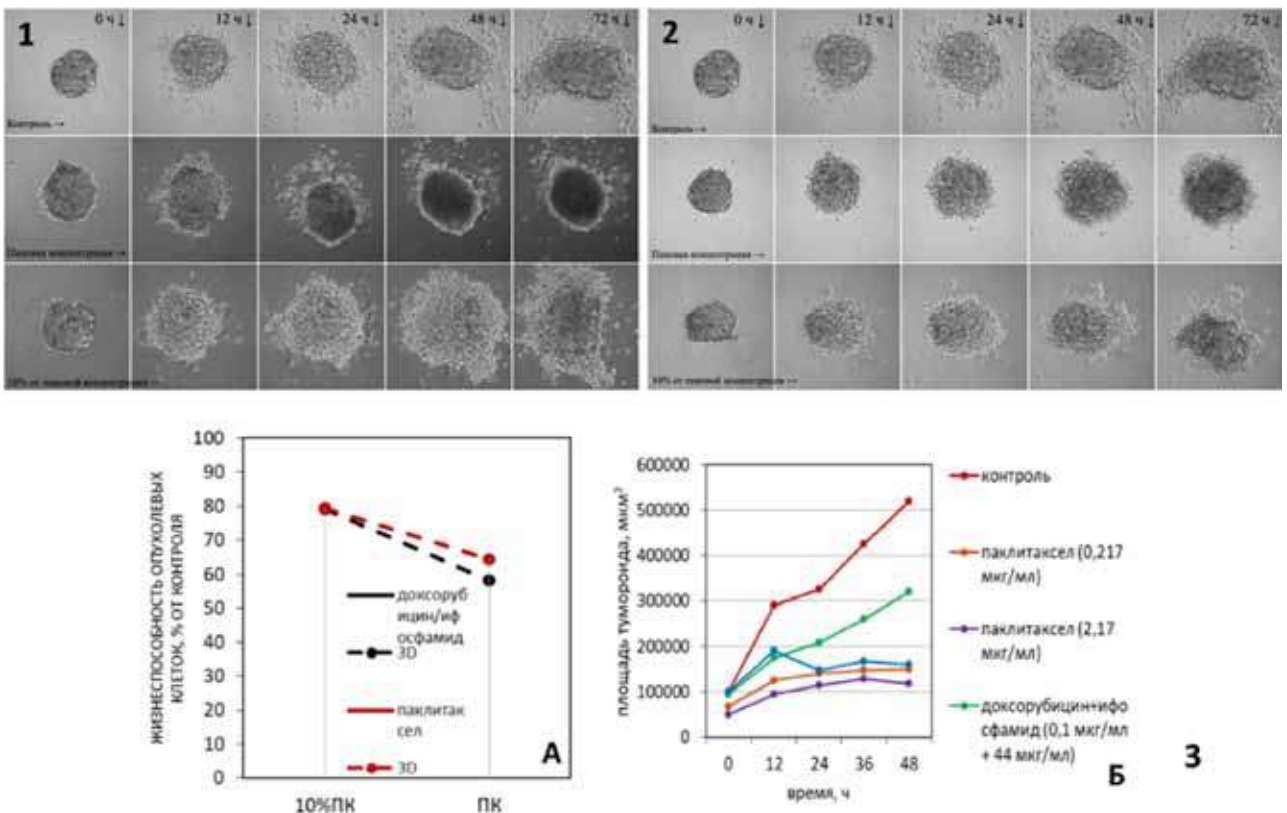


Рис. 9. Воздействие химиопрепаратов на культуру РМЖ #973, 27 пассаж. 1 — изменение площади сфероида под воздействием циклоплатина; 2 — изменение площади сфероида под воздействием паклитаксела; 3, А — влияние препаратов на жизнеспособность опухолевых клеток в 3D-системе, 3, Б — цифровое выражение влияния препаратов на инвазию опухолевых клеток. По оси абсцисс — время наблюдения, ч. Общее время наблюдения 72 ч. Фазовый контраст. Ув. 100

Для культуры ОС #921 МТТ-тест продемонстрировал, что незначительную чувствительность к ПК и 10%ПК комбинации А1 проявляют монослойные культуры, тогда как тумороиды оказались нечувствительны к данной комбинации препаратов в этих концентрациях. Отсутствии цитотоксического эффекта наблюдали также при действии паклитаксела (рис. 7).

В контроле сфероиды #921 демонстрировали высокую скорость распространения в матрикеле: через 48 ч площадь, занимаемая тумороидом, увеличилась в 7,9 раза: с 91×10^3 мкм² до 719×10^3 мкм². При этом имело место отсутствие ответа на комбинацию А1 и паклитаксел в обеих концентрациях. Инвазивные свойства малигнизированных клеток под воздействием химиопрепаратов не отличались от свойств контрольной группы. Через 48 ч опухолевые сфероиды занимали всё поле зрения микроскопа, их площадь увеличивалась в 7 раз по сравнению с исходной. Таким образом, данная культура продемонстрировала резистентность высокой степени к воздействию исследуемых химиотерапевтических агентов. Клинически у больной Д. отмечали кратковременную стабилизацию опухолевого процесса на фоне терапии комбинацией доксорубицин+цисплатин+метотрексат. В дальнейшем — прогрессирование на фоне терапии комбинацией ифосфамид+карбоплатин+этопозид.

Для лечения пациента С. с МК применяли BRAF- и MEK-ингибиторы, ниволумаб, комбинацию паклитаксел+карбоплатин и на фоне лечения наблюдали быстрое прогрессирование заболевания. В рамках нашего исследования культура МК #929, полученная из биологического материала этого больного, была использована как пример опухоли с высокой резистентностью к химиотерапии. Ко всем подобранным комбинациям химиопрепаратов наблюдали *in vitro* отсутствие ответа малигнизированных клеток, составляющих сфероид (рис. 8). Более того, в присутствии паклитаксела происходила стимуляция пролиферации опухолевых клеток: при ПК и 10%ПК процент жизнеспособных клеток по отношению к контролю в тумороидах и монослое составил 123,4 и 137%, 108,3 и 98% соответственно. Не наблюдали изменения инвазивных свойств опухолевых клеток под действием изучаемых химиотерапевтических агентов. В данном случае имела место четкая корреляция отсутствия клинического эффекта на фоне лечения и поведением сфероидов *in vitro*.

Культура клеток РМЖ #793 была получена из первичной опухоли, при этом заболевание имело крайне агрессивное течение. *In vitro* данная культура имела полусуспензионный характер роста со склонностью к спонтанному образованию сфероидов, клетки которых обладали чув-

ствительностью к обеим концентрациям паклитаксела и комбинации А1: наблюдали снижение жизнеспособности опухолевых клеток до 58,1 и 79,3%, 64,4 и 79,5% соответственно (рис. 9).

В контроле при культивировании в матрикеле имел место высокий инвазивный потенциал: через 48 ч площадь, занимаемая опухолевым сфероидом, увеличилась в 4,7 раза: с 100×10^3 мкм² до 467×10^3 мкм² (см. рис. 9). Наблюдали эффект угнетения скорости распространения сфероида при добавлении в среду 10%ПК комбинации А1 — 4,69 против 7,64 (мкм²/ч) $\times 10^3$ в контроле. Процесс ингибирования инвазивных свойств тумороидов обнаруживался при культивировании в среде с 10%ПК паклитаксела, в этом случае максимальная площадь сфероида составила 153×10^3 мкм². В этом эксперименте химиопрепараты в дозах, соответствующих терапевтическим, *in vitro* ингибировали пролиферативную активность и инвазивный потенциал клеток РМЖ #973. В то же время клинически наблюдали выраженное прогрессирование опухолевого процесса непосредственно на фоне проводимой химиотерапии: 1 линия АС (доксорубицин+циклофосфамид); 2 линия ТР (доцетаксел+карбоплатин); 3 линия — эрибулин+капецитабин.

Обсуждение

Химиотерапия, по-прежнему, остается важным методом лечения различных злокачественных новообразований, особенно их метастатических форм. Однако до сих пор нет значительного прогресса в результатах лечения онкологических больных, хотя за последние 50 лет было введено в клиническое использование большое количество химиотерапевтических препаратов. Поскольку злокачественные новообразования представляют собой группу гетерогенных заболеваний, реакция на один и тот же химиотерапевтический агент может быть различна даже у пациентов с опухолями одного гистологического фенотипа, что делает необходимым индивидуальный подход к терапии. Этот подход основан на функциональной биологии опухоли и известен как анализ химиочувствительности опухоли [15]. Для достижения этой цели важно разрабатывать более сложные клеточные модели, которые лучше имитируют физиологические ткани в контексте микроокружения опухоли. Это может быть достигнуто с помощью методов трехмерного культивирования клеток [16].

Недостатком скрининга лекарственных средств с использованием монослойных клеточных моделей является часто наблюдаемое отсутствие корреляции между результатами, полученными в экспериментальных условиях,

и реальными клиническими результатами лечения. Полученные нами опухолюиды являются патофизиологически значимыми доклиническими моделями для исследования инвазивных фенотипов опухолей.

В настоящее время опухолевые клеточные трехмерные модели *in vitro* начали активно применять для прогностической оценки противоопухолевых методов лечения, таких как химиотерапия, радиотерапия, фотодинамическая терапия, генная терапия и иммунотерапия.

Как известно, в реальной клинической ситуации концентрация лекарств, кислорода и питательных веществ уменьшается к центру опухоли. Эффективность лекарственного препарата *in vivo* во многом зависит от его дозы, фармакокинетических свойств, молекулярной массы, заряда, растворимости в воде и липидах, диффузии, барьеров в микроокружении, связывания с мишенью, метаболизма и секвестрации. Создавая сфероиды, моделируют физиологические параметры, присутствующие в организме пациента, а именно, сложную многоклеточную архитектуру, барьеры для переноса массы веществ, внутренний градиент питательных веществ, кислорода и метаболитов, что позволяет их использовать *in vitro* для исследований цитотоксичности противоопухолевых препаратов, патофизиологических градиентов и процессов их диффузии. В частности, S.L'Espérance и соавт. (2008) исследовали химиорезистентность с помощью сфероидов, полученных из шести клеточных линий рака яичника, обработанных 10,0 мкМ цисплатина, 2,5 мкМ паклитаксела или 5,0 мкМ топотекана в течение 72 ч [17]. Они провели профилирование экспрессии ряда генов, связанных с ростом и пролиферацией клеток, со сборкой и организацией цитоскелета, с гибелью клеток, контролем клеточного цикла и передачей сигналов в клетках, и отметили, что опухолевые клетки в сфероидах быстро приобретают химиорезистентность к препаратам за счёт сверхэкспрессии генов, ответственных за остановку клеточного цикла, а также за репарацию и репликацию ДНК (*BRCA1*, *BRCA2*, *DDB2*, *FANCA*). При этом подобную сверхэкспрессию генов не наблюдали в монослойных культурах. Согласно мнению многих исследователей сфероиды оказались особенно ценной моделью в исследовании ответа опухолевых клеток на химиотерапию и радиотерапию [18].

T. Puls и соавт. (2018) разработали трёхмерные модели рака поджелудочной железы в совокупности с опухолеассоциированными фибробластами и исследовали инвазивный потенциал клеток в матрикеле при добавлении в среду гемцитабина [19]. Авторам удалось

найти эффективную дозу, при которой клетки из опухолевого сфероиды не проникли в окружающий его матрикель, а также показать, что гемцитабин не индуцировал гибель опухолевых клеток, а лишь изменял их инвазивные характеристики и ингибировал пролиферацию. В представленном нами исследовании были получены аналогичные результаты при изучении химиочувствительности сфероидов другого происхождения (СМТ/ОС, РМЖ). С помощью МТТ-теста при определении чувствительности опухолюидов и монослойных культур к химиопрепаратам и их комбинациям, которые были использованы в лечении пациентов в клинике, было обнаружено, что в 3D-системе опухолевые клетки проявляют устойчивость к противоопухолевым препаратам, тогда как в монослойных культурах наблюдали цитотоксический эффект. Было отмечено, что в среде с химиопрепаратами сфероиды перестают активно набирать опухолевую массу, но тем не менее клетки не погибают или погибают в незначительном количестве. Это было характерно для культур МСФ, РМС, ЛМС, СС, ОС #793, РМЖ, но не ОС #921 и МК.

В большинстве случаев мы установили взаимосвязь между клинической эффективностью лекарственной терапии опухолевого заболевания (прогрессирование, стабилизация заболевания, частичный регресс) и эффектом химиотерапевтических агентов *in vitro*, что позволяет считать опухолюиды адекватной предиктивной моделью, дающей возможность индивидуализировать лечебный процесс. В нашем ретроспективном исследовании трехмерная клеточная система оправдала себя в 7 из 9 случаев. При этом интересно отметить, что практически все культуры опухолевых клеток были получены из метастазов, сформировавшихся в результате прогрессирования процесса после проведенного лечения, поэтому расхождение клинических наблюдаемых результатов (кратковременная стабилизация заболевания на фоне проводимой терапии) и экспериментальных результатов *in vitro*, когда клетки оказались резистентны к выбранным химиопрепаратам, было вполне ожидаемым.

Тем не менее мы предполагаем, что первичный скрининг химиотерапевтических препаратов на моделях гомосфероидов, созданных из опухолевых клеток пациентов, может способствовать конкретизации выбираемой тактики лечения, так как почти все исследования инвазивных характеристик опухолевых клеток в трёхмерной системе проводят на постоянных клеточных линиях [20].

Для изучения опухолевого процесса в доклинических исследованиях крайне важно подобрать адекватную модель. Моделирование

in vitro должно предшествовать и дополнять исследования *in vivo* [21]. Адекватность моделирования злокачественных новообразований *in vivo* зависит от точности воспроизведения онкологического заболевания, включающего равные гистопатологические особенности перевиваемых образцов, стадийность, физиологические и системные эффекты. Кроме того, ответ организма как системы должен быть максимально достоверным при применении специфического лечения для точного прогноза терапевтической эффективности [22, 23]. Созданные нами тумороиды, воспроизводящие ключевые характеристики опухолевого очага, могут служить доклинической моделью для тестирования противоопухолевых препаратов. В перспективных исследованиях сфероиды/тумороиды могут быть использованы в качестве индивидуальной предиктивной тест-системы, оценивающей функциональные характеристики клеток опухоли и иммунной системы больных злокачественными новообразованиями.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование поддержано грантом РФФИ #18-29-09014 мк.

ЛИТЕРАТУРА

- Pauli C et al. Personalized in vitro and in vivo cancer models to guide precision medicine // *Cancer Discov.* 2017;7(5):462–477. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-1154
- Kitaeva KV, Rutland CS, Rizvanov AA, Solovyeva VV. Cell Culture Based in vitro Test Systems for Anticancer Drug Screening // *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8. doi: 10.3389/fbioe.2020.00322
- Han SJ, Kwon S, Kim KS. Challenges of applying multicellular tumor spheroids in preclinical phase // *Cancer Cell Int.* 2021;21(1). doi: 10.1186/s12935-021-01853-8
- Pinto C, Estrada MF, Brito C. In Vitro and Ex Vivo Models — The Tumor Microenvironment in a Flask // *Adv Exp Med Biol.* 2020;1219:431–443.
- Tsuruno Y, Okubo K, Fujiwara T et al. An in vitro model for determining tumor cell migration under metabolic gradients // *Adv Exp Med Biol.* 2018;1072:201–205.
- Bhattacharya S, Calar K, De La Puente P. Mimicking tumor hypoxia and tumor-immune interactions employing three-dimensional in vitro models // *J Exp Clin Cancer Res.* 2020;39(1). doi: 10.1186/s13046-020-01583-1
- Zanoni M, Pignatta S, Arienti C et al. Anticancer drug discovery using multicellular tumor spheroid models // *Expert Opin Drug Discov.* 2019;14(3):289–301. doi:10.1080/17460441.2019.1570129
- Bassi G, Grimaudo MA, Panseri S, Montesi M. Advanced multi-dimensional cellular models as emerging reality to reproduce In Vitro the human body complexity // *Int J Mol Sci.* 2021;22(3):1–28. doi: 10.3390/ijms22031195
- Kuen J, Darowski D, Kluge T, Majety M. Pancreatic cancer cell/fibroblast co-culture induces M2 like macrophages that influence therapeutic response in a 3D model // *PLoS One.* 2017; 12(7). doi: 10.1371/journal.pone.0182039
- Liu X et al. A novel simple drop chip for 3d spheroid formation and anti-cancer drug assay // *Micromachines.* 2021;12(6). doi: 10.3390/mi12060681
- Freshney RI. *Culture of Animal Cells.* Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2010.
- Danilov AO et al. An improved procedure for autologous gene-modified vaccine preparation for active specific immunotherapy of disseminated solid tumors // *Vopr. Onkol.* 2004.
- Salmon SE. Cloning of Human tumor stem cells: background and overview // *Prog. Clin. Biol. Res.* 1980;48:3–13.
- Everitt BS, Pickles A. *Statistical Aspects of the Design and Analysis of Clinical Trials.* PUBLISHED BY IMPERIAL COLLEGE PRESS AND DISTRIBUTED BY WORLD SCIENTIFIC PUBLISHING CO., 2004.
- Ulukaya E, Karakas D, Dimas K. Tumor chemosensitivity assays are helpful for personalized Cytotoxic treatments in cancer patients // *Medicina (Kaunas).* 2021;57(6). doi: 10.3390/medicina57060636
- Cui X, Hartanto Y, Zhang H. Advances in multicellular spheroids formation // *J R Soc Interface.* 2017;14(127). doi: 10.1098/rsif.2016.0877
- S. L'Espérance SL, M. Bachvarova M, B. Tetu B et al. Global gene expression analysis of early response to chemotherapy treatment in ovarian cancer spheroids // *BMC Genomics.* 2008;9. doi: 10.1186/1471-2164-9-99
- F. Hirschhaeuser F, H. Menne H, C Dittfeld C et al. Multicellular tumor spheroids: An underestimated tool is catching up again // *J. Biotechnol.* 2010;148(1):3–15. doi: 10.1016/j.jbiotec.2010.01.012
- Puls TJ, Tan X, Husain M et al. Development of a Novel 3D Tumor-tissue Invasion Model for High-throughput, High-content Phenotypic Drug Screening // *Sci. Rep.* 2018;8(1). doi:10.1038/s41598-018-31138-6
- Jensen C, Teng Y. Is It Time to Start Transitioning From 2D to 3D Cell Culture? // *Front Mol Biosci.* 2010;7. doi:10.3389/fmolb.2020.00033
- Rebecca VW, Somasundaram R, Herlyn M. Pre-clinical modeling of cutaneous melanoma // *Nat Commun.* 2020;11(1). doi:10.1038/s41467-020-15546-9
- Pabiarzhyn VV, Pashinskaya ES, Semenov VM, Hancharou AY. Methodological aspects of setting up oncological models under experimental conditions // *Vestn. Vitebsk State Med. Univ.* 2018;17(6):32–45. doi: 10.22263/2312-4156.2018.6.32
- Gilazieva Z, Ponomarev A, Rutland C et al. Promising applications of tumor spheroids and organoids for personalized medicine // *Cancers.* 2020;12(10):1–19. doi: 10.3390/cancers12102727

Поступила в редакцию 13.09.2021 г.

*A.B. Danilova, T.L. Nehkaeva, N.A. Efremova,
A.V. Novik, A.U.Zozula, G.I. Gafton, I.A. Baldueva*

**Assessment of the effectiveness of the use
of tumoroids for personalized drug therapies
for solid tumors**

N.N. Petrov National Medicine Research Center
of oncology, St Petersburg, Russia

The approach to the management of malignant tumors, which aims to define the effective curative strategies in each patient, defines the requirement for the elaboration and use of modelling systems that replicate the structures and the biology of human solitary tumors. Three-dimensional cultures of spheroids/tumoroids, which are multi-cell aggregates of malignant cells, can create the intercellular connections of interest, gradients of the nutrients and oxygen, and cell polarity, all of which are absent in the conventional two-dimensional single-layer system.

The present work is dedicated to a comparison study of in vitro viability and invasiveness of solid tumor cells of patients under the effect of chemopreparations and their combinations in view of evaluating the efficacy of the 3D-cell modelling system in the translational personalized medicine context.

Cell cultures of patients who were treated at the N.N. Petrov National Medicine Research Center (NMRC) of oncology were used as a basis for the development of 3D-cell models. N.N. Petrov NMRC in 2015–2021. Tumor tissue pieces were acquired intraoperatively: 1 — leiomyosarcoma (LMS), 1 — rhabdomyosarcoma (RMS), 1 — synovial sarcoma (SS), 2 — myxofibrosarcoma (MFS), 2 — osteogenic sarcoma (OS), 1 — skin melanoma (MC), 1 — breast cancer (BC) (n=9).

Our individual comparison of the effectiveness of in vitro chemotherapeutic agents against tumor cells of various origins cultivated in 2D and 3D-model systems with real clinically relevant cases confirmed that the monolayer culture as the test system was less adequate for selecting and personalizing the treatment of malignant tumor patients: the 3D cell system proved itself in 77.7% of cases, and the monolayer culture — in 44.4% of cases. The combination of doxorubicin/ifosfamide and paclitaxel significantly suppressed the motility in the matrigel of spheroid cells, but did not affect tumor cell viability, which was seen in all but OS #921 and MK #929 cases.

The cultivation of tumor cells in form of spheroids/tumoroids allows to utilize them as more adequate pre-clinical model as individual predictive test-system, enabling the personalized selection of therapy.

Key words: malignant tumors, spheroids, tumoroids, chemoresistance, doxorubicin, ifosfamide, paclitaxel

*С.С. Салиева¹, Р.З. Боранбаева¹, Б.М. Жумадуллаев¹, Е.С. Сарсекбаев¹,
О.И. Быданов²*

Оценка факторов прогноза при экстракраниальных герминогенноклеточных опухолях у детей

¹ АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии МЗ Республики Казахстан», г. Алматы

² Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии МЗ Республики Беларусь, г. Минск

Герминогенноклеточные опухоли — группа доброкачественных и злокачественных опухолей, гетерогенная по морфологическому строению, клиническому течению и прогнозу. Особенностью герминогенноклеточных опухолей является высокая их чувствительность к платиносодержащей химиотерапии, которая позволяет излечивать до 80–85% больных. Но у 20–25% пациентов с распространенной формой общая выживаемость составляет менее 50%.

Цель исследования. Оценить выживаемость детей с экстракраниальными герминогенноклеточными опухолями и определить неблагоприятные факторы риска.

Методы. В исследование включены 116 детей с диагнозом экстракраниальные герминогенноклеточные опухоли, пролеченные с 2013 г. по сентябрь 2019 г. Лечение включало удаление опухоли и химиотерапию на основе препаратов платины. Выживаемость оценивалась по методу Каплан–Майера. Прогностические факторы определены согласно данным IGCCCG, MaGIC, MAKEI, РОДО.

Результаты. Общая и бессобытийная выживаемость составили $79\pm 5\%$ и $76\pm 4\%$ соответственно. Худший результат бессобытийной выживаемости установлен в группе пациентов с экстрагонадными опухолями, поздними стадиями заболевания, у пациентов с изначальным уровнем АФП $\geq 10\ 000$ нг/мл, несеминомным вариантом, внелегочными метастазами.

Заключение. Показатель выживаемости у детей с экстракраниальными герминогенноклеточными опухолями зависит от факторов прогноза. Статистически значимыми предикторами плохого ответа явились экстрагонадная локализация опухоли, уровень альфа-фетопротейна (АФП) $\geq 10\ 000$ нг/мл.

Ключевые слова: опухоли из половых клеток, ребенок, прогноз, выживаемость

Введение

Герминогенноклеточные опухоли (ГКО) чрезвычайно разнообразны по локализации, возра-

сту, морфологическому строению, клиническому течению, прогнозу несмотря на то, что они происходят из одной клетки, а именно, из первичной половой клетки. Они составляют около 3% злокачественных новообразований у детей в возрасте 0–18 лет и почти 15% случаев рака у подростков. Относительно высокий уровень заболеваемости наблюдается у детей младшего возраста. В возрасте около 5 лет заболеваемость снижается до очень низкого уровня, а затем снова увеличивается в подростковом возрасте. В результате, заболеваемость в педиатрической популяции составляет 4 на миллион, в старшей взрослой популяции — 14 на миллион и остается заметно ниже, чем среди подростков и молодых людей (60 на миллион у мужчин и восемь на миллион у женщин) [1–3].

С введением химиотерапии на основе препаратов платины выживаемость пациентов с ГКО в мире улучшилась до 80–85% [4–7], но прогноз для 20–25% пациентов из группы высокого риска остается ниже 50% [8, 9]. Определение факторов прогноза и стратификация пациентов на группы риска необходимы для определения оптимальной тактики лечения. За последние 30 лет разработаны ряд классификаций на основе различных факторов прогноза. Но на сегодняшний день нет единого мнения относительно рекомендаций по стратификации риска у детей с экстракраниальными ГКО [10–13].

Самая часто используемая модель для выявления пациентов высокого риска в клинической практике у взрослых пациентов — это классификация IGCCCG (International Germ Cell Collaborative Group), полученная из анализа более 5000 пациентов, пролеченных в течение 25 лет (1990–2014 гг). Пациенты с несеминомным вариантом, медиастинальной локализацией, с внелегочными висцеральными метастазами и уровнем альфа-фетопротейна (АФП) $\geq 10\ 000$, ХГЧ ≥ 5000 , ЛДГ > 10 раз от нормы относятся к группе высокого риска [14–16].

По данным Calaminus G. и соавт., факторы риска ГКО у взрослых могут не иметь прогностического значения у детей [17].

Согласно данным исследования MAKEI к неблагоприятным факторам относятся поздние стадии гонадных и экстрагонадных ГКО и неполная резекция опухоли [17].

Учитывая редкость педиатрических ГКО COG (Children Oncology group, США) и CCLG (Children Cancer and Leucemia Group, Великобритания) объединили данные 25 летнего исследования (1983–2009 гг.) педиатрических ГКО. Хотя COG применял химиотерапию на основе цисплатина (PEB или у детей BEP), и CCLG применял карбоплатин базированные режимы (JEB), результаты в двух группах оказались аналогичными. Таким образом, был создан консорциум MAGIC (Malignant Germ Cell International Consortium), в результате проведенного исследования к неблагоприятным прогностическим факторам были отнесены поздние стадии гонадных и внегонадных опухолей и возраст старше 11 лет. Пациенты с чистой опухолью желточного мешка показали лучший исход, несмотря на уровень АФП $\geq 10\ 000$ нг/мл, хотя АФП $\geq 10\ 000$ нг/мл у взрослой когорты является достоверно значимым неблагоприятным фактором [18].

Экстракраниальные ГКО у детей характеризуются высокой частотой внегонадных опухолей, которые составляют примерно 50% всех ГКО. Основная локализация экстрагонадных ГКО приходится на долю крестцово-копчиковой области. Опухоли средостения представляют собой важную подгруппу, на долю которой приходится 3,5% всех педиатрических ГКО. Также встречаются опухоли в ретроперитонеальном пространстве, брюшной полости, носоглотке, орбите и т. д.

По данным РОДО (Российское общество детских онкологов) крестцово-копчиковая локализация любой стадии, 4 стадия внегонадных и овариальной опухоли являются критериями высокого риска [19].

Цель исследования — оценить выживаемость детей с экстракраниальными герминогенноклеточными опухолями и определить неблагоприятные факторы риска, ассоциированные с низкой выживаемостью.

Материал и методы

Дизайн исследования — «случай — контроль». На базе отделения онкологии Научного центра педиатрии и детской хирургии г. Алматы в период с 2013 г. по сентябрь 2019 г. обследованы и пролечены дети с экстракраниальной ГКО, удовлетворяющие критериям включения и исключения.

Критерии включения пациентов в исследование: 1) пациенты с диагнозом «Экстракраниальные ГКО» (зрелые, незрелые тератомы и злокачественные варианты ГКО); 2) пациенты со злокачественным вариантом ГКО, получавшие химиотерапию на основе препаратов платины; 3) возраст ребенка — от момента рождения до 18 лет; 4) подписан-

ное родителями и/или законными представителями пациента информированное добровольное согласие в отношении определенного вида медицинского вмешательства (хирургическое лечение) и/или назначения химиотерапии.

Критерии невключения пациентов в исследование: пациенты с диагнозом «Интракраниальные герминогенноклеточные опухоли».

Критерии исключения пациентов из исследования: пациенты со злокачественным вариантом ГКО, получавшие химиотерапию не на основе препаратов платины.

Описание исследования

В период с 2013 г. по сентябрь 2019 г. 116 детей и подростков с экстракраниальными ГКО получали лечение в отделении онкологии Научного центра педиатрии и детской хирургии. Всем пациентам проводилось комплексное обследование, включающее визуальные методы диагностики, определение сывороточных онкомаркеров (альфа-фетопротеин, хорионический гонадотропин, лактатдегидрогеназа). Первым этапом определялась возможность радикального удаления опухоли. После гистологической, иммуногистохимической верификации диагноза определялась необходимость терапии химиопрепаратами. Если резекция опухоли была невозможна на момент постановки диагноза, резектабельность повторно оценивалась после неoadъювантной химиотерапии. В последующем оценивались терапевтически индуцированные изменения и проводилась адъювантная химиотерапия. Пациенты с распространенной болезнью или неоперабельной опухолью получали дополнительные курсы химиотерапии, когда остаточное заболевание присутствовало после завершения основных циклов химиотерапии. Пациентам со зрелой тератомой проводилось только оперативное лечение. Для лечения пациентов с незрелой тератомой с 2 и 3 степенью градации незрелой ткани, с повышенным уровнем опухолевых маркеров применяли химиотерапию.

Учитывая первичную цель данного исследования, следующие переменные были включены в анализ: возраст, локализация первичной опухоли, уровень сывороточных онкомаркеров, наличие или отсутствие метастазов, стадия заболевания. Результаты АФП определенные в Ед/мл, были конвертированы в нг/мл, используя коэффициент пересчета $1\ \text{Ед/мл} = 1,21\ \text{нг/мл}$.

Показатели общей (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) оценены по методу Каплан–Майера. За события принимались наступления рецидива, прогрессирование, смерть от осложнений лечения. Статистическая значимость различий в выживаемости рассчитывалась с использованием Log-rank теста. Различия расценивались как значимые при $p < 0,05$. Цензурирование проведено на 01.10.2019.

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова» (протокол № 3 (80) от 27.02.2019 г.). В ходе обработки полученных данных вся информация о пациентах была деперсонифицирована (таблица).

Результаты

Средний возраст пациентов с экстракраниальной ГКО на момент постановки диагноза составил 5,1 лет (диапазон 0,1–17,9 года). Гонадные опухоли составили 58,6% (68), внегонадные 41,4% (48). Среди экстрагонадных опухолей преобладающей локализацией была крестцово-копчиковая область. Преобладающим гистологическим вариантом была опухоль желточного мешка ($n=34$, 29,3%), за ними следовали

Таблица 1. Характеристика пациентов (n=116)

Характеристика	Значение
Возраст (г)	5,1 (0,1–17,9)
Пол	
Мужской/женский	57:59 (49,1% : 50,1%)
Первичная локализация опухоли	
Гонады	68 (58,6%)
Средостение	4 (3,4%)
Забрюшинное пространство	5 (4,3%)
Крестцово-копчиковая область	36 (31,1%)
Другие	3 (2,6%)
Гистология	
Опухоль желточного мешка	34 (29,3%)
Незрелая тератома	15 (12,9%)
Смешанная ГКО	25 (21,7%)
Дисгерминома	7 (6,0%)
Зрелая тератома	12 (18,1%)
Эмбриональная карцинома	3 (2,6%)
Злокачественные тератомы, БДУ	11 (9,4%)
Наличие метастазов	
Нет	71 (61,2%)
Да	45 (38,8%)
Опухолевые маркеры	
АФП (нг/мл)	
<10	42 (36,2%)
10–10,000	45 (38,8%)
>10,000	29 (25,0%)
ХГЧ (Ед/л)	
0–25	62 (53,4%)
25–50,000	4 (3,4%)
>50,000	0
Не определялся	50 (43,2%)
ЛДГ (Ед/л)	
Повышен	80 (69,0%)
Норма	14 (12,1%)
Не определялся	22 (18,9%)

смешанные злокачественные ГКО (21,7%). У 39% пациентов имелись метастазы. Уровень АФП $\geq 10\ 000$ нг/мл определялся у 25% пациентов. ХГЧ был повышен у 4 пациентов, но оказался меньше 50 000 Ед/мл. Уровень ЛДГ был повышен у 69%, что указывало на объем опухоли.

При анализе вторичных очагов 17,8% (8) имели легочные, 22,2% (10) — внелегочные, 60% (27) — легочные и висцеральные метастазы. Полная радикальность операции установлена у 61%, R1 — 23,3% (27), R2 — 9,5% (11), Rх — 6,0% (7) пациентов. Неполная радикаль-

ность операции была связана с трудной локализацией крестцово-копчиковых тератом, распространенностью овариальных опухолей. Согласно классификации Альтмана 80% всех крестцово-копчиковых тератом относились к III и IV типам (рис. 1).

Показатель ОВ составил $79 \pm 5\%$, БСВ $76 \pm 4\%$. Глубина катамнеза незначительная, медиана наблюдения составила 2 года 1 мес. События случились у 24 пациентов.

БСВ в группе пациентов с экстрагонадными ГКО ниже чем в гонадных ГКО ($p < 0,0001$).

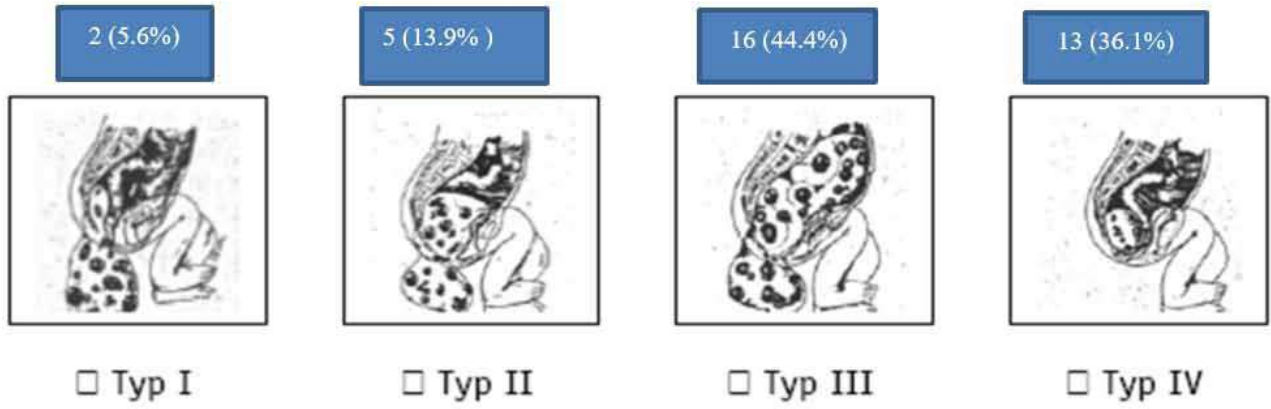


Рис. 1. Распределение пациентов с крестцово-копчиковой тератомой по типам

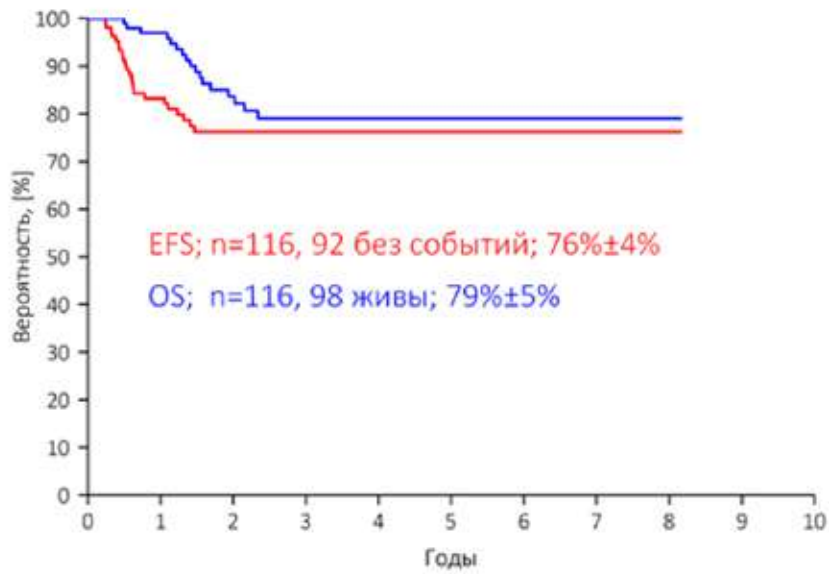


Рис 2. Кривая ОВ и БСВ детей с экстракраниальными ГКО

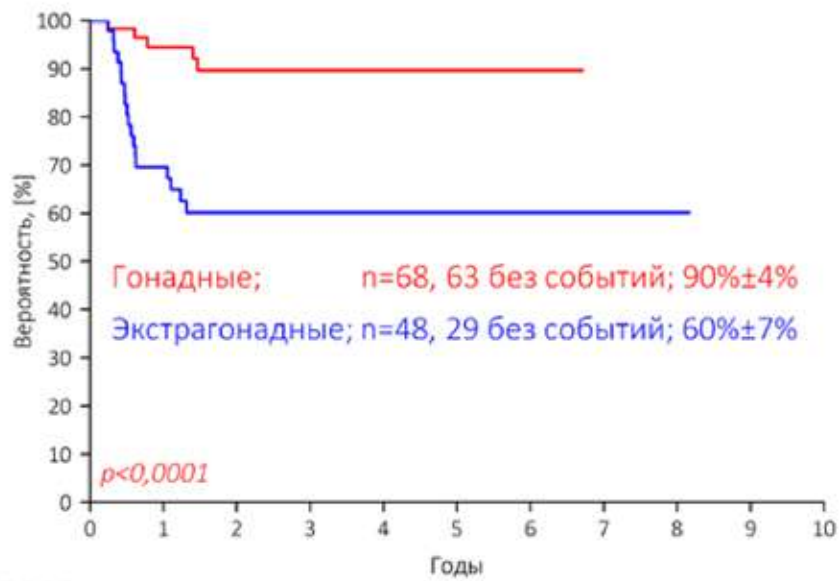


Рис 3. Кривая БСВ в зависимости от локализации опухоли

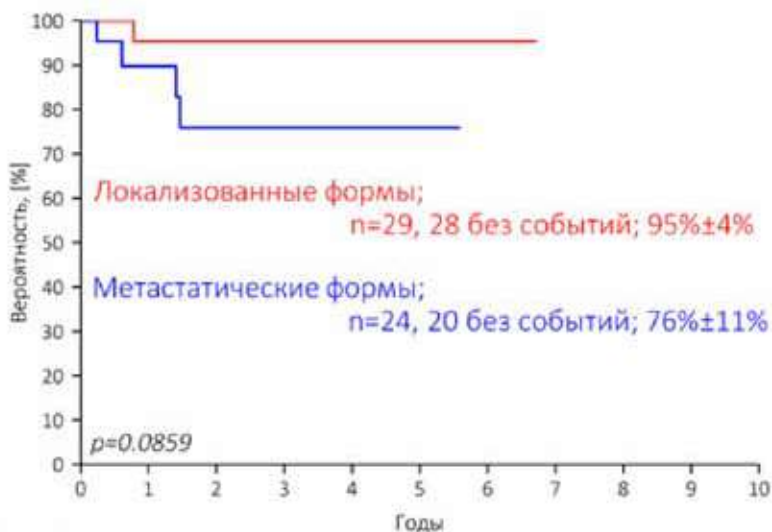


Рис 4. Кривая БСВ гонадных ГКО в зависимости от стадии заболевания

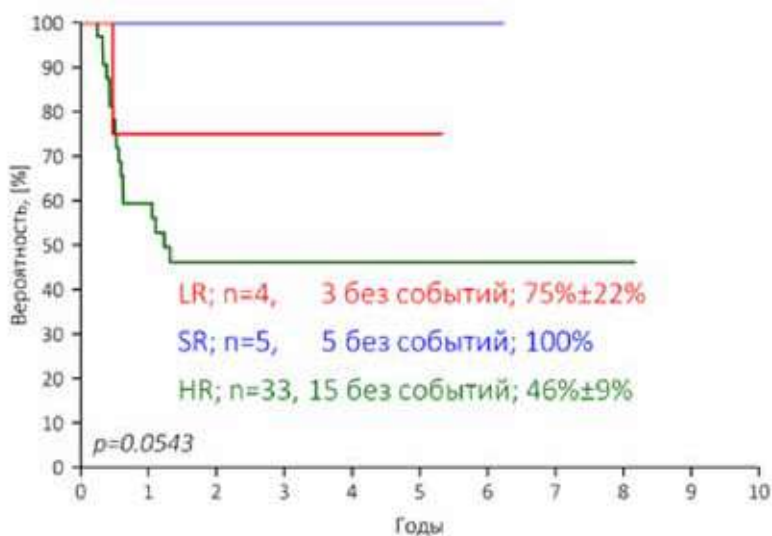


Рис 5. Кривая БСВ экстрагонадных ГКО в зависимости от группы риска

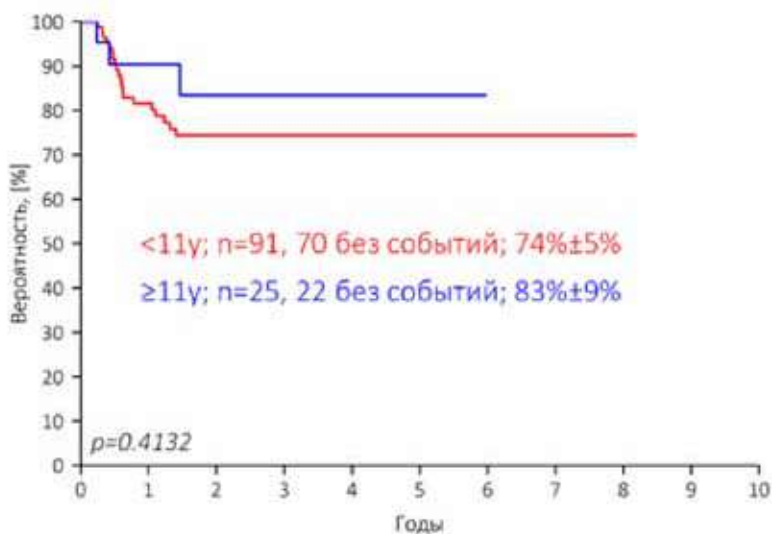


Рис 6. Кривая БСВ в зависимости от возраста пациентов

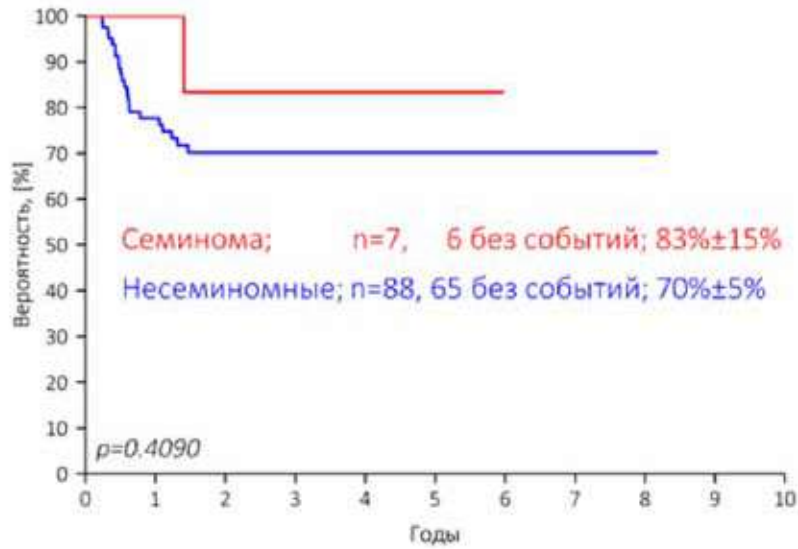


Рис 7. Кривая БСВ в зависимости от гистологического варианта ГКО

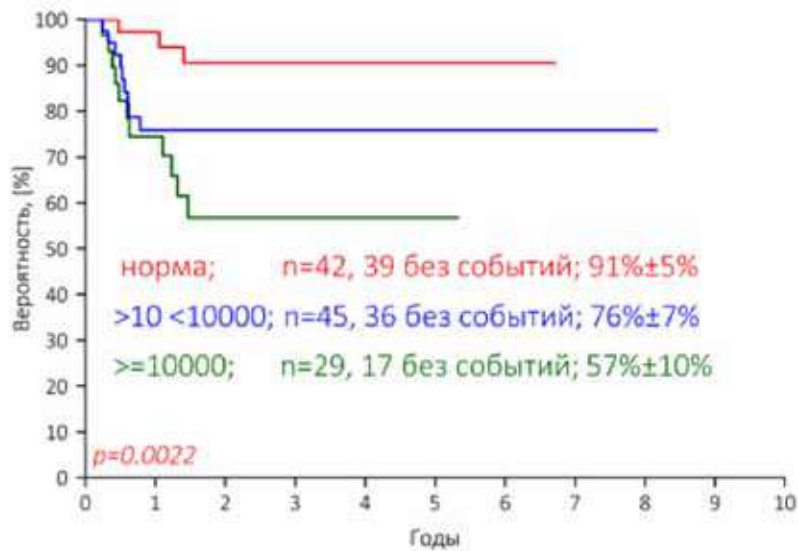


Рис 8. Кривая БСВ пациентов в зависимости от уровня АФП

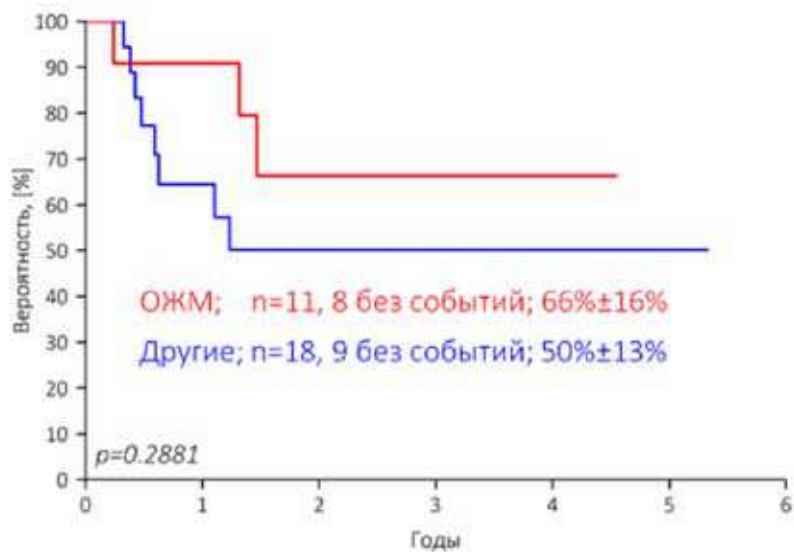


Рис 9. Кривая БСВ пациентов с АФП ≥ 10 000нг/мл

При гонадных опухолях у 45% пациентов заблевание диагностировано на 3–4 стадии, БСВ на ранних стадиях составила 95±4%, на поздних стадиях БСВ — 76±11% ($p=0,0859$).

При экстрагонадных ГКО 78,5% пациентов относились к группе высокого риска и БСВ составила 46±9% ($p=0,0543$).

БСВ была ниже у пациентов с метастазами 68±8%, тогда как в группе без метастазов БСВ достигала 81±5% ($p=0,1304$). При анализе метастазов БСВ в группе пациентов с легочными метастазами составила 75±10%, с нелегочными метастазами — 57±12% ($p=0,1566$).

Возраст ≥ 11 лет в нашем исследовании не являлся статистически значимым показателем плохого ответа. Это вероятнее всего связано с малым количеством пациентов старше 11 лет ($p=0,4132$).

Пациенты с несеминомными ГКО имели значительно более низкую БСВ 70±5%, тогда как БСВ в группе пациентов с семиномами ГКО составила 83±15% ($p=0,4090$).

БСВ была ниже в группе пациентов с АФП $\geq 10\ 000$ нг/мл 57±10% ($p=0,0022$).

У взрослых пациентов уровень АФП $\geq 10\ 000$ нг/мл является независимым плохим прогностическим фактором. В нашем исследовании количество пациентов с АФП $\geq 10\ 000$ нг/мл оказалось 29, у 11 пациентов верифицирована чистая опухоль желточного мешка, 18 пациентов имели смешанные варианты ГКО. В нашем исследовании пациенты с чистой опухолью желточного мешка показали лучший исход ($p=0,2881$). Полученные данные представлены на рис. 2-9.

Обсуждение

Прогноз у детей с экстракраниальными ГКО улучшился значительно с момента введения в лечение препаратов платины. Тем не менее, прогностические факторы варьируют между исследованиями [18, 19]. В настоящем исследовании мы оценили результаты терапии детей с экстракраниальными ГКО, получившие химиотерапию на основе препаратов платины.

В нашем исследовании ОВ и БСВ составили 79±5% и 76±4% соответственно. Худший результат бессобытийной выживаемости в группе пациентов с экстрагонадными опухолями (медиастинальная, крестцово-копчиковая локализация), поздними стадиями заболевания и с метастазами, у пациентов с уровнем АФП $\geq 10\ 000$ нг/мл, несеминомным вариантом ГКО. Статистически значимыми предикторами плохого ответа явились экстрагонадная локализация опухоли, уровень АФП $\geq 10\ 000$ нг/мл. Внелегочные метастазы оказались прогностически неблагоприятным

фактором риска. Несмотря на неблагоприятный исход при повышенном уровне АФП $\geq 10\ 000$ нг/мл, пациенты с чистой опухолью желточного мешка показали лучший исход.

Заключение

Показатель выживаемости у детей с экстракраниальными ГКО зависит от факторов прогноза. Статистически значимыми предикторами плохого ответа явились экстрагонадная локализация опухоли, уровень АФП $\geq 10\ 000$ нг/мл.

Вклад авторов:

Салиева С.С. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;

Боранбаева Р.В. — анализ полученных данных; Жумадуллаев Б.М. — обзор публикаций по теме статьи;

Сарсекбаев Е.С. — написание текста рукописи, подготовка данных для статистической обработки;

Быданов О.И. — статистическая обработка полученных данных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Pierce JL, Frazier AL, Amatruda JF. Pediatric Germ Cell Tumors: A Developmental Perspective // Hindawi. Advances in urology. 2018, Article ID 9059382. doi:10.1155/2018/9059382
- Murray MJ, Nicholson JC. Germ cell tumors in children and adolescents // Paediatrics and Child Health. 2010;20(3):109–116. doi:10.1016/j.paed.2009.10.006
- Oosterhuis W, Looijenga LH. Testicular germ-cell tumors in a broader perspective // Nature Reviews Cancer. 2005;5(3):210–222.
- Olson TA, Murray MJ et al. Pediatric and Adolescent Extracranial Germ Cell Tumors: The Road to Collaboration // Journal of Clinical Oncology. 2015;33(27):3018–3028. doi:10.1200/JCO.2014.60.5337
- Frazier AL, Hale JP, Rodriguez-Galindo C et al. Revised risk classification for pediatric extracranial germ cell tumors based on 25 years of clinical trial data from the United Kingdom and United States // J Clin Oncol. 2015;33(2):195–201. doi:10.1200/JCO.2014.58.3369
- Frazier AL, Stoneham S, Rodriguez-Galindo C et al. Comparison of carboplatin versus cisplatin in the treatment of paediatric extracranial malignant germ cell tumours: A report of the Malignant Germ Cell International Consortium // Eur J Cancer. 2018;98:30–37. doi:10.1016/j.ejca.2018.03.004. Epub 2018 May 31

7. Hou JY, Liu HC, Yeh TC et al. Treatment Results of Extracranial Malignant Germ Cell Tumor with Regimens of Cisplatin, Vinblastine, Bleomycin or Carboplatin, Etoposide, and Bleomycin with Special Emphasis on the Sites of Vagina and Testis // *Pediatr Neonatol*. 2015;56(5):301–6. doi:10.1016/j.pedneo.2014.12.003. Epub 2015 Feb 2
8. Singh R, Fazal Z, Freemantle SJ, Spinella MJ. Mechanisms of cisplatin sensitivity and resistance in testicular germ cell tumors // *Cancer Drug Resistance*. 2019;2:580–94. doi:10.20517/cdr.2019.19
9. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group // *J Clin Oncol*. 1997;15:594–603.
10. Marina N, London WB, Frazier AL et al. Prognostic factors in children with extragonadal malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study // *J Clin Oncol*. 2006;24:2544–8.
11. Jinsup Kim, Na Hee Lee et al. Prognostic factors in children with extracranial germ cell tumors treated with cisplatin-based chemotherapy // *Korean J Pediatr*. 2015;58(10):386–391. doi:10.3345/kjp.2015.58.10.386
12. Zubizarreta P, Rossa A, Bailez M et al. Malignant extracranial germ cell tumors in children and adolescents. Results following the guidelines of SFOP/SFCE 95 Protocol // *Medicina (B Aires)*. 2016;76(5):265–272.
13. Fedhila F, Rhayem S, Hafsi H et al. Prognostic factors in children with extracranial malignant germ cell tumors: a monocentric pediatric Tunisian study // *Tunis Med*. 2016;94(4):309–314.
14. Winter C, Pfister D, Busch J et al. Residual tumor size and IGCCCG risk classification predict additional vascular procedures in patients with germ cell tumors and residual tumor resection: a multicenter analysis of the German Testicular Cancer Study Group // *Eur Urol*. 2012;61(2):403–9. doi:10.1016/j.eururo.2011.10.045. Epub 2011 Nov 7
15. Kollmannsberger C, Nichols C, Meisner C et al. Identification of prognostic subgroups among patients with metastatic 'IGCCCG poor-prognosis' germ-cell cancer: an explorative analysis using cart modeling // *Ann Oncol*. 2000;11(9):1115–20.
16. Frazier AL, Rumcheva P, Olson T et al. Application of the adult international germ cell classification system to pediatric malignant non-seminomatous germ cell tumors: a report from the Children's Oncology Group // *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50:746–51.
17. Calaminus G, Schneider DT, Bokkerink JP et al. Prognostic value of tumor size, metastases, extension into bone, and increased tumor marker in children with malignant sacrococcygeal germ cell tumors: a prospective evaluation of 71 patients treated in the German cooperative protocols Maligne Keimzelltumoren (MAKEI) 83/86 and MAKEI 89 // *J Clin Oncol* 2003;21:781–6.
18. Depani S, Stoneham S, Krailo M et al. Results from the UK Children's Cancer and Leukaemia Group study of extracranial germ cell tumours in children and adolescents (GCIII) // *Eur J Cancer*. 2019;118:49–57. doi:10.1016/j.ejca.2019.05.001
19. Нечушкина И.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению детей, больных герминогенными опухолями. М., 2014.

Поступила в редакцию 04.05.2021 г.

*S.S. Saliyeva¹, R.Z. Boranbayeva¹,
B.M. Zhumadullayev¹, E.S. Sarsekbayev¹, O.I. Bydanov²*

Assessment of prognostic factors in extracranial germ cell tumors in children

¹ Scientific Center of Pediatrics and Child Surgery of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan JMC, Almaty

² Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, Minsk

Germ cell neoplasms in the group of benign and malignant tumors heterogeneous in morphological structure, clinical features and prognosis. A special characteristic of germ cell tumors is their high sensitivity to platinum-containing chemotherapy, which allows cure of up to 80–90% patients. However 20–25% of patients with a common type have overall survival rate of less than 50%.

The aim of the study is to assess the survival rate of children with extracranial germ cell tumors and to identify adverse risk factors.

Methods. The study includes 116 children with extracranial germ cell tumors treated from 2013 to September 2009. Treatment consisted of tumor resection and platinum based on platinum chemotherapy. Survival rate was assessed by the Kaplan-Mayer method. Prognostic factors are determined according to IGCCCG, MaGIC, MAKEI, RODO.

Results. Overall and event free survival rates were 79±5% and 76±4%, respectively. The worst overall survival had patients with extragonadal tumors, advanced stages of a disease, high initial level of AFP (≥10 000 ng/ml), non-seminoma version of state treasury bills and extra pulmonary metastases.

Conclusion. Survival rate in children with extracranial germ cell tumors depends on the prognostic factors. Statistically significant predictors of the poor prognosis were extragonadal localization of a tumor and the AFP level ≥10 000 ng/ml.

Key words: germ cell tumors, child, prognosis, survival

М.И. Куржупов^{1,2,3}, К.С. Титов^{2,4}, Д.Н. Греков¹

Современное комбинированное лечение множественных церебральных и висцеральных метастазов меланомы кожи на примере клинического наблюдения

¹ ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», Москва

² ФГАОУ ВО РУДН Министерства науки и высшего образования РФ, кафедра хирургии и онкологии ФНМО МИ, Москва

³ ФГБУ РНЦРР Минздрава России, Москва

⁴ ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ», Москва

Введение. В статье рассматриваются современные методы комбинированного лечения пациентов с церебральными и висцеральными метастазами меланомы, включающие лекарственную терапию и лучевую терапию, место нейрохирургии, а также обсуждается клинический случай длительной безрецидивной выживаемости после эффективного лечения множественных интракраниальных и единичных экстракраниальных метастазов беспигментной меланомы без выявленного первичного очага и без драйверных мутаций.

Цель. Анализ результатов применения современных методов противоопухолевого лечения меланомы с метастазами в головной мозг и их влияния на выживаемость на примере клинического случая пациента с метастатической беспигментной меланомой без выявленного первичного очага и без драйверных мутаций с множественными метастазами в головной мозг, единичными метастазами в шейный лимфоузел и левый надпочечник.

Материалы и методы. На клиническом примере рассмотрена возможная последовательность индивидуального подхода в лечении пациента с множественными интракраниальными метастазами беспигментной меланомы без выявленного первичного очага без драйверных мутаций и с метастазом в левый надпочечник. Использованы современные методы лечения и обследования, противоопухолевая терапия, включающая иммунотерапию и стереотаксическую радиохимию и лучевую терапию.

Результаты. Применение комбинации современных методов, повысило общую и безрецидивную выживаемость пациента с метастазами меланомы в головной мозг и висцеральные органы, более того, позволило избежать нейрохирургических вмешательств. Как подтверждение этого, пациент жив более 25 мес с момента прогрессирования при ожидаемой продолжительности жизни 3-6 мес.

Выводы. Современные методы противоопухолевой терапии позволяют значительно повысить выживаемость пациентов с метастазами меланомы в головной мозг и висцеральные органы, а накопление клинического опыта будет способствовать оптимизации подходов в комбинированном и последовательном лечении метастатической меланомы.

Ключевые слова: беспигментная меланома, интракраниальные метастазы, метастазы в висцеральные органы, иммунотерапия, радиохимию

Введение

Меланома кожи — агрессивная злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, исходящая из меланоцитов. В некоторых случаях при наличии отдаленных метастазов первичный очаг не может быть обнаружен (например, вследствие, так называемой, спонтанной регрессии первичной опухоли или удаления очага во время медицинской или косметологической манипуляции без морфологического исследования) — такую болезнь следует называть метастазами меланомы без выявленного первичного очага [1]. Несмотря на то, что, в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у взрослых, меланома кожи занимает 14-е место [2], по потенциалу метастазирования в головной мозг, среди всех солидных опухолей, она занимает первое место, а по числу случаев метастазирования — третье [3]. Метастазирование меланомы в головной мозг происходит только гематогенным путем, при этом интракраниальные метастазы являются наиболее частой причиной смерти больных с меланомой [3]. Среди пациентов с метастатической меланомой у 55–75% метастазы в головной мозг (МГМ) появляются в ходе заболевания [4], у 6–43% пациентов при постановке диагноза «меланома IV стадии» уже есть МГМ [5],

в 75–80% у пациентов с меланомой IV стадии на аутопсии обнаруживают МГМ [5, 6]. Примерно у 1/3 пациентов с меланомой при обнаружении МГМ уже есть неврологические симптомы [7], 23–54% летальных исходов связаны с симптомными МГМ. Считается, что метастазирование меланомы поздних стадий происходит уже в первые недели и месяцы после начала заболевания, неконтролируемая диссеминация опухоли определяется у многих больных уже в момент постановки диагноза [3]. К особенностям внутримозговых метастазов меланомы относится их склонность к образованию множественных очагов. В 29–50% случаев в метастатических очагах головного мозга может возникать кровоизлияние в опухоль. Течение заболевания при метастатическом поражении головного мозга чаще всего острое, с быстрым возникновением и нарастанием симптомокомплекса поражения церебральных структур, что характерно для инсультподобного варианта развития опухолей головного мозга. Проведение лучевой терапии при метастатическом поражении головного мозга является терапией выбора, однако меланома является радиорезистентной опухолью и стандартные режимы фракционирования при локальном облучении и облучении всего головного мозга (ОВГМ) не эффективны [3, 8]. По последним опубликованным данным было показано, что без проведения ОВГМ, при использовании стереотаксической радиохирургии (СРХ) или стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) без иммунотерапии чекпойнт-ингибиторами при метастазах немелкоклеточного рака легкого, меланомы и почечно-клеточного рака позволяло достичь медианы общей выживаемости в 12,9 мес, при использовании в последовательном режиме, сначала СРХ или СТЛТ и затем иммунотерапии — 14,5 мес, при одновременном — 24,7 мес [9]. При этом в статье четко не описывалось распределение по гистологическим единицам и видам примененных чекпойнт-ингибиторов (они только перечислены — анти-CTLA-4 — ипилимумаб (Bristol-Myers Squibb Company, США) и анти-PD-1/PD-L1 — ниволумаб (Bristol-Myers Squibb Company, США) и пембролизумаб (Merck Sharp & Dohme Corp., США) [9]. Отдельно хотелось бы отметить проведенный и опубликованный в 2020 г. Richard J White анализ применения иммунотерапии как в монорежиме, так и в комбинации с СРХ или ОВГМ при метастазах меланомы в головной мозг: медиана ОВ для всех пациентов составила 11,0 мес [10]. Лечение СРХ в дополнение к иммунотерапии превосходило только иммунотерапию, медиана общей выживаемости составила 19,0 против 11,5 мес. ОВГМ в сочетании с иммунотерапией оказалась

хуже, чем одна иммунотерапия, медиана общей выживаемости составила 7,7 против 11,5 мес. Таким образом, можно заключить, что ОВГМ не эффективно и пациентам не подходящими под критерии СРХ может быть целесообразна только иммунотерапия. Для тех, кто соответствует критериям СРХ, комбинированная терапия может обеспечить лучшие результаты [10].

Выбор хирургического лечения церебральных метастазов меланомы, среди всех методов локального контроля, показан при наличии перифокального отека с масс-эффектом, стремительного нарастания неврологической симптоматики, наличии кровоизлияния в метастатическую опухоль, необходимости гистологической верификации или размерах метастаза более 3 см. В остальных случаях, особенно при множественном метастатическом поражении, предпочтение следует отдать СРХ или СТЛТ. При этом, данные критерии не являются абсолютными и выбор тактики лечения определяется в каждом случае индивидуально с преимущественным использованием системной терапии [3, 11].

Применение химиотерапии, в качестве лечебной опции в комбинации с методами локального контроля или отдельно, приводило к достижению медианы общей выживаемости пациентов с метастазами меланомы в головной мозг в 4,65 мес [12].

Все вышеизложенное стимулирует поиск новых методик противоопухолевого лечения, способных улучшить результаты лечения данной сложной категории онкологических пациентов без ухудшения качества жизни.

В последние годы в лечении метастатической меланомы кожи произошел значительный прогресс. После успешных клинических исследований в практику онколога вошли новые классы противоопухолевых препаратов: группа таргетных препаратов, применяющихся при наличии в опухоли мутации в гене *BRAF* — *BRAF/MEK* ингибиторы вемурафениб и кобиметиниб (F. Hoffmann-La Roche Ltd., Швейцария); дабрафениб и траметиниб (Novartis AG, Швейцария), а также новый класс иммуноонкологических препаратов — ингибиторы контрольных точек: анти-CTLA-4 ипилимумаб, и анти-PD-1/PD-L1 ниволумаб, пембролизумаб и пролголимаб (Биокад, Россия), которые направлены на активацию и разблокировку клеток иммунной системы самого больного против меланомы [3, 11, 13]. Непосредственной противоопухолевой активностью обладают активированные и перепрограммированные цитотоксические Т-лимфоциты с помощью чекпойнт-ингибиторов, которые атакуют опухоль и вызывают её гибель [3].

Но у пациентов с метастазами меланомы в головной мозг и отсутствием драйверных мутаций применение таргетных препаратов не показано, и до 2016 г. им предлагалась только химиотерапия [11]. В 2016 г. в Российской Федерации появилась возможность применения ипилимумаба (Ипи), с 2017 г. ниволумаба (Ниво), и с 2018 г. — комбинации ипилимумаба и ниволумаба (Ипи+Ниво) у пациентов с метастазами меланомы в головной мозг [11, 13]. При анализе данных клинических исследований было показано, что наилучшей эффективностью обладает комбинация иммунопрепаратов [14]. Показано, что применение комбинации Ипи+Ниво позволяет достичь объективных ответов в 56% случаев, при этом ответы в интракраниальных очагах достигались так же, как и в экстракраниальных. При монотерапии ниволумабом частота объективных ответов составила 21%. Примечательно, что достигнутые ответы сохранялись длительное время: при применении комбинации Ипи+Ниво однолетняя выживаемость без прогрессирования в интракраниальных и экстракраниальных очагах близка к 60 и 70% соответственно при бессимптомных метастазах в головной мозг, а при симптомных метастазах в головной мозг — 6-месячная выживаемость без прогрессирования 29 и 33% соответственно; при использовании Ниво — медиана выживаемости при бессимптомных метастазах в головной мозг составляла 26,1 мес, а при симптомных — около 3 мес. При оценке же общей популяции (включая пациентов с предшествующей анти-BRAF+анти-MEK терапией), эти показатели составили 46 и 20% соответственно. Привлекает внимание тот факт, что через 36 мес наблюдения выживаемость без прогрессирования по интракраниальным очагам составила 43% и по экстракраниальным очагам 50% в группе комбинации Ипи+Ниво, тогда как в группе Ниво — 21 и 15% соответственно, общая же выживаемость на сроке 36 мес составила 49 и 42% соответственно [15].

В ходе исследований установлено, что меланома без драйверных мутаций и ее метастазы отвечают хуже на проводимую иммунотерапию по сравнению с BRAF-мутированной меланомой: общая выживаемость при применении ипи+ниво составляет 48 и 60%, соответственно, на сроке 60 мес с момента начала терапии, при использовании Ниво — 43 и 46%, Ипи — 25 и 30% соответственно [16].

Такой значительный обзор литературы нами был сделан для того, чтобы объяснить выбранный режим комбинированного лечения пациента с метастазами беспигментной меланомы в головной мозг без выявленного первичного очага с отсутствием драйверных мутаций и полученный уникальный по длительности и эффективности клинический ответ.

Материалы и методы

Пациент Ч., 1955 г.р., в июне 2018 г. отметил увеличение лимфоузлов на шее справа, обратился к онкологу по месту жительства. В июне 2018 г. проведена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) всего тела с 18-фтордезоксиглюкозой (18-ФДГ), при которой выявлено патологическое накопление контраста и радиофармпрепарата (РФП) в поднижнечелюстном лимфоузле справа, других очагов не выявлено (рис. 1).

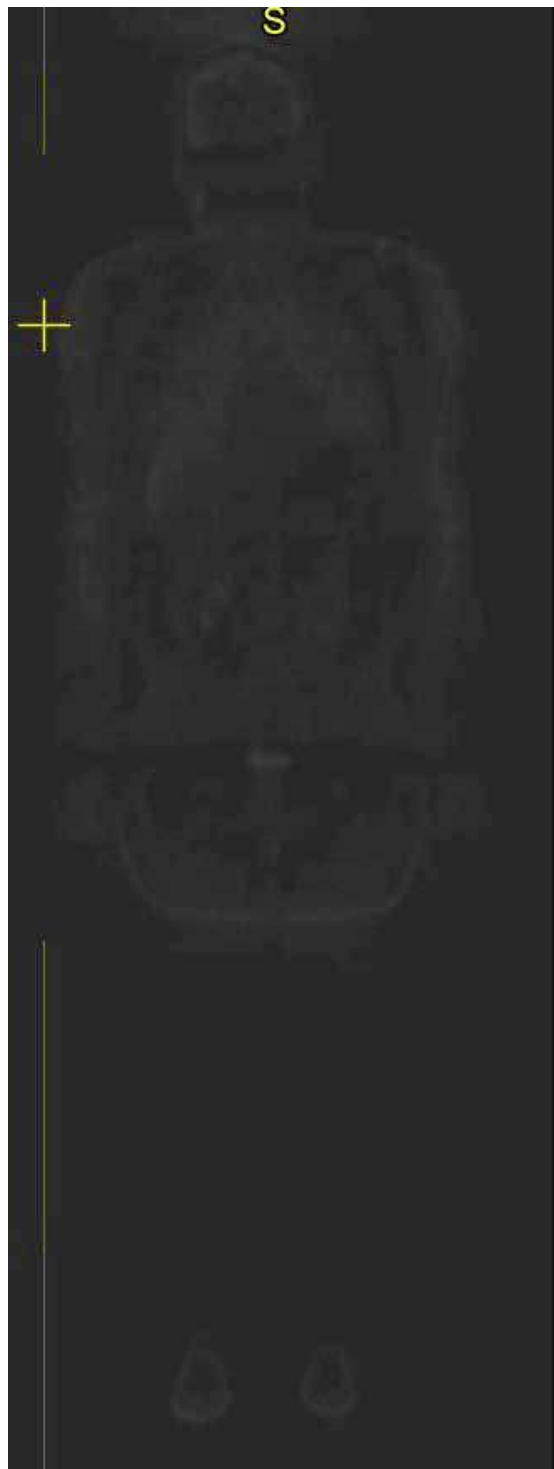


Рис. 1. ПЭТ/КТ всего тела с 18-ФДГ, выявлено патологическое накопление контраста и РФП в поднижнечелюстном лимфоузле справа

В июле 2018 г. выполнено хирургическое лечение: экстирпация поднижнечелюстного лимфоузла справа. По данным гистологического и иммуногистохимического исследования в августе 2018 г. — в лимфатическом узле метастаз беспигментной меланомы в лимфатический узел. Далее выполнено молекулярно-генетическое исследование и получен ответ в октябре 2018 г.: мутации в 15 экзоне гена *BRAF* не выявлено, мутаций в экзонах 9, 11, 13 и 17 гена *C-KIT* не выявлено. Установлен диагноз: метастаз беспигментной меланомы в поднижнечелюстной лимфатический узел справа без выявленного первичного очага, pTхN1M0 III стадия, состояние после шейной лимфодиссекции в июле 2018 г. Из анамнеза известно, что за 6 мес до этого, пациенту была выполнена лазерная деструкция опухолевого образования на шею справа, таким образом наиболее вероятно, первичный очаг находился на коже шеи справа, что также может подтвердить регионарное метастазирование. С октября 2018 г. получал адъювантную иммунотерапию интерфероном-α2b (Фармстандарт, Россия) 5 млн.Ед. подкожно 3 раза в неделю. В январе 2019 г. при ПЭТ-КТ всего тела с 18-ФДГ в режиме «WholebodyXL» — данных о наличии метаболически-активной специфической ткани на момент исследования не получено. Ухудшение наступило в середине февраля 2019 г. — развилась слабость в левой кисти, и пациент был госпитализирован с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения. При проведении магнитно-резонансной томографии

(МРТ) головного мозга с контрастным усилением (февраль 2019 г.) выявлены множественные (9) супратенториальные метастатические очаги в головном мозге (рис. 2), размерами от 5 до 22 мм с зоной перифокального отека, в наиболее крупных образованиях определяются депозиты гемосидерина в структуре: 1 — в базальных отделах правой височной доли (21×17×22 мм); 2 — в базальных отделах левой височной доли (6×7×6 мм); 3 — в базальных ядрах справа на уровне переднего колена внутренней капсулы (10×8×7 мм), 4 — в полюсе правой лобной доли парасагиттально (19×17×19 мм), с перифокальным отеком толщиной до 18 мм; 5 — в проекции переднего рога правого бокового желудочка (6×5×5 мм); 6 — в правой лобной доле парасагиттально (8×9×8,5 мм); 7 и 8 — в конвексительных отделах правой лобной доли, в структуре прецентральной извилины (22×18×14 мм и 6×5×6 мм); 9 — в левой затылочной доле (8,5×6,5×7 мм); а также выявлена обызвествленная парасагиттальная менигиома передней трети фалькса, размерами 15×5×9 мм. Депозиты гемосидерина — обусловлены кровоизлиянием в опухоль, что свойственно для метастазов меланомы и их инсульто-подобным клиническим проявлением [3].

По месту жительства начато лечение — ОВГМ. Родственники обратились за консультацией в Федеральный центр (Москва), было рекомендовано прервать ОВГМ, провести СРХ, после окончания которой, вторым этапом, с учетом *BRAF*-негативного и *c-KIT* негативного статуса

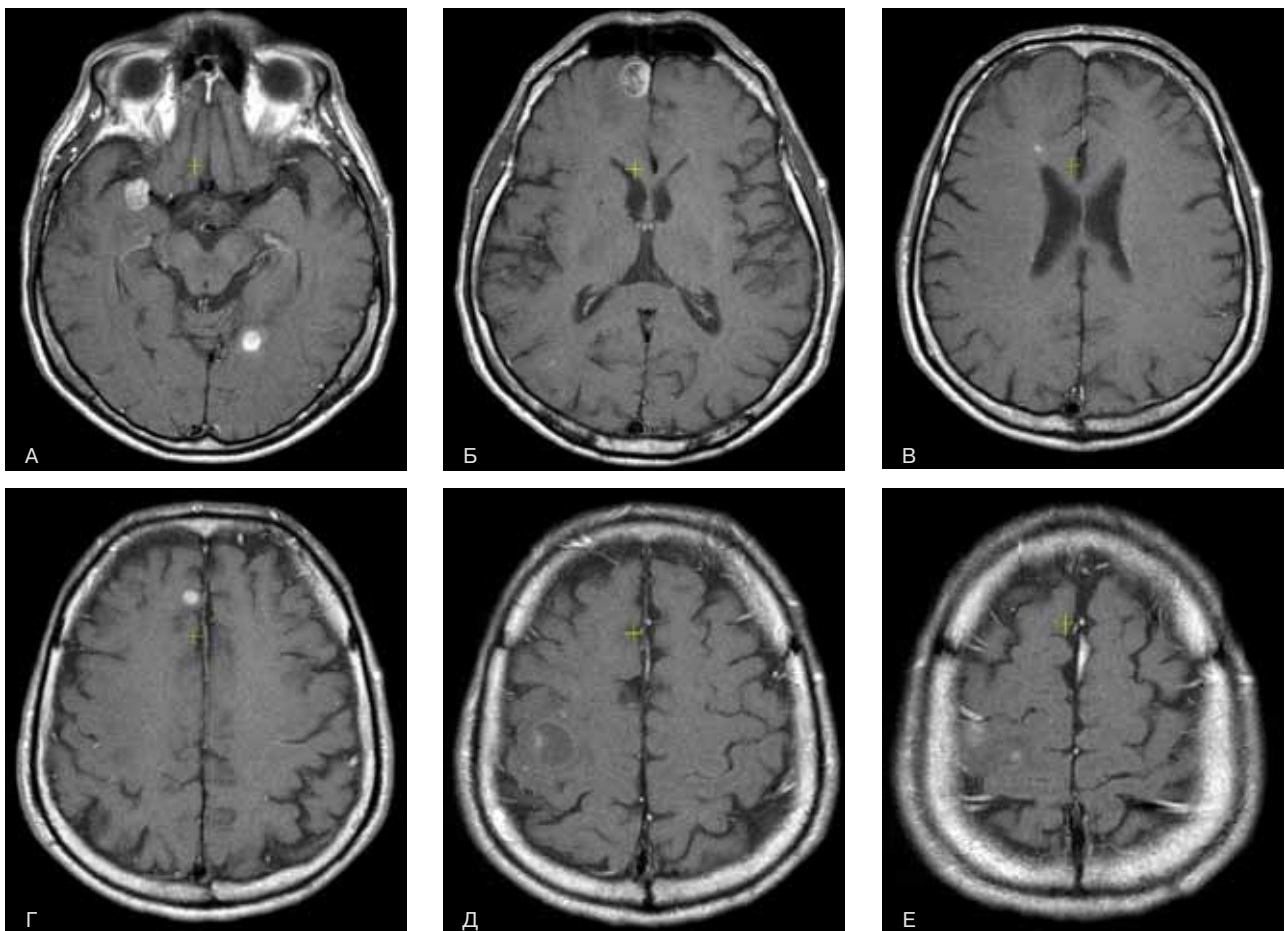


Рис. 2. МРТ головного мозга в режиме T1 с контрастным усилением 18.02.2019: множественные метастазы в головной мозг размерами от 5 до 22 мм с зоной перифокального отека. А — метастаз в базальных отделах правой височной доли, размерами 21×17×22 мм и в левой затылочной доле, размерами 8,5×6,5×7 мм (1, 9); Б — метастаз в полюсе правой лобной доли, расположенный парасагиттально, размерами 19×17×19 мм, окруженный перифокальным отеком (4); В — метастаз в проекции переднего рога правого бокового желудочка, размерами 6×5×5 мм (5); Г — метастаз в правой лобной доле, расположенный парасагиттально, размерами 8×9×8,5 мм (6); Д — метастаз в конвексительных отделах правой лобной доли, в структуре прецентральной извилины, размерами 22×18×14 мм (7); Е — метастаз в конвексительных отделах правой лобной доли, в структуре прецентральной извилины, размерами и 6×5×6 мм (8)

метастатической опухоли и прогрессирования в виде множественного метастатического поражения головного мозга, а также, локального контроля очагов в головном мозге путем СРХ, — провести иммунотерапию по схеме: ипилимумаб 3 мг/кг+ниволумаб 1 мг/кг 1 раз в 21 день внутривенно капельно — 4 введения, с последующим переводом на ниволумаб по 3 мг/кг (или 240 мг) 1 раз в 14 дней или 480 мг 1 раз в 28 дней внутривенно капельно — при условии отсутствия отрицательной динамики по данным контрольного обследования, терапия ниволумабом длительно — до прогрессирования или неприемлемой токсичности. Контрольное обследование после 3 мес лечения иммунотерапией Ипилимумаб+Ниволумаб —

МРТ головного мозга с контрастным усилением и ПЭТ-КТ всего тела с 18-ФДГ, далее, при условии отсутствия отрицательной динамики — подобное обследование каждые 3 мес на фоне проводимой терапии. До момента проведения СРХ — дексаметазон 4 мг×3 раза в сутки с последующей снижением и отменой дексаметазона. Причиной смены терапии явилось то, что метастазирование меланомы в головной мозг носит только гематогенный характер, наиболее вероятно экстракраниальные метастазы еще не успели реализоваться для визуализации с использованием методов инструментальной диагностики, а также не эффективность ОВГМ при метастазах меланомы в головной мозг [3, 8].

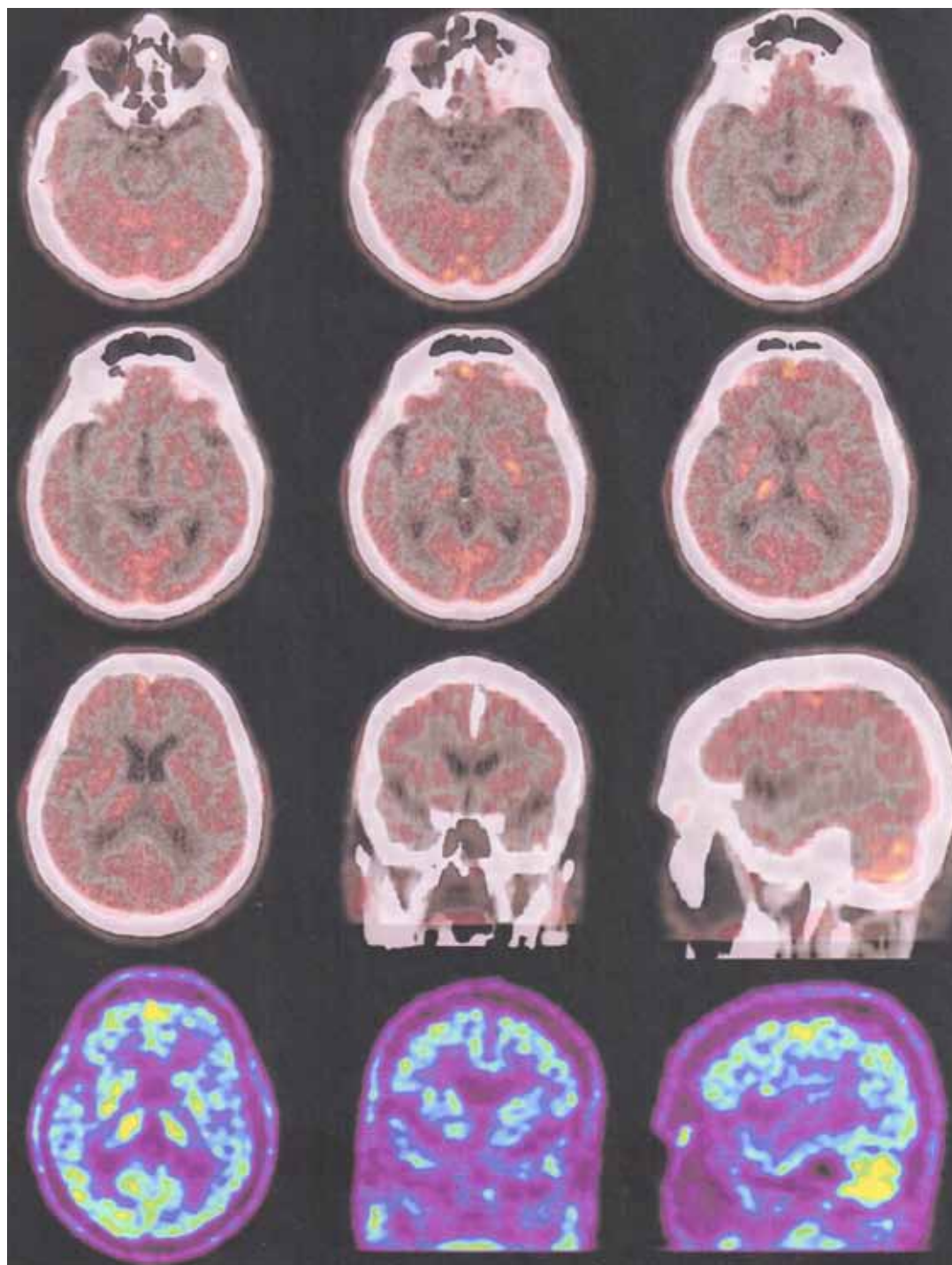


Рис. 3. ПЭТ/КТ головного мозга с 11С-метионином от октября 2019 г. — отмечена низкая метаболическая активность (ИН от 1,29 до 1,36) ранее пролеченных метастатических очагов, без признаков продолженного роста и новых метастазов

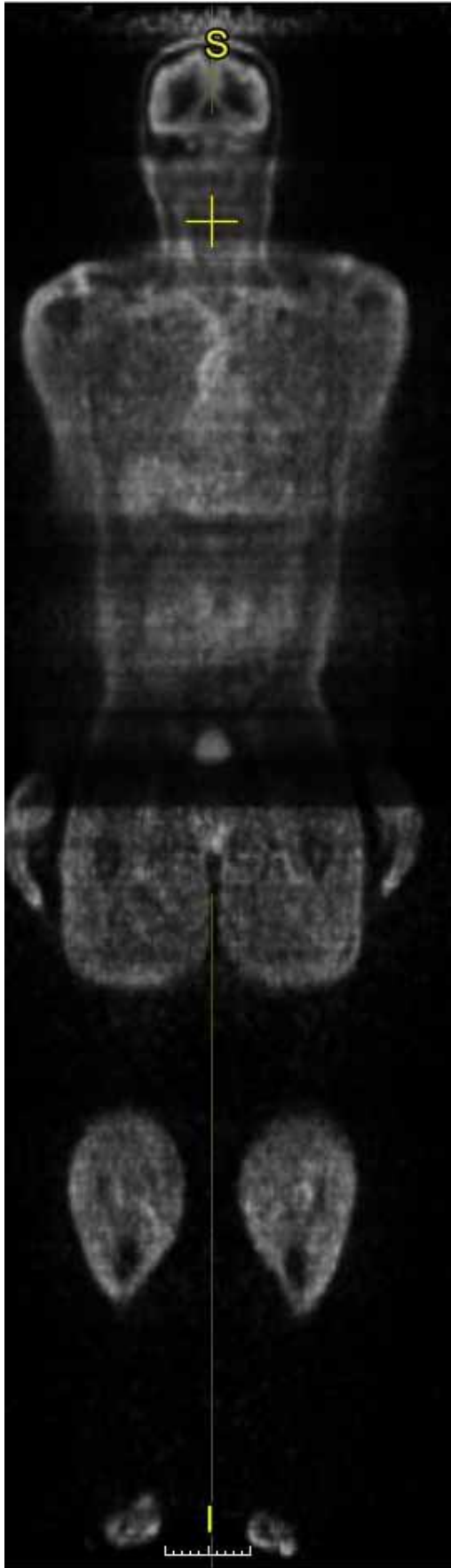


Рис. 4. Контрольная ПЭТ/КТ всего тела с 18-ФДГ от февраля 2021 г., без признаков патологического накопления РФП и контрастного вещества

В итоге, по месту жительства пациенту прервано ОВГМ, к этому моменту подведена суммарная очаговая доза (СОД) 6 Гр, разовая очаговая доза (РОД) 3 Гр. В начале апреля 2019 г. проведена СРХ («Гамма нож») на 9 метастатических очагов в головном мозге с РОД от 18 Гр до 22 Гр. При контрольной компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости с контрастным усилением в середине апреля 2019 г. — появление метастаза в латеральной ножке левого надпочечника. Пациент повторно консультирован — рекомендовано продолжить лечение комбинированной иммунотерапией по ранее предложенной схеме (Ипи+Ниво), и с третьей декады (апрель 2019 г.) начата иммунотерапия: ипилиумаб 3 мг/кг+ниволумаб 1 мг/кг 1 раз в 21 день внутривенно капельно — 4 введения. Через 3 нед после проведения СРХ, в апреле 2019 г., выполнена контрольная МРТ головного мозга с контрастным усилением — отмечено уменьшение размеров метастатических очагов в головном мозге до 20%. После первого введения Ипи+Ниво отмечена гипертермия до 39 °С, в течение 7 дней проводилась профилактическая антибактериальная терапия+нестероидные противовоспалительные средства, в результате чего, спустя 3 дня от их начала, температура тела нормализовалась, далее лечение в назначенном режиме по настоящее время (май 2021 г.). В процессе лечения проводилась контрольная диагностика — МРТ головного мозга с контрастным усилением и ПЭТ-КТ всего тела с 18-ФДГ в режиме «WholebodyXL». При контрольной МРТ головного мозга в июле 2019 г. — стабилизация. В августе 2019 г. при ПЭТ/КТ всего тела с 18-ФДГ в режиме «WholebodyXL» — сохранялся метастатический очаг в левом надпочечнике диаметром до 20 мм с гиперметаболической активностью РФП $SUV_{max}=23,79$. Пациенту продолжена иммунотерапия в монорежиме ниволумабом по 240 мг внутривенно 1 раз в 14 дней, так к этому моменту уже проведено 4 курса Ипи+Ниво (учитывая имеющиеся клинические данные по применению препаратов и сроках ожидаемого ответа на лечение) [3, 12–14], а также он был направлен на СТИТ метастаза в левом надпочечнике, которое проведено в конце августа 2019 г. с СОД 30 Гр и РОД 10 Гр на линейном ускорителе «Varian TrueBeam». В сентябре 2019 г. при МРТ головного мозга с контрастным усилением — стабилизация. Для оценки метаболической активности внутримозговых образований в октябре 2019 г. выполнено ПЭТ/КТ головного мозга с ^{11}C -метионином — отмечена низкая метаболическая активность (ИН от 1,29 до 1,36), без признаков продолженного роста и новых метастазов (рис. 3). В декабре 2019 г. при ПЭТ/КТ всего тела с 18-ФДГ — данных за новые опухолевые очаги не получено, очаг в левом надпочечнике с полным лечебным патоморфозом, без гиперфиксации РФП, размерами до 17 мм; по данным МРТ головного мозга — дальнейшее уменьшение очагов в головном мозге. В течение 2020 г. пациент проходил контрольные обследования, признаков прогрессирования не выявлено. По данным контрольной ПЭТ/КТ всего тела с 18-ФДГ в феврале 2021 г. (рис. 4) и МРТ головного мозга с контрастным усилением в марте 2021 г. (рис. 5) — без признаков прогрессирования.

В настоящее время пациент социально и физически активен, самостоятельно строит дом.

Результаты

Как мы видим, применение современных методов противоопухолевой терапии повысило общую выживаемость и безрецидивную выживаемость пациентов с метастазами меланомы в головной мозг и позволило избежать нейрохирургического вмешательства. Подтверждением

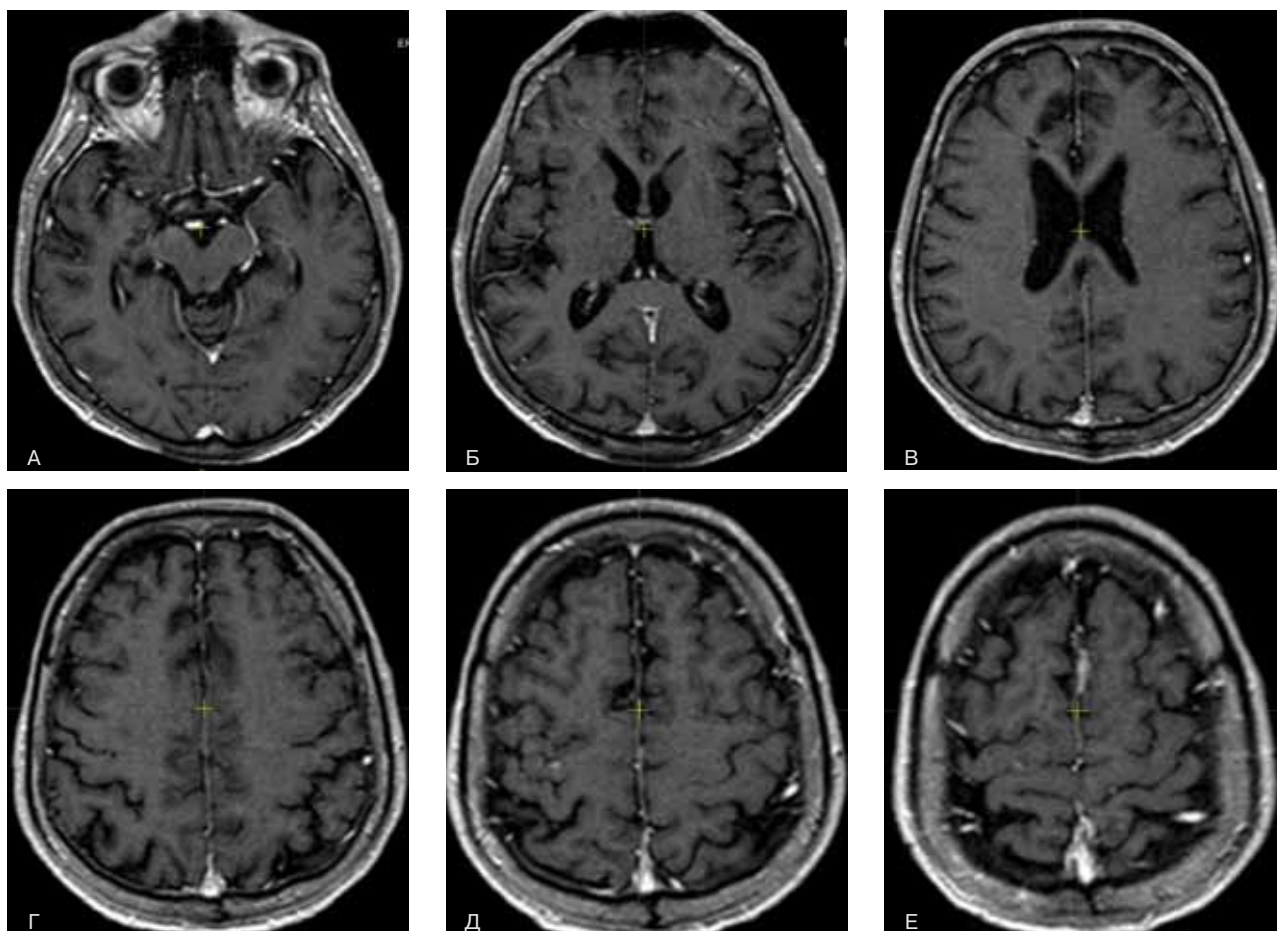


Рис. 5. Контрольная МРТ головного мозга с контрастным усилением от марта 2021 г., без признаков прогрессирования, и отмечено уменьшение ранее выявленных и пролеченных метастазов в головной мозг.

А — в базальных отделах правой височной доли и в левой затылочной доле (1, 9); Б — в полюсе правой лобной доли (4); В — в проекции переднего рога правого бокового желудочка (5); Г — в правой лобной доле, расположенный парасагиттально, размерами 8×9×8,5 мм (6); Д — в конвексительных отделах правой лобной доли, в структуре прецентральной извилины (7); Е — в конвексительных отделах правой лобной доли, в структуре прецентральной извилины (8)

этого является представленный клинический случай, в котором пациент с множественными метастазами меланомы без выявленного первичного очага и отсутствием драйверных мутаций в течение 2-х лет успешно проходит комбинированное лечение с полным клиническим ответом при отсутствии нейрохирургического вмешательства, благодаря использованию современной терапии, при медиане общей выживаемости данной когорты пациентов в 3–6 мес.

Выводы

Современные методы противоопухолевого лечения позволяют достоверно повысить выживаемость пациентов с множественными метастазами меланомы в головной мозг и висцеральные органы. В клинических исследованиях медиана общей выживаемости при применении ипилимумаба+ниволумаба с симптомными интракраниальными очагами — 6 мес.

В описанном клиническом случае у пациента с множественными метастазами беспигментной

меланомы без драйверных мутаций и без выявленного первичного очага были использованы современные противоопухолевые методы лечения, в связи с чем удалось взять под контроль заболевание в течение более 25 мес с полным клиническим ответом. Продолжительность жизни пациента с момента выявления симптомных метастазов в головной мозг и отсутствии нейрохирургического вмешательства, благодаря использованию современной иммунотерапии и СРХ/СТЛТ — достигла 25 мес, при медиане общей выживаемости пациентов данной когорты в 3–6 мес.

Пациенты с метастазами меланомы в головной мозг являются особой группой пациентов, с плохим клиническим прогнозом и небольшой продолжительностью жизни. Внедрение в клиническую практику новых современных методов лечения может помочь улучшить выживаемость у данных больных. Накопление клинического опыта будет способствовать оптимизации подходов в комбинированном и последовательном лечении метастазов меланомы в головной мозг.

Вклад авторов:

Куржупов М.И. — сбор материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

Титов К.С. — доработка и исправление статьи;

Греков Д.Н. — окончательное утверждение для публикации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Меланома кожи и слизистых оболочек. Клинические рекомендации. 2020. doi:oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/melanoma_kozhi.pdf [Melanoma of the skin and mucous membranes. Clinical guidelines. 2020 (In Russ.)]. doi:oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/melanoma_kozhi.pdf
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова В.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2019 [Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova VV. Malignant neoplasms in Russia in 2018. M.: MNI OI them. P.A. Herzen — branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIRC» of the Ministry of Health of Russia, 2019 (In Russ.)].
3. Куржупов М.И. Возможности лечения диссеминированной меланомы с множественным метастатическим поражением головного мозга // Исследования и практика в медицине 2018;5(4):98–105. doi:10.17709/2409-2231-2018-5-4-10 [Kurzhupov MI. Treatment options for disseminated melanoma with multiple metastatic brain lesions // Research and Practice in Medicine. 2018;5(4):98–105 (In Russ.)]. doi:10.17709 / 2409-2231-2018-5-4-10
4. Long GV, Margolin KA. Multidisciplinary approach to brain metastasis from melanoma: the emerging role of systemic therapies // Am Soc Clin Oncol Educ Book 2013;393–8. doi:10.14694/EdBook_AM.2013.33.393
5. Kircher DA et al. Melanoma Brain Metastasis: Mechanisms, Models, and Medicine // Int J Mol Sci. 2016;17:1468. doi:10.3390/ijms17091468
6. Cohen JV et al. Melanoma central nervous system metastases: current approaches, challenges, and opportunities // Pigment Cell Melanoma Res. 2016;29:627–642. doi:10.1111/pcmr.12538
7. Staudt M et al. Determinants of survival in patients with brain metastases from cutaneous melanoma // Br J Canc. 2010;102:1213–1218. doi:10.1038/sj.bjc.6605622
8. Hong AM et al. Adjuvant Whole-Brain Radiation Therapy Compared With Observation After Local Treatment of Melanoma Brain Metastases: A Multicenter, Randomized Phase III Trial // J Clin Oncol. 2019;37(33):3132–3141. doi:10.1200/JCO.19.01414
9. Linda Chen et al. Concurrent Immune Checkpoint Inhibitors and Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer, Melanoma, and Renal Cell Carcinoma // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018;100(4):916–925. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.11.041
10. Richard J White et al. Melanoma brain metastases: is it time to eliminate radiotherapy? // J Neurooncol. 2020;149(1):27–33. doi:10.1007/s11060-020-03485-w
11. Насхлеташвили Д.Р., Банов С.М., Бекашев А.Х. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению метастатических опухолей головного мозга // Злокачественные опухоли. 2016;4(2):85–96 [Naskhletashvili DR, Banov SM, Bekyashev AKh et al. Practical recommendations for drug treatment of metastatic brain tumors // Malignant tumors. 2016;4(2):85–96 (In Russ.)].
12. Davies MA et al. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases // Cancer. 2011;117(8):1687–96. doi:10.1002/cncr.25634. Epub 2010 Oct 19
13. Насхлеташвили Д.Р., Банов С.М., Бекашев А.Х. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению метастатических опухолей головного мозга // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2018;8:100–112 [Naskhletashvili DR, Banov SM, Bekyashev AKh et al. Practical recommendations for drug treatment of metastatic brain tumors // Malignant tumors: Practical recommendations of RUSSCO # 3s2. 2018;8:100–112 (In Russ.)].
14. Long GV, Atkinson V, Lo S. et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study // Lancet Oncol. 2018;19(5):672–81. doi:10.1016/S1470-2045(18)30139-6
15. Long GV, Atkinson VG, Lo S. et al. Long-term outcomes from the randomized phase II study of nivolumab (nivo) or nivo+ipilimumab (ipi) in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets): Anti-PD1 brain collaboration (ABC) // Annals of Oncology. 2019;30(5):534.
16. Larkin J et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma // N Engl J Med. 2019;381(16):1535–1546. doi:10.1056/NEJMoa1910836

Поступила в редакцию 17.05.2021

M.I. Kurzhupov^{1,2,3}, K.S. Titov^{2,4}, D.N. Grekov¹

Modern combined treatment of multiple cerebral and visceral metastases of skin melanoma on the example of clinical observation

¹ SBHI «S.P. Botkin CCH DHM», Moscow

² FSAEI HE PFUR Department of Surgery and Oncology FCME MI, Moscow

³ FBSI RSCRR, Moscow

⁴ SBHI «A.S. Loginov MCSPC DHM», Moscow

Introduction. The article discusses modern methods of combined treatment of patients with cerebral and visceral metastases of melanoma, including drug therapy and radiation therapy, the place of neurosurgery, and also discusses a clinical case of long-term relapse-free survival after effective treatment of multiple intracerebral and extracranial metastases of non-pigmented melanoma without a driver mutations.

Purpose. Analysis of the results of the application of modern methods of antitumor treatment of melanoma with metastases to the brain and their effect on survival on the example

of a clinical case of a patient with metastatic non-pigmented melanoma without an identified primary focus without driver mutations with multiple metastases to the brain, single metastases to the cervical lymph node and left adrenal gland.

Materials and methods. Using a clinical example, a possible sequence of an individual approach to the treatment of a patient with multiple intracerebral metastases of non-pigmented melanoma without a primary identified focus without driver mutations and metastasis to the left adrenal gland is considered, the place of modern methods of treatment and examination.

Results. The use of a combination of modern methods of anticancer therapy, including immunotherapy, stereotactic radiosurgery and radiation therapy, has increased the overall and

relapse-free survival of patients with metastases of melanoma to the brain and visceral organs, and, moreover, reduces the need in neurosurgical interventions. As confirmation of this, the patient is alive for more than 25 months from the moment of progression with a life expectancy of 3-6 months.

Conclusions. Modern methods of anticancer therapy can significantly increase the survival rate of patients with metastases of melanoma to the brain and visceral organs, and the accumulation of clinical experience will contribute to the optimization of approaches in the combined and sequential treatment of metastatic melanoma.

Key words: non-pigmented melanoma, brain metastases, metastases to the visceral organs, immunotherapy, radiosurgery

Д.С. Собинов¹, Е.А. Захарьян², А.Ю. Баламутова², Д.Е. Литвинов²

Клинический случай ангиосаркомы перикарда и плевры

¹ ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница имени Н.А. Семашко», г. Симферополь

² Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского ФГАОУ ВО «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

Первичные опухоли сердца являются чрезвычайно редко встречающейся патологией, ранее обнаруживаемой только по данным аутопсии и выявляемой в 0,001–0,03% случаев. Первичные ангиосаркомы перикарда встречаются еще более редко и в литературе представлены единичными описаниями. В статье описан клинический случай эпителиоидной ангиосаркомы перикарда и плевры высокой степени злокачественности у мужчины 57 лет. Диагноз подтвержден с помощью иммуногистохимического исследования и ПЭТ-КТ. На сегодняшний день химиотерапевтическое лечение ангиосарком, локализованных в полости грудной клетки, является паллиативным методом лечения. У данного пациента наиболее эффективной явилась схема, содержащая антрациклины (доксорубин). Несмотря на проводимую терапию, пациент скончался спустя 15 мес с момента установки диагноза. Смерть наступила при нарастании явлений дыхательной и сердечной недостаточности. Таким образом, при появлении у пациентов, особенно мужчин молодого и среднего возраста, признаков гидроторакса без установленных этиологических предпосылок, необходимо помнить о возможности развития первичной злокачественной опухоли сердца и/или перикарда как причине данного состояния и включать ее в стандартный диагностический поиск.

Ключевые слова: опухоли сердца, ангиосаркома

Первичные опухоли сердца являются чрезвычайно редко встречающейся патологией, ранее обнаруживаемой, как правило, только по данным аутопсии и выявляемой в 0,00–0,03% от общего количества умерших от болезней сердечно-сосудистой системы [1, 2]. Около 75% первичных опухолей сердца являются доброкачественными, однако это соотношение зависит от отдела сердца, в котором опухоль локализована. Так, большинство новообразований, локализованных в левом предсердии, — доброкачественные и представлены миксомами, в то время как более 50% первичных опухолей правого предсердия имеют злокачественный характер. Наиболее часто

встречающимися злокачественными опухолями являются саркомы, до 75% которых составляют ангиосаркомы [6]. Метастазирование в сердце встречается в 30 раз чаще, чем рост первичных злокачественных опухолей [6]. Среди пациентов с ангиосаркомами преобладают лица мужского пола в возрасте от 20 до 50 лет [3]. Эти опухоли отличаются склонностью к раннему метастазированию и рецидивам первичной опухоли, что обуславливает крайне плохой прогноз и низкую среднюю продолжительность жизни, составляющую, в среднем, от 6 до 12 мес [4, 5]. Первичные ангиосаркомы перикарда встречаются еще более редко и в литературе представлены единичными случаями [7]. Ниже представлен клинический случай эпителиоидной ангиосаркомы перикарда и плевры высокой степени злокачественности.

Мужчина, 57 лет, в феврале 2018 г. обратился к кардиологу с жалобами на умеренную одышку, слабость, сердцебиение. Выявлен впервые возникший пароксизм фибрилляции предсердий. При проведении эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) обнаружено значительное количество выпота в полости перикарда без признаков тампонады. 07.02.2018 г. госпитализирован в стационар, где была выполнена видеоторакоскопическая фенестрация перикарда с формированием левостороннего плевротораксостомии. Получено 700 мл серозно-геморрагического выпота, взята биопсия перикарда. Клеток злокачественных опухолей как в ткани перикарда, так и в полученной жидкости выявлено не было. Установлен диагноз вирусного перикардита, назначена противовоспалительная терапия. На контрольных ЭхоКГ и R-грамме органов грудной клетки (ОГК) от 10.02.2018 г. выпота в полости перикарда и плевральных полостях не обнаружено.

Однако в апреле 2018 г. состояние пациента ухудшилось — вновь возникла выраженная слабость, одышка, тахикардия. На R-грамме выявлен левосторонний гидроторакс. Госпитализирован в кардиохирургическое отделение 29.04.18 г., где выполнен пункционный торакоцентез: получено 2000 мл серозно-геморрагического отделяемого. Через 7 дней (06.05.2018 г.) при ультразвуковом исследовании (УЗИ) повторно выявлен левосторонний гидроторакс; выполнена левосторонняя

видеоторакоскопия с проведением биопсии перикарда в области плевро-перикардального окна, биопсия левой париетальной и висцеральной плевры, и проведена операция левостороннего плевродеза (медицинским тальком). В биоптате левосторонней париетальной плевры обнаружены клетки низкодифференцированной злокачественной опухоли. После проведения иммуногистохимического исследования в клетках опухоли выявлены маркеры CD31, IMP3, GLUT1, EMA, Keratin AE1/AE3 и CK5/6, CD34 и отсутствуют маркеры LCA, HBME1, Calretinin, Desmin, WT1. Установлен диагноз эпителиоидной ангиосаркомы перикарда и плевры высокой степени злокачественности. 06.05.2018 г. проведена позитронно-эмиссионная компьютерная томография с 18-ФДГ (ПЭТ-КТ), на которой выявлены множественные очаги накопления радиоизотопа в ткани перикарда с переходом на левую париетальную и висцеральную плевру в области верхушки левого легкого с краевым инфильтративным прорастанием ткани левого легкого.

Учитывая то, что хирургическое лечение опухоли данной локализации не представлялось возможным, а данные литературы о применении лучевой терапии у пациентов с опухолями перикарда крайне противоречивы, было принято решение о проведении химиотерапии. Начат курс химиотерапии по схеме: доксорубин 2 мг/м², ифосфамид 2 г/м², месна 2 г/м² с хорошим клиническим эффектом. После 2 курсов химиотерапии проведено контрольное КТ с контрастированием — выявлено уменьшение размеров ранее имеющихся очагов.

В дальнейшем проведено еще 2 курса химиотерапии по той же схеме, после чего 29.08.2018 г. проведено контрольное ПЭТ-КТ, на котором, несмотря на выраженную положительную динамику, были выявлены остаточные очаги патологического накопления в плевре слева и патологическое накопление в миокарде левого желудочка. Принято решение продолжить химиотерапию по той же схеме: проведен пятый курс химиотерапии, после которого отмечался хороший клинический эффект, по данным ЭхоКГ в полости перикарда имелось минимальное количество жидкости. Учитывая обнадеживающие результаты применения данной комбинации химиотерапевтических препаратов и невзирая на достижение рекомендуемой максимальной курсовой дозы доксорубина, было принято решение провести еще 2 курса по данной схеме со снижением его дозы на 20%.

Тем не менее, в октябре 2018 г. у пациента вновь усилилась одышка, появилась тахикардия. На ЭхоКГ был выявлен гидроперикард без явных признаков тампонады. Учитывая имеющуюся опухоль перикарда, проведение перикардицентеза было признано невозможным, а развитие

гидроперикарда было расценено как признак прогрессирования опухоли. Учитывая данные литературы об эффективности паклитаксела в лечении ангиосарком сердца и перикарда [8–10], принято решение о проведении химиотерапии данным препаратом в дозе 175 мг/м² 1 раз в 3 нед. Невзирая на проводимую терапию, в декабре 2018 г. состояние пациента ухудшилось; 12.12.2018 г. проведено ПЭТ-КТ, на котором выявлено прогрессирование опухоли, что явилось признаком неэффективности лечения паклитакселом.

В январе 2019 г. принято решение начать терапию гемцитабином 600 мг/м² в комбинации с доцетакселом 75 мг/м². Отмечался хороший клинический эффект, у пациента значительно уменьшилась выраженность одышки. Всего было проведено 3 курса химиотерапии по данной схеме. Однако в марте 2019 г. состояние вновь ухудшилось, по данным КТ от 26.03.2019 г. было выявлено прогрессирование заболевания, что явилось очевидным признаком неэффективности гемцитабина и доцетаксела. Было принято решение начать терапию пазопанибом в дозе 800 мг в день, что не привело к улучшению клинического состояния. 16.04.2019 г. пациент был госпитализирован с массивным правосторонним гидротораксом; проведена пункция правой плевральной полости с эвакуацией 3800 мл серозно-геморрагического отделяемого. В апреле 2019 г. принято решение о проведении пациенту терапии высокими дозами ифосфамида 2000 мг/м²+месна 2000 мг/м². Данная схема показала хорошую эффективность, состояние пациента улучшилось, прекратилось накопление жидкости в правой плевральной полости.

Несмотря на проводимую терапию, в августе 2019 г. состояние пациента вновь ухудшилось, выросла одышка, другие проявления сердечной и дыхательной недостаточности; по данным КТ было выявлено прогрессирование опухоли, выявлены метастазы в тела поясничных позвонков. При нарастании явлений дыхательной недостаточности 14.09.2019 г. наступила смерть пациента, спустя 15 мес с момента установки диагноза и 21 месяц с момента появления первых симптомов.

При проведении патологоанатомического вскрытия было выявлено прорастание опухоли в ткань левого легкого, и, невзирая на наличие метастазов на правой париетальной плевре, отсутствие прорастания опухоли в ткань правого легкого. Также было выявлено прорастание опухолью миокарда правого и левого желудочков с распространением опухоли от эпикарда вглубь, с прорастанием до уровня эндокарда.

Таким образом, при появлении у пациентов, особенно мужчин в возрасте 20–50 лет, признаков гидроперикарда, не имеющего точно установленных этиологических предпосылок, необходимо

помнить о возможности развития первичной злокачественной опухоли сердца и/или перикарда как причины данного состояния и включать ее в стандартный диагностический поиск. При невозможности установить причину гидроперикарда по данным трансторакальной и транспищеводной ЭхоКГ и КТ органов грудной полости с внутривенным контрастированием, необходимо рассматривать возможность проведения ПЭТ-КТ как наиболее информативного метода в диагностике данной патологии. При этом операция плевротомии предотвращает развитие рецидивирующего гидроторакса как осложнения злокачественных опухолей сердца и грудной полости, но может увеличивать риск инвазии опухоли в легочную ткань.

В настоящий момент 5-летняя выживаемость у пациентов с первичными злокачественными опухолями сердца и/или перикарда возможна только после проведения радикальной хирургической резекции опухоли с гистологически чистым краем (R0). На сегодняшний день химиотерапевтическое лечение ангиосарком, локализованных в полости грудной клетки, является паллиативным методом лечения. Наиболее эффективной схемой у данного пациента являлась схема, содержащая антрациклины (доксорубин). Ограничением в применении данной схемы служит кардиотоксический эффект антрациклинов, что делает невозможным продолжение ее использования после достижения максимальной курсовой дозы.

Вклад авторов:

Собинов Д.С. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Захарьян Е.А. — написание текста рукописи;

Баламутова А.Ю. — написание текста рукописи;

Литвинов Д.Е. — написание текста рукописи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Burke AP, Virmani R. Tumors of the heart and great vessels. In: Rosai J, Sobin LH, eds. Atlas of Tumor Pathology. Third series, fascicle 16. Armed Forces Institute of Pathology. Washington, DC, 1996.
- Isambert N et al. Primary cardiac sarcomas: A retrospective study of the French Sarcoma Group // European Journal of Cancer. 2014;50(1):128–136. doi:10.1016/j.ejca.2013.09.012
- Kajihara N. et al. Surgical Experience of Cardiac Tumors: Early and Late Results // Surgery Today. 2006;36(7):602–607. doi:10.1007/s00595-006-3217-6

- McAllister HA, Fenoglio JJ, Fine G. 1980. Tumors of the Cardiovascular System. (Atlas of Tumor Pathology, Second Series, Fascicle 15.) // The American Journal of Surgical Pathology. 1980;4(3):306. doi:10.1097/0000478-198006000-00017
- Ong P. et al. Favorable Course of Pericardial Angiosarcoma Under Paclitaxel Followed by Pazopanib Treatment Documented by Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging // Circulation. 2012;126(18). doi:10.1161/circulationaha.112.128348
- Patel J, Sheppard MN. Pathological study of primary cardiac and pericardial tumours in a specialist UK Centre: surgical and autopsy series // Cardiovascular Pathology. 2010;19(6):343–352. doi:10.1016/j.carpath.2009.07.005
- Penel N et al. Phase II Trial of Weekly Paclitaxel for Unresectable Angiosarcoma: The ANGIOTAX Study // Journal of Clinical Oncology. 2008;26(32):5269–5274. doi:10.1200/jco.2008.17.3146
- Primary angiosarcoma of the pericardium: case report and review of the literature // Kardiologia. 2010;68(7): 802–805.
- Ram Prabu MP et al. Primary Cardiac Angiosarcoma with Good Response to Paclitaxel // Journal of Thoracic Oncology. 2011;6(10):1778–1779. doi:10.1097/jto.0b013e31822e2973
- Shukkur A, Buresly K, Uthaman B. Unusual survival time of primary cardiac sarcoma of the right ventricle // Heart Views. 2011;12(1):35. doi:10.4103/1995-705x.81552
- Walley VM, Masters RG. Pericardial angiosarcoma and associated hemorrhage // The Annals of Thoracic Surgery. 1994;57(1):259–260. doi:10.1016/0003-4975(94)90424-3

Поступила в редакцию 24.06.2021 г.

*D.S. Sobinov¹, E.A. Zakharian², A.Yu. Balamutova²,
D.E. Litvinov²*

Clinical case of angiosarcoma of pericardium and pleura

¹ State Budgetary Institution of Health Care of the Crimea Republic «Republican Clinical Hospital of N.A. Semashko»

² Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU

Primary heart tumors are an extremely rare pathology, previously detected only by autopsy data and detected in 0.001–0.03% of cases. Primary angiosarcomas of the pericardium are even more rare and are presented in the literature with isolated descriptions. The article describes a clinical case of epithelioid angiosarcoma of the pericardium and pleura of high malignancy in a 57-year-old man. The diagnosis was confirmed by immunohistochemical examination and positron emission tomography. Chemotherapy of angiosarcomas localized in the chest cavity is a palliative treatment. In resented patient, the most effective scheme was the one containing anthracyclines (doxorubicin). Despite the ongoing therapy, the patient died 15 months after the diagnosis because of increasing signs of respiratory and heart failure. Thus, when patients, especially young and middle-aged men, show signs of hydropericardium without obvious etiological prerequisites, it is necessary to remember about the possibility of primary malignant tumor of the heart and / or pericardium as the cause of this condition and include it in the standard diagnostic search.

Key words: heart tumors, angiosarcoma

Б. Экспериментальные исследования

© Коллектив авторов, 2021
УДК 612.086
DOI 10.37469/0507-3758-2021-67-6-849-854

Вопросы онкологии, 2021. Том 67, № 6

*А.А. Кокорина^{1,2}, А.А. Рафаелян¹, К.А. Чемодакова¹, Н.К. Васильева¹, Н.В. Пак¹,
Б.В. Мартынов¹, Д.В. Свистов¹, В.Н. Александров^{1,2}*

Индукцированное 5-аминолевулиновой кислотой накопление протопорфирина IX тканью головного мозга крысы

¹ ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО России, Санкт-Петербург

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

Цель. Сравнить уровень накопления протопорфирина IX (ППИХ) в головном мозге крыс в норме и при экспериментальной глиоме С6.

Материалы и методы. В эксперименте на 15 крысах одной группе животных (n=5) имплантировали интракраниально глиому С6. Через 14 сут после имплантации опухоли животным вводили в боковую вену хвоста фотосенсибилизатор — препарат 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) Аласенс в дозе 100 мг/кг. Другая группа включала 5 интактных крыс, которым также вводили Аласенс. Крыс эвтаназировали спустя 4–5 ч после инъекции фотосенсибилизатора и проводили флуоресцентную метаболическую навигацию с иллюминацией головного мозга светом с длиной волны 417 и 435 нм. Для объективизации выполнили флуоресцентную биоспектроскопию. Аналогичные манипуляции провели с животными еще одной группы — интактными крысами (n=5), не получившими Аласенс.

Результаты. Показано, что, в отличие от человека, у крыс метаболит 5-АЛК — ППИХ накапливается в здоровой ткани головного мозга, при этом интенсивность флуоресценции не отличается от визуализируемой в районе опухоли. Также отмечено, что свет синего спектра способствует слабой флуоресценции белого вещества головного мозга крыс в отсутствие экзогенного 5-АЛК, что потенциально можно объяснить активацией эндогенного ППИХ или других флуорофоров.

Заключение. После введения препарата 5-АЛК Аласенса накопление ППИХ тканью головного мозга крысы происходит не только злокачественными клетками, но и нормальной тканью мозга без признаков малигнизации или иных патологических изменений. Требуется более тщательное исследование данного феномена, поскольку значительные

отличия в метаболизме 5-АЛК у человека и лабораторных животных ставят под вопрос корректность трансляции результатов экспериментов в клиническую практику.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, 5-аминолевулиновая кислота, Аласенс, головной мозг, глиома С6

Введение

В хирургической практике все чаще применяется фотодинамическая терапия (ФДТ) как самостоятельный малоинвазивный способ редукции опухолевой ткани, а также для индукции гибели остаточных клеток опухоли после ее хирургического удаления [1, 2]. Для ФДТ широко используют препарат 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) Аласенс, поскольку в организме человека 5-АЛК метаболизируется до фотосенсибилизатора протопорфирина IX (ППИХ), который избирательно накапливается преимущественно в опухолевых клетках. При фотоактивации светом с длиной волны 635 нм ППИХ вступает в фототоксические реакции, приводящие к гибели накопивших фотосенсибилизатор клеток. Это явление нашло применение в фотодинамическом способе редукции опухолевой ткани [3]. Следует отметить, что возбуждение ППИХ светом синего спектра позволяет визуализировать его флуоресценцию в диапазоне 635–704 нм [4]. Таким образом, возникает возможность использования 5-АЛК для интраоперационной флуоресцентной диагностики, позволяющей увеличить частоту радикальной резекции злокачественных глиом и вдвое увеличить 6-месячную безрецидивную выживаемость [5].

Возможности применения 5-АЛК как компонента ФДТ изучены недостаточно. Существует множество пробелов в знаниях о чувствительности и эффективности этого способа лечения опухолей различного генеза, локализации, морфологии. Без сомнения, результаты надлежащих

исследований на лабораторных животных окажутся полезными для осмысленного понимания возможностей и перспектив ФДТ, однако, чтобы проецировать полученные в эксперименте данные на человека, необходимо использовать адекватную экспериментальную модель, максимально соответствующую клинической картине.

Часто в исследовательских целях ФДТ проводят на лабораторных животных, которых подвергают операции по доставке суспензии опухолевых клеток через трепанационное отверстие, а после достижения опухоли определенного объема, проводят сеанс ФДТ, позиционируя световод в предыдущий костный дефект. Интраоперационной флуоресцентной визуализации при этом не осуществляют. Данные показывают, что ФДТ с фотосенсибилизатором Фотосенс может неблагоприятно влиять на здоровый головной мозг крыс и даже способствовать гибели животных в контрольной группе [6], в связи с чем возникает вопрос о том, может ли такой эффект быть обусловлен накоплением фотосенсибилизатора в нормальной ткани. Хотя работа L. Lilge и B. Wilson, в которой авторы сравнивали накопление четырех различных фотосенсибилизаторов в здоровой ткани головного мозга кроликов, была опубликована еще в 1998 г. [7], в современной литературе данные о накоплении 5-АЛК в здоровых тканях крыс все еще представлены недостаточно. Тем не менее, знания о накоплении фотосенсибилизаторов в тканях животных очень важны для интерпретации полученных в лаборатории результатов.

Материалы и методы

Эксперименты проводили с использованием беспородных белых крыс, полученных из ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово» РАМН (Ленинградская обл., Всеволожский р-н, п. Рапполово). Исследование выполнено с соблюдением правил гуманного обращения с лабораторными животными, изложенными в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, а также в соответствии с требованиями Приказа МЗ РФ от 01.04.2016 №199 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики».

Случайной выборкой 15 крыс-самцов Wistar массой 270–380 г разделили на 3 группы, в каждой по 5 животных: контрольная группа включала интактных животных, вторая группа — здоровых крыс, которым вводили препарат Аласенс, третья группа состояла из крыс, которым через 14 сут после имплантации опухоли вводили Аласенс. Успешную имплантацию опухоли подтверждали гистологическим исследованием.

При внутримозговой перевивке животным имплантировали по 2×10^6 клеток глиомы крысы линии С6, суспендированных в 10 мкл раствора Хэнкса [8]. Культура клеток была получена из ИИЦ РАН, Санкт-Петербург. Культивировали клетки в стандартных условиях (влажность 95%, температура 37 °С, 5% CO₂) в среде ДМЕМ с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки, 1% глутамина, 50 мкг/мл гентамицина. Смену среды осуществляли два

раза в неделю. При достижении 70–90% конfluenceности и перед экспериментом клетки снимали с пластика раствором трипсина-Версена. Все используемые растворы для культивирования производства Биолот (РФ).

Животных наркотизировали препаратом Zoletil 100 в дозе 50 мг/кг (тилетамин, золазепам, Virbac, Франция), фиксировали в стереотаксической установке (Harvard Apparatus, США), на глубину 3 мм через трепанационное окно (2 мм ниже и правее лямбды) вводили суспензию клеток через иглу инсулинового шприца. Кожную рану ушивали (Prolene 3/0, Ethicon, США), для предотвращения инфекционных осложнений шов обрабатывали мазью Левомеколь (Нижфарм, РФ).

Препарат Аласенс (5-АЛК, НИОПИК, РФ) в дозе 100 мг/кг и в концентрации 50 мг/мл 0,9% раствора натрия хлорида животным второй (здоровым) и третьей группы (через 14 сут после имплантации опухоли) вводили в боковую вену хвоста. Через 4–5 ч осуществляли их эвтаназию посредством летальной экспозиции эфира и извлекали головной мозг. Животным контрольной группы вводили внутривенно 0,9% раствор натрия хлорида. Нефиксированный головной мозг использовали для определения эмиссии ППХ.

Флуоресцентную метаболическую навигацию проводили с использованием микроскопа Leica M720 (Leica Microsystems, Heerbrugg, Switzerland), оснащенного флуоресцентным модулем (фильтр FL560) с иллюминацией головного мозга светом с длиной волны 417 и 435 нм, и дополнительного освещения источником света АЛПХ-01-«Диолан». Для объективизации выполнена флуоресцентная биоспектроскопия с использованием волоконного флуоресцентно-отражательного многоканального спектрометра «Skin-AGE». Для возбуждения флуоресценции использовали длину волны 365 нм. Спектры вторичной эмиссии регистрировали в диапазоне 350–750 нм.

Для подтверждения роста внутримозговой опухоли было проведено гистологическое исследование тканей головного мозга животных группы № 3 через 14 сут после имплантации клеток. Биоматериал фиксировали в 10% нормальном забуференном формалине (Биовитрум, РФ), после стандартной гистологической проводки изготавливали парафиновые срезы толщиной 3–4 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином (Биовитрум, РФ).

Результаты

Ни одно животное не погибло раньше планируемого срока эвтаназии. Через 14 сут после имплантации клеток глиомы С6 у всех крыс группы № 3 сформировались опухоли. Опухолевая ткань была представлена низкодифференцированными активно пролиферирующими плеоморфными клетками. Микроскопически опухоль имела классические для глиобластом признаки: высокую клеточность, наличие атипичных митозов, очаги некроза, пролиферацию микрососудов, инфильтрацию в прилежащие отделы мозга с образованием мелких периваскулярных скоплений опухолевых клеток (рис. 1).

При флуоресцентной метаболической навигации в области имплантации опухолевых клеток выявлена интенсивная флуоресценция ярко-розового цвета, что подтверждает накопление ППХ в опухолевой ткани. В то же время наблюдали флуоресценцию в районе зрительного перекреста, ствола мозга, в мозжечке. Полу-

ченные данные коррелировали с результатами биоспектроскопического исследования (рис. 2). Таким образом можно констатировать, что накопление ППХ происходило в зонах с доминированием белого вещества.

У здоровых крыс, получивших Аласенс, картина визуально не отличалась: флуорес-

ценцию отмечали в белом веществе, а также в районе боковых желудочков. При исследовании головного мозга крыс контрольной группы, не получавших Аласенс, флуоресценцию низкой интенсивности регистрировали лишь в областях зрительного перекреста и ствола мозга (рис. 3).

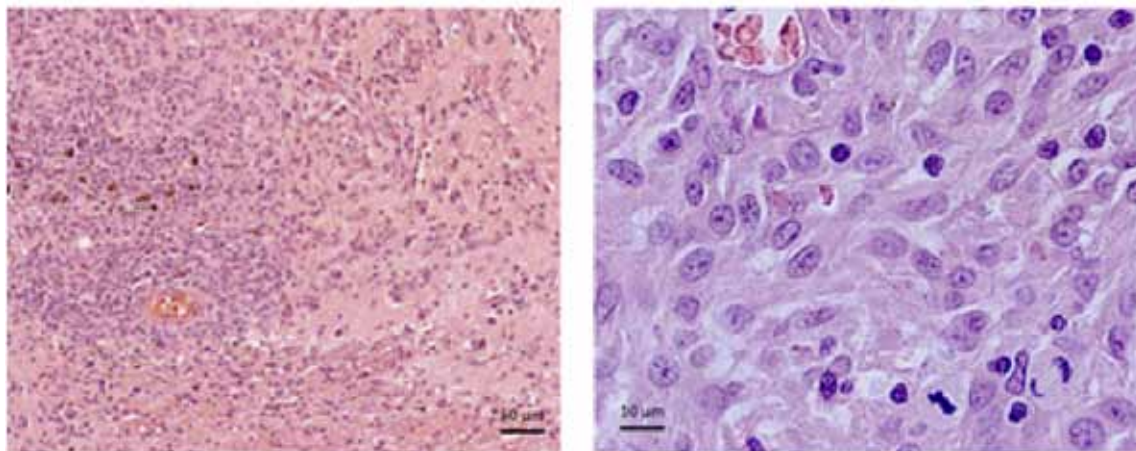


Рис. 1. Микроскопическая картина опухолевой ткани на 14-е сутки после имплантации клеток. Окрашивание гематоксилином и эозином

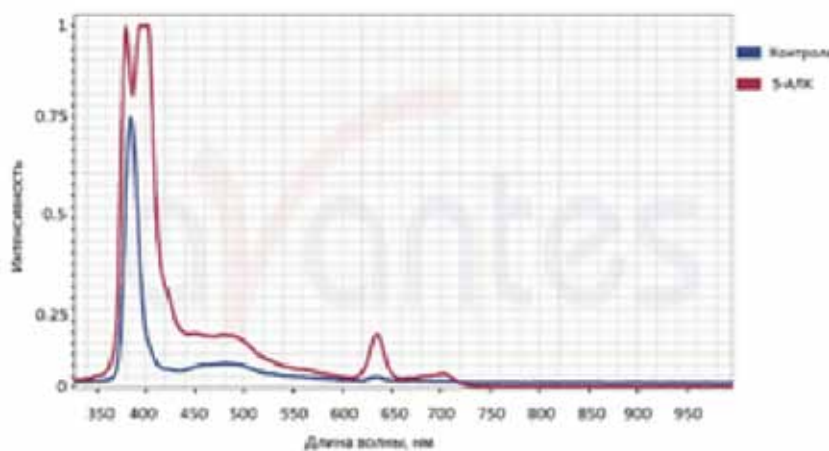


Рис. 2. Спектры эмиссии ткани головного мозга здоровых крыс после введения препарата 5-АЛК или в его отсутствии

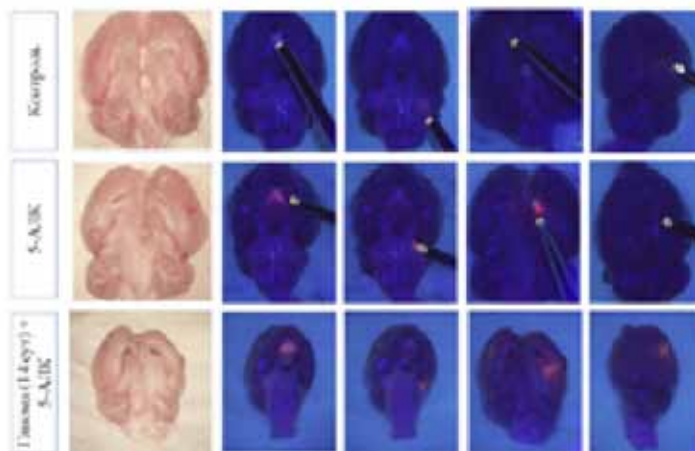


Рис. 3. Сравнение уровня и локализации флуоресценции в группах животных. ППХ визуализируется в розовом спектре при возбуждении синим светом

Обсуждение

После введения подопытным животным препарата 5-АЛК Аласенса аккумуляция ППХ происходит не только в злокачественных клетках, но и в здоровой ткани головного мозга без признаков малигнизации или иных патологических изменений. Более того, флуоресценция ППХ в некоторых областях головного мозга крысы была выявлена даже в отсутствие экзогенной 5-АЛК, что заставляет задуматься о специфичности и чувствительности метода в контексте экспериментальных исследований.

Действительно, подобные результаты были получены и при исследовании аутофлуоресценции головного мозга мышей после введения 5-АЛК в дозе 200 мг/кг. При этом авторы наблюдали флуоресценцию в области гиппокампа и в мозолистом теле, что соответствует полученным нами данным о накоплении ППХ в белом веществе головного мозга животных. В том же исследовании описан и ложноположительный случай визуализации ППХ у пациента — флуоресценцию наблюдали в области поясной извилины, где отсутствовали опухолевые клетки [9]. Интересно, что в эксперименте с кроликами ситуация была обратная: ППХ в наименьшей степени визуализировали в нормальном белом веществе мозга, по сравнению с серым [7].

В клинической практике Аласенс вводят пациентам перорально в меньшей дозе (около 20 мг/кг), в связи с чем можно предположить, что используемая в работе дозировка могла привести к повышенному накоплению вещества в нормальных клетках. Однако выбранная авторами дозировка и способ доставки обусловлены результатами работ других исследователей, сообщающих об эффективности и рациональности именно такого способа в условиях эксперимента на крысах [10, 11].

Следует отметить, что в клинической практике также фиксируют наличие неспецифической флуоресценции, например, в зонах радионекроза, когда ткань пациента инфильтрована реактивными астроцитами и макрофагами [5]. Кроме того, на фоне приема 5-АЛК врачами-клиницистами замечена слабая флуоресценция здоровой ткани в области боковых желудочков, что, возможно, объясняется высоким уровнем митозов в районе нейрогенеза [12].

Очевидно, что данные о накоплении ППХ нормальной тканью головного мозга животных вызывают опасения в связи с риском повреждения здоровых структур при проведении ФДТ, что может привести к ошибочным выводам при трансляции экспериментальных данных в кли-

ническую практику. Так, в некоторых научных исследованиях показана гибель здоровых животных после проведения ФДТ с 5-АЛК. При этом на гистологических препаратах был отмечен некроз с эозинофильной инфильтрацией и массивный отек головного мозга. Использование стероидных препаратов позволило исследователям нивелировать негативные эффекты, что дает право предполагать, что причиной смерти становился именно отек с последующим повышением внутричерепного давления [6, 13–15]. Однако, следует отметить, что причиной отека может быть гипертермия, а не фотоактивация ППХ. S. Kimura с соавт. показали возникновение неврологического дефицита, повреждение гематоэнцефалического барьера и морфологические изменения в головном мозге у здоровых крыс при проведении ФДТ с 5-АЛК, однако необратимые нарушения были вызваны лишь высокой дозой вещества и/или облучения [16]. Остается актуальным вопрос о том, способен ли высокий уровень накопления ППХ здоровым веществом мозга крыс внести вклад в развитие отека, и насколько это явление видоспецифично.

Заключение

При введении крысам препарата Аласенс в дозе 100 мг/кг ППХ накапливается в здоровой ткани головного мозга, при этом интенсивность флуоресценции не отличается от визуализируемой в случае наличия опухоли. Флуоресценция наблюдается в области боковых желудочков, зрительного перекреста, ствола мозга, в мозжечке. В отсутствие экзогенной 5-АЛК флуоресценцию низкой интенсивности регистрировали лишь в областях зрительного перекреста и ствола мозга.

Возможно, значительное накопление 5-АЛК нормальной тканью головного мозга, продемонстрированное в работе, является видоспецифичным для грызунов. Требуется более тщательное исследование природы данного явления для формирования вывода о возможности или невозможности использования крысиной модели глиомы С6 для совершенствования техники ФДТ и преклинических исследований эффективности лечебных подходов. Главным вопросом остается участие аккумулярованного нормальными клетками ППХ в формировании негативных эффектов, возникающих на фоне ФДТ в эксперименте.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рафаелян А.А., Алексеев Д.Е., Мартынов Б.В. и др. Стереотаксическая фотодинамическая терапия в лечении рецидива глиобластомы. Случай из практики и обзор литературы // Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко. 2020;84(5):81–88 [Rafaelyan AA, Alekseev DE, Martynov BV et al. Stereotactic photodynamic therapy in the treatment of glioblastoma recurrence. Case study and literature review // Zhurnal Voprosy Neirokhirurgii Imeni N.N. Burdenko. 2020;84(5):81–88 (In Russ.)]. doi.org/10.17116/neiro20208405181
2. Артемкин Э.Н., Крюков Е.В., Соколов А.А. и др. Первый опыт внутрипротоковой фотодинамической терапии опухоли Клацкина с использованием технологии SpyGlass™ DS в России // Хирург. 2020;3–4:58–71 [Artemkin EN, Kryukov EV, Sokolov AA et al. The first experience of intraductal photodynamic therapy of Klatskin's tumor using SpyGlass™ DS technology in Russia // Surgeon. 2020;3–4:58–71 (In Russ.)]. doi:10.33920/med-15-2002-06
3. Stepp H, Stummer W. 5-ALA in the management of malignant glioma // Lasers Surg Med. 2018;50(5):399–419. doi:10.1002/lsm.22933
4. Mahmoudi K, Garvey KL, Bouras A et al. 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of high-grade gliomas // J Neurooncol. 2019;141(3):595–607. doi:10.1007/s11060-019-03103-4
5. Горяйнов С.А., Потапов А.А., Пицхелаури Д.И. и др. Интраоперационная флуоресцентная диагностика и лазерная спектроскопия при повторных операциях по поводу глиом головного мозга // Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко. 2014;78(2):22–31 [Goryainov SA, Potapov AA, Pitskhelauri DI et al. Intraoperative fluorescence diagnostics and laser spectroscopy in repeated operations for cerebral gliomas // The journal «Questions of neurosurgery» named after N.N. Burdenko. 2014;78(2):22–31 (In Russ.)].
6. Кубасова И.Ю., Смирнова З.С., Ермакова К.В. и др. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия злокачественных глиом у крыс // Российский онкологический журнал. 2013;2:14–18 [Kubasova IYu, Smirnova ZS, Ermakova KV et al. Fluorescence diagnosis and photodynamic therapy of malignant gliomas in rats // Russian Journal of Oncology. 2013;2:14–18 (In Russ.)].
7. Lilje L, Wilson BC. Photodynamic therapy of intracranial tissues: a preclinical comparative study of four different photosensitizers // J Clin Laser Med Surg. 1998;16(2):81–91. doi:10.1089/clm.1998.16.81
8. Фисенко Д.Е., Козар Я.В., Раджабов Р.М. и др. Опухолевая прогрессия глиобластомы C6 при измененном тиреоидном статусе // FORCIPE. 2019;9–14 [Fisenko DE, Kozar YaV, Radzhabov RM et al. Tumor progression of C6 glioblastoma with altered thyroid status // FORCIPE. 2019;9–14 (In Russ.)].
9. Cho SS, Sheikh S, Teng CW et al. Evaluation of diagnostic accuracy following the coadministration of delta-aminolevulinic acid and second window indocyanine green in rodent and human glioblastomas // Mol Imaging Biol. 2020;22(5):1266–1279. doi:10.1007/s11307-020-01504-w

10. Hebeda KM, Saarnak AE, Olivo M et al. 5-Aminolevulinic acid induced endogenous porphyrin fluorescence in 9L and C6 brain tumours and in the normal rat brain // Acta Neurochir (Wien). 1998;140(5):503–12;discussion 512–3. doi:10.1007/s007010050132
11. Hirschberg H, Spetalen S, Carper S et al. Minimally invasive photodynamic therapy (PDT) for ablation of experimental rat glioma // Minim Invasive Neurosurg. 2006;49(3):135–142. doi:10.1055/s-2006-932216
12. Потапов А.А., Гаврилов А.Г., Горяйнов С.А. и др. Интраоперационная флуоресцентная диагностика и лазерная спектроскопия в хирургии глиальных опухолей головного мозга // Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко. 2012;76(5):3–12 [Potapov AA, Gavrillov AG, Goryainov SA. And other Intraoperative fluorescence diagnostics and laser spectroscopy in surgery of glial brain tumors // The journal «Questions of neurosurgery» named after N.N. Burdenko. 2012;76(5):3–12 (In Russ.)].
13. Madsen SJ, Angell-Petersen E, Spetalen S et al. Photodynamic therapy of newly implanted glioma cells in the rat brain // Lasers Surg Med. 2006;38(5):540–8. doi:10.1002/lsm.20274
14. Madsen SJ, Kharkhuu K, Hirschberg H. Utility of the F98 rat glioma model for photodynamic therapy // J Environ Pathol Toxicol Oncol. 2007;26(2):149–55. doi:10.1615/jenvironpatholtoxicoloncol.v26.i2.100
15. Mathews MS, Chighvinadze D, Gach HM et al. Cerebral edema following photodynamic therapy using endogenous and exogenous photosensitizers in normal brain // Lasers Surg Med. 2011;43(9):892–900. doi:10.1002/lsm.21135
16. Kimura S, Kuroiwa T, Ikeda N et al. Assessment of safety of 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy in rat brain // Photodiagnosis Photodyn Ther. 2018;21:367–374. doi:10.1016/j.pdpdt.2018.02.002

Поступила в редакцию 19.07.2021 г.

*A.A. Kokorina^{1,2}, A.A. Rafaelyan¹, K.A. Chemodakova¹,
N.K. Vasileva¹, N.V. Pak¹, B.V. Martynov¹,
D.V. Svistov¹, V.N. Aleksandrov^{1,2}*

5-aminolevulinic acid-induced accumulation of protoporphyrin IX in rat brain tissue

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St Petersburg, Russia

² St Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Ministry of Health, Russia

The aim of the study was to compare the level of accumulation of protoporphyrin IX (PPIX) in the brain of rats in normal conditions and in experimental C6 glioma.

Materials and methods. In an experiment on 15 rats, one group of animals (n=5) was intracranially implanted with rat glioma of the C6 line. 14 days after tumor implantation, the animals were injected into the lateral vein of the tail with a photosensitizer — a preparation of 5-aminolevulinic acid (5-ALA) Alasens at a dose of 100 mg /

kg. Another group consisted of 5 intact rats, which were also injected with Alasens. The rats were euthanized 4–5 hours after the injection of the photosensitizer, and fluorescent metabolic navigation was performed with illumination of the brain with light with wavelengths of 417 and 435 nm. For objectification, fluorescence biospectroscopy was performed. Similar manipulations were performed with animals of another group (n=5) — intact rats that did not receive Alasens.

Results. In contrast to humans, in rats, the 5-ALA metabolite — PPIX accumulates in healthy brain tissue, while the fluorescence intensity does not differ from that visualized in the tumor area. It was also noted that the light of the blue spectrum promotes weak fluorescence of the white matter of

the rat brain in the absence of exogenous 5-ALA, which can potentially be explained by the activation of endogenous PPIX or other fluorophores.

Conclusion. After the administration of Alasens (5-ALA preparation), the accumulation of PPIX by the rat brain tissue occurs not only by malignant cells, but also by normal brain tissue without signs of malignancy or other pathological changes. A more thorough study of this phenomenon is required, since significant differences in the metabolism of 5-ALA in humans and laboratory animals will call into question the correctness of translation of experimental results into clinical practice.

Key words: photodynamic therapy, 5-aminolevulinic acid, Alasens, brain, glioma C6

**Рецензия на книгу «Рак на пяти континентах»,
Том XI / Под ред. F. Bray, M. Colombet, L. Mery, M. Piñeros,
A. Znaor, R. Zanetti и J. Ferlay. Научное издание МАИР, № 166,
Лион, Франция, 1545 стр.**

В феврале 2021 г. вышел в свет очередной XI том серии монографий МАИР «Рак на пяти континентах».

Директор МАИР — доктор Элизабет Вайдерпас, обращает внимание на то, что «представляя сопоставимые 5-летние данные о заболеваемости населения злокачественными новообразованиями из высококачественных раковых регистров, эта монография остается бесценной для документирования меняющихся масштабов и структуры онкопатологии в различных регионах мира».

В новом издании представлены усредненные за пять лет данные о заболеваемости населения различных стран злокачественными новообразованиями (ЗНО) за период с 2008 по 2012 гг. С момента издания первого тома в 1966 г. число популяционных раковых регистров, включенных в последнюю книгу, возросло с 32 до 343, охватываемая численность населения возросла с 35 до 465 млн человек, а число стран с 29 до 65. Всего же МАИРом были получены материалы из 483 раковых регистров 90 стран, однако учитывая высокие требования к качеству первичных материалов о заболевших ЗНО 140 регистрам было отказано от участия в проекте.

Научной лабораторией онкологической статистики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, совместно с лабораторией медицинской кибернетики ООО «Novel» для XI тома МАИР были подготовлены деперсонифицированные материалы по 8 административным территориям России, 4 из которых (Архангельская, Самарская, Челябинская области и Карелия) были включены в настоящее издание, основная работа по подготовке данных, естественно, осуществлена коллегами на местах. За последние 20 лет в XI том МАИР не был включен и раковый регистр Санкт-Петербурга.

Наиболее ценным, на наш взгляд, является комплект таблиц на 500 страницах, где представлены все виды кумулятивных показателей заболеваемости отдельно для мужчин и женщин по всем основным локализациям ЗНО и всем, представленным в монографии, раковым регистрам. Этот набор табличного материала позволяет в ранговом распределении оценить распространенность ЗНО в мире по любой локализации опухолей. Обобщение усредненных за 5 лет данных о заболеваемости позволяет относительно небольшим раковым регистрам опираться на более надежные материалы. Подготовка к публикации полученных материалов для пяти предыдущих томов МАИР (I–VIII) занимала 4–5 лет. Последний, XI том, опубликовал материалы раковых регистров за 2008–2012 г. в 2021 г., т. е. по истечении 9 лет после получения данных. Здесь надо иметь в виду, что процессы возникновения данных и особенно эффективность проведения противораковых мероприятий происходят достаточно медленно. Это мы видим на показателях 5-летней выживаемости, однако МАИР уже в третий раз публикует в электронном виде предварительные данные на 4 года раньше. Важно отметить, что в 2017 г. по XI тому были опубликованы повозрастные таблицы заболеваемости ЗНО по всем раковым регистрам и всем локализациям ЗНО, которые мы используем для сравнения уже не один год.

Фактически уже началась подготовка к представлению материалов для следующего XII тома МАИР «Рак на 5 континентах» (2013–2017 г.). Учитывая возросшие требования к качеству исходного материала, необходимо усилить кадровую составляющую раковых регистров России и существенно расширить их участие в международных программах.

В.М. Мерабишвили

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В 2021 ГОДУ, ТОМ 67

I. Обзоры

1. Балдуева И.А., Нехаева Т.Л., Беляев А.М. Мезенхимальные стволовые клетки в лечении онкологических пациентов с пневмонией COVID-19. № 1, стр. 7–12.
2. Ашхацава Т.И., Татарнинова М.Ю., Когония Л.М., Насхлеташвили Д.Р., Жуков В.Ю. Современные подходы молекулярно-генетической диагностики глиобластом с точки зрения клинициста. № 1, стр. 13–19.
3. Чернов А.Н., Балдуева И.А., Нехаева Т.Л., Галимова Э.С., Алавердиан Д.А., Шамова О.В. Молекулярные механизмы множественной лекарственной устойчивости глиобластом человека. № 1, стр. 20–28.
4. Янус Г.А., Лайдус Т.А., Загороднев К.А., Мартынов А.С., Соколова Т.Н., Алексахина С.Н., Кулигина Е.Ш., Имянитов Е.Н. Перспективы анализа циркулирующей опухолевой ДНК для нужд практической онкологии: достижения и нерешённые проблемы. № 1, стр. 29–34.
5. Ионов С.В., Орлова В.С., Кульбачевская Н.Ю. Влияние метформина на доксорубицин-индуцированную кардиотоксичность в эксперименте. № 1, стр. 35–39.
6. Карачун А.М., Самсонов Д.В. Хирургическая тактика при «почти полном» ответе рака прямой кишки на неоадьювантную терапию: тотальная мезоректумэктомия или локальное иссечение? № 1, стр. 40–43.
7. Голубев А.Г., Семиглазова Т.Ю., Ключе В.А., Каспаров Б.С., Беляев А.М., Анисимов В.Н. Три пандемии сразу: неинфекционная (онкологическая), инфекционная (COVID-19), и поведенческая (гипокинезия). № 2, стр. 163–180.
8. Панин С.И., Постолов М.П., Бебуришвили А.Г., Федоров А.В., Быков А.В., Коваленко Н.В., Жаворонкова В.В. Результаты лапароскопических и лапаротомных субтотальных дистальных резекций при раке желудка. Мета-анализ российских и европейских исследований. № 2, стр. 181–189.
9. Панышин Г.А., Измайлов Т.Р., Сидибе Н. Роль современной неоадьювантной радиотерапии в комбинированном лечении местнораспространенного рака прямой кишки. № 2, стр. 190–201.
10. Арсеньев А.И., Нефедов А.О., Барчук А.С., Новиков С.Н., Барчук А.А., Тарков С.А., Канаев С.В., Костицын К.А., Нефедова А.В., Гагуа К.Э., Аристидов Н.Ю. Алгоритмы лечения опухолевых поражений плевры, сопровождающихся злокачественным экссудативным плевритом. № 2, стр. 202–209.
11. Бейшембаев А.М., Жордания К.И., Жекшенбек кызы Т. Стромально-клеточные опухоли яичников. № 2, стр. 210–216.
12. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Гопиенко И.А. Ингибиторы андрогенных рецепторов второго поколения в терапии неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы: роль профиля безопасности и влияния на качество жизни. № 2, стр. 217–226.
13. Слугин Е.Н., Левченко Е.В., Имянитов Е.Н., Лопушанская О.О. Оценка роли мутации EGFR при определении тактики хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого. № 3, стр. 315–322.
14. Арсеньев А.И., Новиков С.Н., Канаев С.В., Барчук А.А., Антипов Ф.Е., Зозуля А.Ю., Мельник Ю.С., Гагуа К.Э., Нефедов А.О., Тарков С.А., Аристидов Н.Ю. Перспективы использования стереотаксической лучевой терапии при первичных и олигометастатических опухолевых поражениях лёгких. № 3, стр. 323–331.
15. Куликов Е.П., Мерцалов С.А., Григоренко В.А. Генетический статус пациентов при колоректальном раке. № 3, стр. 332–337.
16. Эберт М.А., Гафтон Г.И., Новиков С.Н., Федосова Е.А., Зиновьев Г.В. Комбинированное лечение сарком мягких тканей. № 3, стр. 338–343.
17. Нехаева Т.Л., Карпов А.Е., Пипиа Н.П. Поиск иммунотерапевтических мишеней в онкологии при формировании иммунного синапса. № 3, стр. 344–349.
18. Грибкова И.В., Завьялов А.А. Терапия Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором (CAR) В-клеточной неходжкинской лимфомы: возможности и проблемы. № 3, стр. 350–360.
19. Дубинина Т.В., Левченко Е.В., Михнин А.Е., Мамонтов О.Ю. Изолированное метастатическое поражение легких: обзор прогностических критериев для хирургического лечения. № 4, стр. 449–455.
20. Андреев Д.А., Кашурников А.Ю., Завьялов А.А. Скрининг на колоректальный рак: пороговые концентрации гемоглобина в фекальном иммунохимическом тесте (обзор зарубежных рекомендаций). № 4, стр. 456–462.

21. 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). № 4, стр. 463–473.
 22. 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. № 4, стр. 474–479.
 23. Таскаева Ю.С., Шатрук А.Ю., Бгатова Н.П. Роль аутофагии и везикулярного транспорта в развитии меланомы. № 4, стр. 480–484.
 24. Янус Г.А., Лайдус Т.А., Мартьянов А.С., Алексахина С.Н., Кулигина Е.Ш., Имянитов Е.Н. Жидкостная биопсия как универсальный метод ранней ДНК-диагностики онкологических заболеваний: проблемы, подходы, решения. № 5, стр. 593–599.
 25. Перегородиев И.Н., Бохан В.Ю., Делекторская В.В., Сафонова А.Б. Современный взгляд на вопросы классификации нейроэндокринных новообразований желудка. № 5, стр. 600–605.
 26. Раджабова З.А., Котов М.А., Середа О.А., Дадашева У.А., Пудина А.В., Чиж Г.А. Оральные мукозиты как осложнение противоопухолевого лечения у пациентов с местно-распространённым раком головы и шеи: обзор литературы. № 5, стр. 606–613.
 27. Банов С.М., Гуторов С.Л., Колядина И.В., Смолин А.В., Крюков Е.В., Голанов А.В., Ветлова Е.Р. Рак молочной железы с метастазами в головной мозг: современные возможности лечения. № 5, стр. 614–623.
 28. Новик В.И. Организационные вопросы цитологического скрининга рака шейки матки (обзор литературы). № 5, стр. 624–629.
 29. Алиев С.А., Алиев Э.С., Мамедова С.Е., Юсубов М.О. Трансопухолевое эндопротезирование в хирургии колоректального рака, осложнённого обтурационной кишечной непроходимостью: преимущества и недостатки. № 6, стр. 737-745.
 30. Борзенко Б.Г., Федорова А.А., Бакурова Е.М., Богатырева Е.В. Свойства и функции белка TP/PD-ECGF – фермента и фактора ангиогенеза в норме и при неопластической патологии. № 6, стр. 746-754.
 31. Франциянц Е.М., Котиева И.М., Шейко Е.А., Сидоренко Ю.С. Есть ли гендерные отличия восприятия боли. Клинические и экспериментальные исследования в онкологии. № 6, стр. 755-760.
 32. Ярцев В.Д., Атькова Е.Л. Вторичные облитерации слезоотводящих путей вследствие токсического воздействия противоопухолевых препаратов. № 6, стр. 761-767.
- ## II. Статистика и ранняя диагностика
33. Мерабишвили В.М. Аналитические показатели. Погодичная летальность больных злокачественными новообразованиями на каждом году наблюдения. № 1, стр. 44–50.
 34. Егорова А.Г., Орлов А.Е., Суслин С.А. Обоснование региональных программ контроля и профилактики злокачественных новообразований органов пищеварения на основе международного сравнения показателей заболеваемости, смертности и выживаемости (исследование по материалам С15 и Concord 3). № 1, стр. 51–58.
 35. Чимитдоржиева Т.Н. Рак шейки матки в Республике Бурятия (заболеваемость и смертность в сравнении по субъектам СФО и по России в целом). № 2, стр. 227–232.
 36. Мерабишвили В.М., Юркова Ю.П., Щербаков А.М., Левченко Е.В., Барчук А.А., Кротов Н.Ф., Мерабишвили Э.Н. Рак легкого (С33, 34). Заболеваемость, смертность, достоверность учета, локализационная и гистологическая структура (популяционное исследование). № 3, стр. 361–367.
 37. Мурашко Р.А., Шматкова А.М. Первичная инвалидность взрослого населения Краснодарского края вследствие злокачественных новообразований. № 4, стр. 485–491.
 38. Мерабишвили В.М., Юркова Ю.П., Левченко Е.В., Щербаков А.М., Кротов Н.Ф. Состояние онкологической помощи в России: рак легкого, выживаемость больных (популяционное исследование). № 4, стр. 492–500.
 39. Валькова Л.Е., Мерабишвили В.М., Панкратьева А.Ю., Агаева А.В., Рыжов А.Ю., Потехина Е.Ф., Щербаков 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. № 4, стр. 501–510.
 40. Мурашко Р.А., Шматкова А.М. Динамика онкологической заболеваемости населения Краснодарского края. № 5, стр. 630–634.
 41. Мерабишвили В.М. Состояние онкологической помощи в России: злокачественные новообразования кожи (С44). Распространенность, достоверность учета, локализационная и гистологическая структура. Популяционное исследование на уровне федерального округа. № 5, стр. 635–639.
 42. Мерабишвили В.М. Состояние онкологической помощи в России: злокачественные новообразования кожи (С44). Погодичная летальность, медиана выживаемости, наблюдаемая и относительная выживаемость

с учетом стадии заболевания. Популяционное исследование на уровне федерального округа. № 5, стр. 640–645.

III. Оригинальные статьи, краткие сообщения, доклады и демонстрации на заседаниях Научного общества онкологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области

А. Клиника, диагностика, лечение, профилактика, некоторые вопросы патогенеза опухолей человека, организация онкологической помощи

43. Левченко Е.В., Ергян С.М., Шутов В.А., Кротов Н.Ф., Левченко Н.Е., Юрин Р.И., Муртазин А.И., Шабинская В.И. Резекция и пластика верхней поллой вены в хирургическом и комбинированном лечении рака легкого. № 1, стр. 59–63.
44. Вабалайте К.В., Романчишен А.Ф. Эффективность интраоперационного мониторинга добавочных нервов при операциях на шее. № 1, стр. 64–69.
45. Князева М.С., Забегина Л.М., Сидина Е.И., Карицкий А.А., Цырлина Е.В., Артемьева А.С., Кузнецова И.В., Воробьев С.Л., Малек А.В. Особенности профиля экспрессии микроРНК ткани анапластического рака щитовидной железы. № 1, стр. 70–76.
46. Масляков В.В., Гребнев Д.Ю., Ким Л.М. Патофизиологическое обоснование применения фотодинамической терапии в начальной стадии плоскоклеточного рака кожи. № 1, стр. 77–84.
47. Чернышова А.Л., Антипов В.А., Коломиец Л.А., Чернов В.И., Гюнтер В.Э., Марченко Е.С., Чекалкин Т.Л. Опыт проведения радикальной трахелэктомии с транспозицией матки в комбинированном органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки IB–II стадий. № 1, стр. 85–90.
48. Хасанов Р.Ш., Файзуллина Е.В., Хисматулина И.М., Муртазин А.И. Кератиноцитарные опухоли кожи: структура клинических проявлений у дерматологических пациентов. № 1, стр. 91–96.
49. Семенов А.А., Бузанаков Д.М., Черников Р.А., Слепцов И.В., Макарын В.А., Успенская А.А., Тимофеева Н.И., Чинчук И.К., Карелина Ю.В., Новокшенов К.Ю., Федоров Е.А., Малюгов Ю.Н., Алексеева С.А., Саблин И.В., Золотуха А.В., Реброва Д.В., Валдина Е.А., Горская Н.А., Бубнов А.Н. Предоперационная оценка риска агрессивного течения медуллярной карциномы щитовидной железы. № 1, стр. 97–104.
50. Кишкина А.Ю., Юнусова Н.В., Коломиец Л.А., Колегова Е.С., Кондакова И.В. Значимость клинических и гормонально-метаболических параметров в дооперационном прогнозировании риска лимфогенного метастазирования у больных раком эндометрия I клинической стадии. № 1, стр. 105–110.
51. Загороднев К.А., Романько А.А., Горгуль Ю., Иванцов А.О., Соколенко А.П., Бизин И.В., Кулигина Е.Ш. Поиск генетических детерминант наследственного риска рака молочной железы с помощью полноэкзомного секвенирования BRCA-негативных пациентов: новые кандидатные гены USP39, SLIT3, CREB3. № 1, стр. 111–117.
52. Спирина Л.В., Чижевская С.Ю., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л., Ковалева И.В. Экспрессия VHL при опухолевой патологии щитовидной железы: связь с распространенностью процесса, экспрессией транскрипционных, ростовых факторов и компонентов АКТ/м-TOR сигнального пути. № 1, стр. 117–122.
53. Каприн А.Д., Васильченко И.Л., Осинцев А.М., Брагинский В.И., Рынк В.В., Громов Е.С., Костин А.А., Просеков А.Ю., Котов Р.М. Исследование имплантатов для интраоперационной гипертермии. № 2, стр. 233–245.
54. Лактионов К.К., Юдин Д.И., Маевская Ю.Н., Владимирова Л.Ю., Маринов Д.Т., Ардзинба М.С., Абдуллаев А.Г., Попова И.Л. Эффективность интегрированной химиотерапии с ингибиторами тирозинкиназы рецептора EGFR у пациентов с немелкоклеточным раком легкого и активирующей мутацией гена EGFR. № 2, стр. 246–253.
55. Кудрявцев Д.Д., Скоропад В.Ю., Гамаюнов С.В., Гулидов И.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Отдаленные результаты комбинированного лечения больных местно-распространенным раком желудка с неоадьювантной химиолучевой терапией. № 2, стр. 254–259.
56. Иевлева А.Г., Городнова Т.В., Алексахина С.Н., Анисимова Е.И., Гилолаева Л.П., Соколенко А.П., Загороднев К.А., Дмитриев В.Н., Берлев И.В., Криворотько П.В., Имянитов Е.Н. Детекция мутаций TP53 в плазме крови больных раком яичника и раком молочной железы. № 2, стр. 260–267.
57. Пташников Д.А., Магомедов Ш.Ш., Татаринцев А.П., Роминский С.П. Роль пункционной биопсии в лечении патологических переломов шейных позвонков. № 2, стр. 268–272.
58. Солодкий В.А., Панышин Г.А., Шевченко Т.А., Измайлов Т.Р. Первый опыт применения дистанционной радиотерапии в сочетании с гипертермической электротерапией (онкотермией) при лечении пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности. № 2, стр. 272–277.
59. Брагина О.Д., Чернов В.И., Таширева Л.А., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Лукина Н.М., Гольдберг В.Е., Толмачев В.М. Определение

- наиболее информативных прогностических параметров для оценки статуса рецептора эпидермального фактора роста Her2/neu в основном опухолевом узле у больных раком молочной железы при использовании таргетного радионуклидного препарата «^{99m}Tc-ADAPT6». № 3, стр. 368–373.
60. Ортабаева Д.Р., Зикиряходжаев А.Д., Рассказова Е.А., Сарибекян Э.К., Хакимова Ш.Г., Бересток Т.С. Использование ксеноперикарда в реконструктивной хирургии у больных раком молочной железы. № 3, стр. 374–381.
61. Ткачев С.И., Алиева С.Б., Медведев С.В., Назаренко А.В., Романов Д.С., Абдужаппаров А.С., Ротобельская Л.Е., Борисова Т.Н., Трофимова О.П., Глебовская В.В., Иванов С.М., Федосеенко Д.И., Гришина И.И. Стереотаксическая радиотерапия метастазов рака молочной железы в печени. № 3, стр. 382–390.
62. Зозуля А.Ю., Балдуева И.А., Новиков С.Н., Гирдюк Д.В., Емельянова Н.В., Тюряева Е.И., Федосова Е.А., Антипов Ф.Е., Арсеньев А.И., Коробова И.А., Гиршович М.М., Канаев С.В., Беляев А.М. Характер изменения иммунного статуса у пациентов с метастатическими формами солидных опухолей, подвергшимся стереотаксической лучевой терапии: зависимость от дозы и количества облученных очагов. № 3, стр. 391–396.
63. Михетько А.А., Артемьева А.С., Ивко О.В., Ткаченко О.Б., Гринкевич М.В., Сидорова А.Н., Петрик Ю.В. Эндоскопическая эндосонография с тонкоигольной аспирационной биопсией в диагностике опухолей поджелудочной железы. № 3, стр. 397–404.
64. Берштейн Л.М., Иванцов А.О., Иевлева А.Г., Васильев Д.А., Берлев И.В. Лимфоцитарно-макрофагальное заселение при различных молекулярно-биологических типах рака эндометрия: сопоставление с рецепторным статусом и пролиферативной активностью опухолевой ткани. № 3, стр. 405–410.
65. Петросян Г.С., Школьник М.И., Лыков А.В., Кельн А.А., Купчин А.В., Иванов Д.А. Динамика изменения почечной функции у пациентов, перенесших радикальную цистпростатэктомию с различными вариантами гетеротопического резервуара. № 3, стр. 411–415.
66. Масевнин С.В., Пташников Д.А., Левченко Е.В., Заборовский Н.С., Купарадзе И. Соматическая патология как фактор риска задержки оперативного лечения у пациентов с метастатическим поражением позвоночника. № 3, стр. 416–420.
67. Михайлова С.Н., Козлова В.М., Казубская Т.П., Шарапова Е.В., Юрченко М.Ю., Хестанов Д.Б., Трофимов Е.И., Мехеда Л.В. Злокачественные опухоли у детей с нейрофиброматозом тип 1. № 3, стр. 421–429.
68. Сергейко 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. № 4, стр. 511–517.
69. 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 имплантами. № 4, стр. 518–524.
70. 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. № 4, стр. 525–530.
71. 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 неоадьювантной химиотерапии на уровень онкобелка Е6 в ткани опухоли шейки матки, инфицированной ВПЧ. № 4, стр. 531–537.
72. Давыдова И.Ю., Карселадзе А.И., Кузнецов В.В., Мещерякова Л.А. Хирургическое лечение рецидива серозной пограничной опухоли яичников. № 4, стр. 538–546.
73. Лавринович О.Е., Яковлева М.Г., Берлев И.В., Урманчеева А.Ф. Сохранение фертильности больным злокачественными и пограничными опухолями яичников. № 4, стр. 547–553.
74. Беляев А.М., Прохоров Г.Г., Буровик И.А., Оконецникова Д.В. Технология пункционной криоабляции метастатических поражений костей. № 4, стр. 554–558.
75. Щелкова О.Ю., Яковлева М.В., Усманова Е.Б., Софронов Д.И., Рыльников П.А., Саржевская Я.А., Сальков А.Г. К разработке психосоциальной модели качества жизни онкологических больных после ампутации нижней конечности. № 4, стр. 559–568.
76. Хмелевский Е.В., Бычкова Н.М. Особенности болевого синдрома у больных с метастатическим поражением скелета. № 4, стр. 569–578.
77. Иевлева А.Г., Крамчанинов М.М., Алексахина С.Н., Соколова Т.Н., Соловьева Т.И., Косьмин А.В., Дмитриев В.Н., Петкау В.В., Моисеенко В.М., Имянитов Е.Н. Предиктивная роль амплификаций генов CCND1, FGFR1 и мутаций PIK3CA при гормонотерапии первично-метастатического рака молочной железы. № 5, стр. 646–657.

78. Алексахина С.Н., Иевлева А.Г., Соколенко А.П., Баскина С.В., Венина А.Р., Анисимова Е.И., Ахмедов Н.А., Иванцов А.О., Бельшева Я.В., Чернякова А.П., Имянитов Е.Н. Феномен потери гетерозиготности при СНЕК2-ассоциированном раке молочной железы. № 5, стр. 658–664.
79. Мартыанов А.С., Моисеенко Ф.В., Жабина А.С., Соколова Т.Н., Белухин С.А., Лайдус Т.А., Холматов М.М., Тюрин В.И., Волков Н.М., Кулигина Е.Ш., Янус Г.А. Изменения концентрации циркулирующей в плазме опухолевой ДНК в первые часы таргетной терапии позволяют прогнозировать ответ опухоли у пациентов с EGFR-зависимым раком легкого. № 5, стр. 665–674.
80. Амелина И.Д., Шевкунов Л.Н., Карачун А.М., Муравцева А.Л., Михнин А.Е., Багненко С.С., Артемьева А.С. Компьютерно-томографическая пневмогастрография в определении клинической Т-стадии и уТ-стадии рака желудка. № 5, стр. 675–682.
81. Кит О.И., Дерижанова И.С., Карнаузов Н.С., Новикова И.А., Трифанов В.С., Каминский Г.В. Особенности экспрессии соматостатиновых рецепторов в карциномах желудка в зависимости от доли нейроэндокринного компонента. № 5, стр. 683–686.
82. Сидорова А.Н., Клименко В.Н., Щербаков А.М., Ткаченко О.Б., Яйкова О.В., Гринкевич М.В., Петрик Ю.В., Ивко О.В., Муравцева А.Л. Эндоскопическая диссекция в подслизистом слое в лечении раннего рака толстой кишки. № 5, стр. 687–693.
83. Спирина Л.В., Юрмазов З.А., Усынин Е.А., Кондакова И.В. Экспрессия и содержание VHL в ткани рака почки, связь с клинко-морфологическими параметрами заболевания и транскрипционными и ростовыми факторами. № 5, стр. 694–698.
84. Хмелевский Е.В., Бычкова Н.М. Боль, как критерий радиочувствительности костных метастазов. Сравнительная эффективность лучевой терапии у больных с костными метастазами различной природы. № 5, стр. 699–706.
85. Авксентьев Н.А., Сисигина Н.Н., Фролов М.Ю., Макаров А.С. Оценка вклада применения современных противоопухолевых лекарственных препаратов в достижении целей федерального проекта по борьбе с онкозаболеваниями. № 6, стр. 768–776.
86. Хасанов Р.Ш., Тухбатуллин М.Г., Пасынков Д.В. Эффективность применения системы компьютерного анализа маммограмм при скрининге рака молочной железы: одноцентровое, проспективное, рандомизированное клиническое исследование. № 6, стр. 777–784.
87. Паньшин Г.А., Полушкин П.В., Смыслов А.Ю., Измайлов Т.Р. Физико-дозиметрические аспекты радиотерапевтического лечения больных раком молочной железы с установленным тканевым расширителем. № 6, стр. 785–790.
88. Акулова И.А., Новиков С.Н., Брянцева Ж.В., Криворотько П.В., Канаев С.В. Дополнительное облучение ложа удаленной опухоли с помощью высокодозной брахитерапии при раке молочной железы. № 6, стр. 791–796.
89. Зозуля А.Ю., Балдуева И.А., Артемьева А.С., Новиков С.Н., Муравцева А.Л., Гирдюк Д.В., Емельянова Н.В., Тюреева Е.И., Федосова Е.А., Антипов Ф.Е., Арсеньев А.И., Гиршович М.М., Канаев С.В., Беляев А.М. Изменения иммунного статуса у больных с различной экспрессией PD-L1 после стереотаксической лучевой терапии олигометастазов. № 6, стр. 797–803.
90. Данилова А.Б., Нехаева Т.Л., Ефремова Н.А., Новик А.В., Зозуля А.Ю., Гафтон Г.И., Балуева И.А. Оценка эффективности использования тумороидов для индивидуального подбора лекарственной терапии солидных опухолей. № 6, стр. 815–828.
91. Генинг С.О., Абакумова Т.В., Долгова Д.Р., Антонеева И.И., Генинг Т.П., Колодий И.О. Провоспалительные цитокины и циркулирующие опухолевые клетки у больных раком яичников на фоне платиносодержащей химиотерапии. № 6, стр. 804–814.
92. Салиева С.С., Боранбаева Р.З., Жумадуллаев Б.М., Сарсекбаев Е.С., Быданов О.И. Оценка факторов прогноза при экстракраниальных герминогенноклеточных опухолях у детей. № 6, стр. 829–836.
- Б. Экспериментальные исследования
93. Гончарова А.С., Протасова Т.П., Лукбанова Е.А., Воловик В.Г., Миндарь М.В., Ходакова Д.В., Волкова А.В., Заикина Е.В., Чапек С.В., Карнаузов Н.С., Потемкин Д.С., Васильченко Н.Г., Максимов А.Ю. Разработка метода получения ксеногенной опухолевой модели с использованием пористого металлического скаффолда. № 1, стр. 127–133.
94. Захаренко А.А., Беляев М.А., Багненко С.Ф., Вервекин И.А., Юкина Г.Ю., Тамазян Н.В., Новикова А.Д., Палтышев И.А. Сравнительный анализ регионарных методов химиотерапии на экспериментальной модели крысы с карциноматозом брюшины. № 1, стр. 134–143.
95. Костеников Н.А., Дубровская В.Ф., Кованько Е.Г., Миролюбова О.Ю., Мухина М.С.,

- Илющенко Ю.Р., Станжевский А.А., Майстренко Д.Н. Динамика изменений структурных параметров периваскулярной инвазии глиомы С6 (экспериментальное исследование). № 1, стр. 144–149.
96. Корытов О.В., Иванов С.Д., Корытова Л.И., Семенов А.Л., Точильников Г.В., Васильева И.Н., Беспалов В.Г., Ахтемзянов А.Р. Экспериментальная терапия кроликов с лучевым циститом. № 1, стр. 150–156.
97. Замулаева И.А., Абрамова М.Р., Матчук О.Н., Липунов Н.М., Мкртчян Л.С., Крикунова Л.И. Влияние высокомолекулярной гиалуроновой кислоты на размер популяции стволовых клеток рака молочной железы линии MCF-7. № 2, стр. 293–299.
98. Муразов Я.Г., Стуков А.Н., Нюганен А.О., Артемьева А.С. Сравнительная характеристика моделей распространенной карциномы яичника при ортотопической и внутрибрюшинной трансплантации сингенной опухоли. № 2, стр. 300–308.
99. Губарева Е.А., Юрова М.Н., Тындык М.Л., Майдин М.А., Янус Г.А., Егормин П.А., Панченко А.В., Анисимов В.Н. Влияние постоянного освещения и мелатонина на канцерогенез легких, индуцированный уретаном у мышей, и экспрессию часовых генов и белков. № 3, стр. 430–435.
100. Зеленский Е.А., Рутто К.В., Соколов А.В., Киселева Е.П. Прием цинка тормозит развитие инволюции тимуса при опухолевом росте у мышей. № 3, стр. 436–441.
101. Щербанюк А.В., Моисеев С.И., Бычкова Н.В., Германов Н.А., Голяндин С.Н., Улин В.П., Улин Н.В., Калмыкова Н.В. Клетки миеломной линии gpm18226 и нормальные клетки человека имеют разную чувствительность к наночастицам бисиликата серебра *in vitro*. № 5, стр. 724–730.
102. Кокорина А.А., Рафаелян А.А., Чемодакова К.А., Васильева Н.К., Пак Н.В., Мартынов Б.В., Свистов Д.В., Александров В.Н. Индуцированное 5-аминолевулиновой кислотой накопление протопорфирина IX тканью головного мозга крысы. № 6, стр. 849–854.
- использования хирургического подхода с сосудистой реконструкцией после объективного ответа на неoadьювантную терапию ингибитором тирозинкиназы EGFR. № 2, стр. 278–281.
105. Молодцова В.П., Ильин А.А., Казаков Н.В., Литвинов А.П., Акопов А.Л. Рецидивирующий респираторный папилломатоз с трансформацией в рак легкого и трахеи. № 2, стр. 282–286.
106. Голубцов А.К., Аладин А.С. Хирургическое лечение пациента с папиллярным раком, аденомой щитовидной железы и гигантской дермоидной кистой шеи. № 2, стр. 287–292.
107. 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*. № 4, стр. 579–583.
108. Двораковская И.В., Ильин А.А., Дзадзуа Д.В., Ариэль Б.М., Дворецкий С.Ю., Акопов А.Л. Доброкачественная лейомиома матки с поражением легких. № 5, стр. 707–712.
109. Перминова А.А., Ханевич М.Д., Коханенко Н.Ю., Кашинцев А.А., Глебова А.В. Изолированный метастаз лейомиосаркомы матки в поджелудочную железу: клиническое наблюдение. № 5, стр. 713–717.
110. Камаева И.А., Лысенко И.Б., Николаева Н.В., Капуза Е.А., Оськин С.В., Лазутин Ю.Н. Клиническое наблюдение течения первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой. № 5, стр. 718–723.
111. Куржупов М.И., Титов К.С., Греков Д.Н. Современное комбинированное лечение множественных церебральных и висцеральных метастазов меланомы кожи на примере клинического наблюдения. № 6, стр. 837–845.
112. Собинов Д.С., Захарьян Е.А., Баламутова А.Ю., Литвинов Д.Е. Клинический случай ангиосаркомы перикарда и плевры. № 6, стр. 846–848.

IV. Клинический случай

103. Сметанина С.В., Ускова Е.Ю., Сметанина О.В. Диагностические параллели в цитологической диагностике плоскоклеточного рака молочной железы. Клиническое наблюдение. № 1, стр. 123–126.
104. Левченко Е.В., Слугин Е.Н., Лопушанская О.О., Левченко Н.Е., Моисеенко Ф.В., Имянитов Е.Н., Хандогин Н.В. Клинический случай

V. Рецензии

113. Мерабишвили В.М. Рецензия на книгу «Рак на пяти континентах», Том XI / Под ред. F. Bray, M. Colombet, L. Mery, M. Piñeros, A. Znaor, R. Zanetti и J. Ferlay. Научное издание МАИР, № 166, Лион, Франция, 1545 стр. № 6, стр. 855.

VI. Юбилей

114. Члену-корреспонденту РАН В.Ф. Семиглазову – 80 лет. № 4, стр. 584.

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ
(ссылки даны на библиографический указатель)

- | | |
|--|------------------------------|
| АБАКУМОВА Т.В. 91 | БЕЙШЕМБАЕВ А.М. 11 |
| АБДУЖАППАРОВ А.С. 61 | БЕЛУХИН С.А. 79 |
| АБДУЛЛАЕВ А.Г. 54 | БЕЛЫШЕВА Я.В. 78 |
| АБРАМОВА З.И. 22 | БЕЛЯЕВ А.М. 1, 7, 62, 74, 89 |
| АБРАМОВА М.Р. 97 | БЕЛЯЕВ М.А. 94 |
| АВКСЕНТЬЕВ Н.А. 85 | БЕРЕСТОК Т.С. 60 |
| АГАЕВА А.В. 39 | БЕРЛЕВ И.В. 56, 64, 73 |
| АКОПОВ А.Л. 105, 108 | БЕРШТЕЙН Л.М. 64 |
| АКУЛОВА И.А. 88 | БЕСПАЛОВ В.Г. 96 |
| АЛАВЕРДИАН Д.А. 3 | БИЗИН И.В. 51, 107 |
| АЛАДИН А.С. 106 | БОГАТЫРЕВА Е.В. 30 |
| АЛЕКСАНДРОВ В.Н. 102 | БОРАНБАЕВА Р.З. 92 |
| АЛЕКСАХИНА С.Н. 4, 24, 56, 77, 78, 107 | БОРЗЕНКО Б.Г. 30 |
| АЛЕКСЕЕВА С.А. 49 | БОРИСОВА Т.Н. 61 |
| АЛИЕВ В.А. 70 | БОХЯН В.Ю. 25 |
| АЛИЕВ С.А. 29 | БРАГИНА О.Д. 59 |
| АЛИЕВ Э.С. 29 | БРАГИНСКИЙ В.И. 53 |
| АЛИЕВА С.Б. 61 | БРЯНЦЕВА Ж.В. 88 |
| АМЕЛИНА И.Д. 80 | БУБНОВ А.Н. 49 |
| АНДРЕЕВ Д.А. 20 | БУЗАНАКОВ Д.М. 49 |
| АНИСИМОВ В.Н. 7, 99 | БУРОВИК И.А. 74 |
| АНИСИМОВА Е.И. 56, 78 | БЫДАНОВ О.И. 92 |
| АНТИПОВ В.А. 47 | БЫКОВ А.В. 8 |
| АНТИПОВ Ф.Е. 14, 62, 89 | БЫЧКОВА Н.В. 101 |
| АНТОНЕЕВА И.И. 91 | БЫЧКОВА Н.М. 76, 84 |
| АРДЗИНБА М.С. 54 | ВАБАЛАЙТЕ К.В. 44 |
| АРИСТИДОВ Н.Ю. 10, 14 | ВАЛДИНА Е.А. 49 |
| АРИЭЛЬ Б.М. 108 | ВАЛЬКОВ М.Ю. 39 |
| АРСЕНЬЕВ А.И. 10, 14, 62, 89 | ВАЛЬКОВА Л.Е. 39 |
| АРТЕМЬЕВА А.С. 45, 63, 80, 89, 98 | ВАСИЛЬЕВ А.Е. 107 |
| АТЬКОВА Е.Л. 32 | ВАСИЛЬЕВ Д.А. 64 |
| АФАНАСЬЕВА З.А. 22 | ВАСИЛЬЕВА И.Н. 96 |
| АХМЕДОВ Н.А. 78 | ВАСИЛЬЕВА Н.К. 102 |
| АХТЕМЗЯНОВ А.Р. 96 | ВАСИЛЬЧЕНКО И.Л. 53 |
| АШХАЦАВА Т.И. 2 | ВАСИЛЬЧЕНКО Н.Г. 93 |
| БАГНЕНКО С.С. 80 | ВЕНИНА А.Р. 78 |
| БАГНЕНКО С.Ф. 94 | ВЕРВЕКИН И.А. 94 |
| БАКУРОВА Е.М. 30 | ВЕРЕНИКИНА Е.В. 21, 71 |
| БАЛАМУТОВА А.Ю. 112 | ВЕРЯСКИНА Ю.А. 68 |
| БАЛДУЕВА И.А. 1, 3, 62, 89, 90 | ВЕТЛОВА Е.Р. 27 |
| БАНОВ С.М. 27 | ВЛАДИМИРОВА Л.Ю. 54 |
| БАРСУКОВ Ю.А. 70 | ВЛАСОВ О.А. 70 |
| БАРЧУК А.А. 10, 14, 36 | ВОЛКОВ Н.М. 79 |
| БАРЧУК А.С. 10 | ВОЛКОВА А.В. 21, 93 |
| БАСКИНА С.В. 78 | ВОЛОВИК В.Г. 93 |
| БГАТОВА Н.П. 23 | ВОРОБЬЕВ С.Л. 45 |
| БЕБУРИШВИЛИ А.Г. 8 | ВОРОШИЛОВ Ю.А. 39 |

- ГАГУА К.Э. 10, 14
 ГАЛИМОВА Э.С. 3
 ГАМАЮНОВ С.В. 55
 ГАРИПОВ К.А. 22
 ГАФИУЛЛИНА А.Д. 22
 ГАФТОН Г.И. 16, 90
 ГЕНИНГ С.О. 91
 ГЕНИНГ Т.П. 91
 GERMANOV H.A. 101
 ГИГОЛАЕВА Л.П. 56
 ГИРДЮК Д.В. 62, 89
 ГИРШОВИЧ М.М. 62, 89
 ГЛЕБОВА А.В. 109
 ГЛЕБОВСКАЯ В.В. 61
 ГОЛАНОВ А.В. 27
 ГОЛУБЕВ А.Г. 7
 ГОЛУБЦОВ А.К. 106
 ГОЛЬДБЕРГ В.Е. 59
 ГОЛЯНДИН С.Н. 101
 ГОНЧАРОВА А.С. 93
 ГОПИЕНКО И.А. 12
 ГОРГУЛЬ Ю.А. 51, 107
 ГОРОДНОВА Т.В. 56
 ГОРСКАЯ Н.А. 49
 ГОСТИМСКИЙ А.В. 68
 ГРЕБНЕВ Д.Ю. 46
 ГРЕКОВ Д.Н. 111
 ГРИБКОВА И.В. 18
 ГРИГОРЕНКО В.А. 15
 ГРИНКЕВИЧ М.В. 63, 82
 ГРИШИНА И.И. 61
 ГРОМОВ Е.С. 53
 ГУБАРЕВА Е.А. 99
 ГУЛИДОВ И.А. 55
 ГУСЕВ В.И. 71
 ГУТОРОВ С.Л. 27
 ГЮНТЕР В.Э. 47
 ДАВЫДОВА И.Ю. 72
 ДАДАШЕВА У.А. 26
 ДАНИЛОВА А.Б. 90
 ДВОРАКОВСКАЯ И.В. 108
 ДВОРЕЦКИЙ С.Ю. 108
 ДЕЛЕКТОРСКАЯ В.В. 25
 ДЕРИЖАНОВА И.С. 81
 ДЗАДЗУА Д.В. 108
 ДМИТРИЕВ В.Н. 56, 77
 ДОЛГОВА Д.Р. 91
 ДУБИНИНА Т.В. 19
 ДУБРОВСКАЯ В.Ф. 95
 ДЯЧЕНКО А.А. 39
 ЕВСЕГНЕЕВА И.В. 71
 ЕГОРМИН П.А. 99
 ЕГОРОВА А.Г. 34
 ЕМЕЛЬЯНОВА Н.В. 62, 89
 ЕРГНЯН С.М. 43
 ЕФРЕМОВА Н.А. 90
 ЖАБИНА А.С. 79
 ЖАВОРОНКОВА В.В. 8
 ЖЕКШЕНБЕК КЫЗЫ Т. 11
 ЖОРДАНИЯ К.И. 11
 ЖУКОВ В.Ю. 2
 ЖУКОВА Г.В. 21
 ЖУМАДУЛЛАЕВ Б.М. 92
 ЗАБЕГИНА Л.М. 45
 ЗАБОРОВСКИЙ Н.С. 66
 ЗАВЬЯЛОВ А.А. 18, 20
 ЗАГОРОДНЕВ К.А. 4, 51, 56
 ЗАИКИНА Е.В. 93
 ЗАМУЛАЕВА И.А. 97
 ЗАХАРЕНКО А.А. 94
 ЗАХАРЬЯН Е.А. 112
 ЗЕЛЕНСКИЙ Е.А. 100
 ЗЕЛЬЧАН Р.В. 59
 ЗИКИРЯХОДЖАЕВ А.Д. 60
 ЗИНОВЬЕВ Г.В. 16
 ЗОЗУЛЯ А.Ю. 14, 62, 89, 90
 ЗОЛОТУХО А.В. 49
 ЗЫРЯНОВ С.К. 12
 ИВАНОВ Д.А. 65
 ИВАНОВ С.А. 55
 ИВАНОВ С.Д. 96
 ИВАНОВ С.М. 61
 ИВАНЦОВ А.О. 51, 64, 78
 ИВКО О.В. 63, 82
 ИЕВЛЕВА А.Г. 56, 64, 77, 78, 107
 ИЗМАЙЛОВ Т.Р. 9, 58, 87
 ИЛЬИН А.А. 105, 108
 ИЛЮЩЕНКО Ю.Р. 95
 ИМЯНИТОВ Е.Н. 4, 13, 24, 56, 77, 78, 104, 107
 ИОНОВ С.В. 5
 КАЗАКОВ Н.В. 105
 КАЗАЧКОВ Е.Л. 68
 КАЗУБСКАЯ Т.П. 67
 КАЛИНИНА-МАСРИ А.А. 69
 КАЛМЫКОВА Н.В. 101
 КАМАЕВА И.А. 110
 КАМИНСКИЙ Г.В. 81
 КАНАЕВ С.В. 10, 14, 62, 88, 89
 КАНАХИНА Л.Б. 69
 КАПРИН А.Д. 53, 55
 КАПУЗА Е.А. 110
 КАРАЧУН А.М. 6, 80

- КАРЕЛИНА Ю.В. 49
КАРИЦКИЙ А.А. 45
КАРНАУХОВ Н.С. 81, 93
КАРПОВ А.Е. 17
КАРСЕЛАДЗЕ А.И. 72
КАСПАРОВ Б.С. 7
КАШИНЦЕВ А.А. 109
КАШУРНИКОВ А.Ю. 20
КЕЛЬН А.А. 65
КИМ Л.М. 46
КИСЕЛЕВА Е.П. 100
КИТ О.И. 81
КИШКИНА А.Ю. 50
КЛЕШНЕВА В.О. 69
КЛИМЕНКО В.Н. 82
КЛЮГЕ В.А. 7
КНЯЗЕВА М.С. 45
КОВАЛЕВА И.В. 52
КОВАЛЕНКО Н.В. 8
КОВАНЬКО Е.Г. 95
КОГОНИЯ Л.М. 2
КОЗЛОВА В.М. 67
КОКОРИНА А.А. 102
КОЛЕГОВА Е.С. 50
КОЛОДИЙ И.О. 91
КОЛОМИЕЦ Л.А. 47, 50
КОЛЯДИНА И.В. 27
КОНДАКОВА И.В. 50, 52, 83
КОРОБОВА И.А. 62
КОРОВИНА М.А. 70
КОРЫТОВ О.В. 96
КОРЫТОВА Л.И. 96
КОСТЕНИКОВ Н.А. 95
КОСТИН А.А. 53
КОСТИЦЫН К.А. 10
КОСЬМИН А.В. 77
КОТИЕВА И.М. 31
КОТОВ М.А. 26
КОТОВ Р.М. 53
КОХАНЕНКО Н.Ю. 109
КРАМЧАНИНОВ М.М. 77
КРИВОРОТЬКО П.В. 56, 88
КРИКУНОВА Л.И. 97
КРОТОВ Н.Ф. 36, 38, 43
КРЮКОВ Е.В. 27
КУДРЯВЦЕВ Д.Д. 55
КУЗНЕЦОВ В.В. 72
КУЗНЕЦОВА И.В. 45
КУЛИГИНА Е.Ш. 4, 24, 51, 79
КУЛИКОВ Е.П. 15
КУЛЬБАЧЕВСКАЯ Н.Ю. 5
КУПАРАДЗЕ И. 66
КУПЧИН А.В. 65
КУРЖУПОВ М.И. 111
ЛАВРИНОВИЧ О.Е. 73
ЛАЗУТИН Ю.Н. 110
ЛАЙДУС Т.А. 4, 24, 79, 107
ЛАКТИОНОВ К.К. 54
ЛЕВЧЕНКО Е.В. 13, 19, 36, 38, 43, 66, 104
ЛЕВЧЕНКО Н.Е. 43, 104
ЛИПУНОВ Н.М. 97
ЛИТВИНОВ А.П. 105
ЛИТВИНОВ Д.Е. 112
ЛОПУШАНСКАЯ О.О. 13, 104
ЛУКБАНОВА Е.А. 93
ЛУКИНА Н.М. 59
ЛУКЬЯНОВ С.А. 68
ЛЫКОВ А.В. 65
ЛЫСЕНКО И.Б. 110
МАГОМЕДОВ Ш.Ш. 57
МАЕВСКАЯ Ю.Н. 54
МАЙДИН М.А. 99
МАЙСТРЕНКО Д.Н. 95
МАКАРОВ А.С. 85
МАКАРЬИН В.А. 49
МАКСИМОВ А.Ю. 93
МАЛЕК А.В. 45
МАЛЮГОВ Ю.Н. 49
МАМЕДЛИ З.З. 70
МАМЕДОВА С.Е. 29
МАМОНТОВ О.Ю. 19
МАРИНОВ Д.Т. 54
МАРТЫНОВ Б.В. 102
МАРТЬЯНОВ А.С. 4, 24, 79
МАРЧЕНКО Е.С. 47
МАСЕВНИН С.В. 66
МАСЛЯКОВ В.В. 46
МАТЧУК О.Н. 97
МЕДВЕДЕВ С.В. 61
МЕДВЕДЕВА А.А. 59
МЕЛЬНИК Ю.С. 14
МЕНЬШЕНИНА А.П. 71
МЕРАБИШВИЛИ В.М. 33, 36, 38, 39, 41, 42, 113
МЕРАБИШВИЛИ Э.Н. 36
МЕРЦАЛОВ С.А. 15
МЕХЕДА Л.В. 67
МЕЩЕРЯКОВА Л.А. 72
МИНДАРЬ М.В. 93
МИРОЛЮБОВА О.Ю. 95
МИХАЙЛОВА С.Н. 67
МИХЕТЬКО А.А. 63, 107
МИХНИН А.Е. 19, 80

- МКРТЧЯН Л.С. 97
 МОИСЕЕВ С.И. 101
 МОИСЕЕНКО В.М. 77
 МОИСЕЕНКО Т.И. 71
 МОИСЕЕНКО Ф.В. 79, 104
 МОЛОДЦОВА В.П. 105
 МУРАВЦЕВА А.Л. 80, 82, 89
 МУРАЗОВ Я.Г. 98
 МУРАШКО Р.А. 37, 40
 МУРТАЗИН А.И. 43, 48
 МУХИНА М.С. 95
 НАЗАРЕНКО А.В. 61
 НАСХЛЕТАШВИЛИ Д.Р. 2
 НЕФЕДОВ А.О. 10, 14
 НЕФЕДОВА А.В. 10
 НЕХАЕВА Т.Л. 1, 3, 17, 90
 НИ В.И. 107
 НИКОЛАЕВА Н.В. 110
 НОВИК В.И. 28, 90
 НОВИКОВ С.Н. 10, 14, 16, 62, 88, 89
 НОВИКОВА А.Д. 94
 НОВИКОВА И.А. 81
 НОВОКШОНОВ К.Ю. 49
 НЮГАНЕН А.О. 98
 ОКОНЕЧНИКОВА Д.В. 74
 ОЛТАРЖЕВСКАЯ Н.Д. 70
 ОРЛОВ А.Е. 34
 ОРЛОВА В.С. 5
 ОРТАБАЕВА Д.Р. 60
 ОСИНЦЕВ А.М. 53
 ОСЬКИН С.В. 110
 ПАК Н.В. 102
 ПАЛТЫШЕВ И.А. 94
 ПАНИН С.И. 8
 ПАНКРАТЬЕВА А.Ю. 39
 ПАНЧЕНКО А.В. 99
 ПАНЬШИН Г.А. 9, 58, 87
 ПАСТЕРНАК И.А. 68
 ПАСЫНКОВ Д.В. 86
 ПЕРЕГОРОДИЕВ И.Н. 25
 ПЕРМИНОВА А.А. 109
 ПЕТКАУ В.В. 77
 ПЕТРИК Ю.В. 63, 82
 ПЕТРОСЯН Г.С. 65
 ПИПИА Н.П. 17
 ПОГОРЕЛОВА Ю.А. 71
 ПОЛУШКИН П.В. 87
 ПОПОВА И.Л. 54
 ПОСТОЛОВ М.П. 8
 ПОТЕМКИН Д.С. 93
 ПОТЕХИНА Е.Ф. 39
 ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ Е.В. 107
 ПРОСЕКОВ А.Ю. 53
 ПРОТАСОВА Т.П. 21, 93
 ПРОХОРОВ Г.Г. 74
 ПТАШНИКОВ Д.А. 57, 66
 ПУДИНА А.В. 26
 РАДЖАБОВА З.А. 26
 РАССКАЗОВА Е.А. 60
 РАФАЕЛЯН А.А. 102
 РЕБРОВА Д.В. 49
 РОМАНОВ Д.С. 61
 РОМАНЧИШЕН А.Ф. 44, 68
 РОМАНЬКО А.А. 51
 РОМИНСКИЙ С.П. 57
 РОТОБЕЛЬСКАЯ Л.Е. 61
 РУТТО К.В. 100
 РЫЖОВ А.Ю. 39
 РЫЛЬНИКОВ П.А. 75
 РЫНК В.В. 53
 САБЛИН И.В. 49
 САЛИЕВА С.С. 92
 САЛЬКОВ А.Г. 75
 САМСОНОВ Д.В. 6
 САРЖЕВСКАЯ Я.А. 75
 САРИБЕКЯН Э.К. 60
 САРКИСЯН К.Д. 69
 САРСЕКБАЕВ Е.С. 92
 САФОНОВА А.Б. 25
 СВИСТОВ Д.В. 102
 СЕМЕНОВ А.А. 49
 СЕМЕНОВ А.Л. 96
 СЕМИГЛАЗОВ В.Ф. 114 (О НЁМ)
 СЕМИГЛАЗОВА Т.Ю. 7
 СЕРГИЙКО С.В. 68
 СЕРЕДА О.А. 26
 СИДИБЕ Н. 9
 СИДИНА Е.И. 45
 СИДОРЕНКО Ю.С. 31
 СИДОРОВА А.Н. 63, 82
 СИСИГИНА Н.Н. 85
 СКОРОПАД В.Ю. 55
 СЛЕПЦОВ И.В. 49
 СЛУГИН Е.Н. 13, 104
 СМЕТАНИНА О.В. 103
 СМЕТАНИНА С.В. 103
 СМОЛИН А.В. 27
 СМЫСЛОВ А.Ю. 87
 СОБИНОВ Д.С. 112
 СОКОЛЕНКО А.П. 51, 56, 78, 107
 СОКОЛОВ А.В. 100
 СОКОЛОВА Т.Н. 4, 77, 79, 107

- СОЛОВЬЕВА Т.И. 77
СОЛОДКИЙ В.А. 58, 69
СОФРОНОВ Д.И. 75
СПИРИНА Л.В. 52, 83
СТАНЖЕВСКИЙ А.А. 95
СТУКОВ А.Н. 98
СУСЛИН С.А. 34
СУСПИЦЫН Е.Н. 107
ТАМАЗЯН Н.В. 94
ТАРКОВ С.А. 10, 14
ТАСКАЕВА Ю.С. 23
ТАТАРИНОВА М.Ю. 2
ТАТАРИНЦЕВ А.П. 57
ТАШИРЕВА Л.А. 59
ТИМОФЕЕВА Н.И. 49
ТИТОВ К.С. 111
ТИТОВ С.Е. 68
ТКАЧЕВ С.И. 61, 70
ТКАЧЕНКО О.Б. 63, 82
ТОЛМАЧЕВ В.М. 59
ТОЧИЛЬНИКОВ Г.В. 96
ТРИФАНОВ В.С. 81
ТРОФИМОВ Е.И. 67
ТРОФИМОВА О.П. 61
ТУХБАТУЛЛИН М.Г. 86
ТЫНДЫК М.Л. 99
ТЮРИН В.И. 79
ТЮРЯЕВА Е.И. 62, 89
УЛИН В.П. 101
УЛИН Н.В. 101
УРМАНЧЕЕВА А.Ф. 73
УСКОВА Е.Ю. 103
УСМАНОВА Е.Б. 75
УСПЕНСКАЯ А.А. 49
УСЫНИН Е.А. 83
УШАКОВА Н.Д. 71
УШКАЛОВА Е.А. 12
ФАЙЗУЛЛИНА Е.В. 48
ФЕДОРОВ А.В. 8
ФЕДОРОВ Е.А. 49
ФЕДОРОВА А.А. 30
ФЕДОСЕЕНКО Д.И. 61
ФЕДОСОВА Е.А. 16, 62, 89
ФРАНЦИЯНЦ Е.М. 31, 71
ФРОЛОВ М.Ю. 85
ХАКИМОВА Ш.Г. 60
ХАНДОГИН Н.В. 104
ХАНЕВИЧ М.Д. 109
ХАСАНОВ Р.Ш. 48, 86
ХЕСТАНОВ Д.Б. 67
ХИСМАТУЛИНА И.М. 48
ХМЕЛЕВСКИЙ Е.В. 76, 84
ХОДАКОВА Д.В. 93
ХОДОРОВИЧ О.С. 69
ХОЛМАТОВ М.М. 79
ЦЫРЛИНА Е.В. 45
ЧАПЕК С.В. 93
ЧЕКАЛКИН Т.Л. 47
ЧЕМОДАКОВА К.А. 102
ЧЕРНИКОВ Р.А. 49
ЧЕРНОВ А.Н. 3
ЧЕРНОВ В.И. 47, 59
ЧЕРНЫШОВА А.Л. 47
ЧЕРНЯКОВА А.П. 78
ЧЕРЯРИНА Н.Д. 71
ЧИЖ Г.А. 26
ЧИЖЕВСКАЯ С.Ю. 52
ЧИМИТДОРЖИЕВА Т.Н. 35
ЧИНЧУК И.К. 49
ЧОЙНЗОНОВ Е.Л. 52
ЧУЙНЫШЕНА С.А. 107
ШАБИНСКАЯ В.И. 43
ШАМОВА О.В. 3
ШАРАПОВА Е.В. 67
ШАТРУК А.Ю. 23
ШЕВКУНОВ Л.Н. 80
ШЕВЧЕНКО Т.А. 58
ШЕЙКО Е.А. 31
ШЕРСТНЕВА Т.В. 69
ШКОЛЬНИК М.И. 65
ШМАТКОВА А.М. 37, 40
ШУТОВ В.А. 43
ЩЕЛКОВА О.Ю. 75
ЩЕРБАКОВ А.М. 36, 38, 39, 82
ЩЕРБАНЮК А.В. 101
ЭБЕРТ М.А. 16
ЮДИН Д.И. 54
ЮКИНА Г.Ю. 94
ЮНУСОВА Н.В. 50
ЮРИН Р.И. 43
ЮРКОВА Ю.П. 36, 38
ЮРМАЗОВ З.А. 83
ЮРОВА М.Н. 99
ЮРЧЕНКО М.Ю. 67
ЮСУБОВ М.О. 29
ЯЙКОВА О.В. 82
ЯКОВЛЕВА М.В. 75
ЯКОВЛЕВА М.Г. 73
ЯКУБОВА Д.Ю. 21
ЯНУС Г.А. 4, 24, 79, 99, 107
ЯРЦЕВ В.Д. 32

