

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

ЖУРНАЛ ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ИЗДАНИЙ ВАК



ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

5—2023

TOM 69 VOL. 69

PROBLEMS
IN ONCOLOGY

VOPROSY ONKOLOGII

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

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

5
ТОМ 69
2023

Voprosy onkologii = Problems in oncology

ОСНОВАН В ЯНВАРЕ 1955 ГОДА



УЧРЕДИТЕЛЬ

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

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

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

Берштейн Л.М., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/000-002-5112

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

Кайдарова Д.Р., акад. НАН РК, д.м.н., проф., КазНИИОиР, (Алматы, Казахстан), orcid.org/0000-0002-0969-5983

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

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

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

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

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

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

Мерабишвили В.М., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-1521-455X

Полатова Д.Ш., д.м.н., проф., РСНПМЦОиР, (Ташкент, Узбекистан), orcid.org/0000-0001-8128-2553

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Балдуева И.А., д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-002-7472-4613

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

FOUNDER

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

SCIENTIFIC EDITORS

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

Berstein L.M., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/000-002-5112

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Polyakov S.L., DSc Med., Prof., N.N. Alexandrov NCC of Belarus, (Lesnoy, Republic of Belarus), orcid.org/0000-0003-1591-6313

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

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

Urmancieva A.F., DSc Med., Prof., NWSMU, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-2835-2983

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

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

EDITORIAL BOARD

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

Baldueva I.A., DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-002-7472-4613

Barchuk A.A., PhD Med., EUSP, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-4629-3326

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

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

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

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

Гранов Д.А., акад. РАН, д.м.н., проф., РНЦПХТ им. ак. А.М. Гранова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-8746-84-52

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

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

Каприн А.Д., акад. РАН, акад. РАО, проф., д.м.н., НМИЦ радиологии, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0001-8784-8415

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

Кит О.И., акад. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии, (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0003-3061-6108

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Решетов И.В., акад. РАН, д.м.н. проф., Институт кластерной онкологии им. проф. Л.Л. Лёвшина, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0002-0909-6278

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

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

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

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

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

Ульярих Е.А., д.м.н., проф., НМИЦ им. В.А. Алмазова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2701-8812

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

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

Чойнзонов Е.Л., акад. РАН, д.м.н., проф., Томский НИМЦ, (Томск, Россия), orcid.org/0000-0002-3651-0665

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Protchenko S.A., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-5026-0009

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

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

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

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

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

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

Stilidi I.S., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., N.N. Blokhin NMRC of Oncology, (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0002-0493

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

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

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

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

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

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

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) Свидетельство о регистрации СМИ—ПИ № ФС77 47156 от 3 ноября 2011 г.

Журнал выходит 6 раз в год

Рассылается по подписке

Подписной индекс по каталогу агентства «Урал-Пресс Округ» – 70152 (полугодовая подписка для физ. лиц), 70277 (полугодовая подписка для юр. лиц), 47487 (годовая подписка для всех)

Рукописи принимаются на сайте журнала:

<http://voprosyonkologii.ru>

Адрес редакции: 197758, Россия,

Санкт-Петербург, пос. Песочный,

ул. Ленинградская, дом 68

Электронный адрес журнала:

journal@voprosyonkologii.ru.

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

Издатель — АННМО «Вопросы онкологии»

Тел./факс (812) 596-89-47,

e-mail: annmo@rion.spb.ru, www.niioncologii.ru

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

Секретарь Главного редактора И.М. Быкова

Переводчик А.Ю. Токарева

Корректор А.С. Генералова

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

Порядковый номер журнала: 625. Тираж 120 экз.

Подписано в печать: 25.10.2023 г.

Дата выхода в свет: 31.10.2023 г.

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

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

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

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

The magazine is published six times a year

Distribution by subscription

The Catalog Agency «Ural-Press Okrug»'s index is 70152 (semiannual subscription for physical persons), 70277 (semiannual subscription for juridical persons) and 47487 (annual subscription for all)

Manuscripts are accepted at official website

<http://voprosyonkologii.ru>

Editorial office address: 197758, Russia,

St.Petersburg, Pesochny village,

68 Leningradskaya street

E-mail: journal@voprosyonkologii.ru

Website: <http://voprosyonkologii.ru>

Publisher — «Problems in Oncology»

Tel./Fax (812) 596-89-47,

e-mail: annmo@rion.spb.ru www.niioncologii.ru

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

Executive Secretary to the Chief Editor I.M. Bykova

Translator A.Yu. Tokareva

Proofreader A.S. Generalova

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

Serial number: 625. The circulation is 120 copies

Signed to print: 25.10.2023

Published by: 31.10.2023

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

ОБЗОРЫ		REVIEWS
Кулигина Е.Ш., Янус Г.А., Мартянов А.С., Горгуль Ю.А., Степанова Е.О., Моисеенко Ф.В., Имянитов Е.Н. Циркулирующие опухолевые ДНК как экспресс-маркер эффективности таргетной и химиотерапии	796	Kuligina ES, Yanus GA, Martianov AS, Gorgul JA, Stepanova EO, Moiseenko FV, Imyanitov EN Circulating tumor DNA as an early biomarker of efficacy of targeted and chemotherapy
Омельяновский В.В., Никитина А.В., Рыжова О.Р., Мухортова П.А., Струнина Ю.В. Обзор зарубежных подходов к оценке и финансированию агностических лекарственных препаратов для лечения злокачественных новообразований	805	Omelyanovskiy VV, Nikitina AV, Ryzhova OR, Mukhortova PA, Strunina YuV Review of international approaches to assessing and financing tumor-agnostic drugs
Гаптулбарова К.А., Литвяков Н.В., Ибрагимова М.К. Инфицированность вирусом папилломы человека при патологиях полового члена (систематический обзор литературы)	815	Gaptulbarova KA, Litviakov NV, Ibragimova MK Human papillomavirus infection in penile pathologies (systematic literature review)
Солодкий В.А., Титова В.А., Паньшин Г.А. Современная конформная лучевая терапия при противоопухолевом лечении местнораспространенного рака шейки матки	824	Solodkiy VA, Titova VA, Panshin GA Modern conformal radiation therapy in the antitumor treatment of locally advanced cervical cancer
Шугинова Т.Н., Симакова М.А., Моисеенко Ф.В., Шапорова Н.Л. Патогенетические механизмы взаимосвязи хронической обструктивной болезни легких и рака легкого	835	Shuginova TN, Simakova MA, Moiseenko FV, Shaporova NL Pathogenetic mechanisms of the relationship between chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Протоколы клинических исследований		ORIGINAL ARTICLES Protocols of clinical studies
Дмитриев А.Ю., Дашьян В.Г., Природов А.В., Хамидова Л.Т., Саидова К.И. Резекция диффузных глиом, накапливающих контрастный препарат при магнитно-резонансной томографии, и церебральных метастазов под контролем интраоперационной сонографии или флуоресценции с 5-аминолевулиновой кислотой: протокол рандомизированного клинического исследования не меньшей эффективности	844	Dmitriev AY, Dashyan VG, Prirodov AV, Khamidova LT, Saidova KI Intraoperative sonographically guided versus 5-aminolevulinic acid fluorescence guided resection of diffuse contrast-enhancing gliomas and brain metastases: protocol of randomized, noninferiority trial
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Экспериментальные исследования		ORIGINAL ARTICLES Experimental research
Круглов С.С., Панченко А.В., Нехаева Т.Л., Тындык М.Л., Федорос Е.И. Эффективность комбинированного применения фотодинамической терапии с цисплатином при терапии меланомы B16 у мышей линии C57BL/6	850	Kruglov SS, Panchenko AV, Nekhaeva TL, Tyndyk ML, Fedoros EI Efficiency of the combined photodynamic therapy with cisplatin in the treatment of B16 melanoma in C57BL/6 mice
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Клинические исследования		ORIGINAL ARTICLES Clinical research
Родионов Е.О., Чернов В.И., Кульбакин Д.Е., Обходская Е.В., Обходский А.В., Сачков В.И., Миллер С.В. Сенсорный газоаналитический комплекс в диагностике рака легкого	855	Rodionov EO, Chernov VI, Kulbakin DE, Obkhodskaya EV, Obkhodsky AV, Sachkov VI, Miller SV Sensor-based gas analysis system for lung cancer diagnosis
Киселева Е.В., Нефедьев Ф.С., Захаренко А.А., Зарайский М.И., Селиверстов Р.Ю. Полуколичественный анализ микроРНК-21 в слюне и плазме крови как неинвазивный метод диагностики колоректального рака, рака легкого и глиальных опухолей	863	Kiseleva EV, Nefedev FS, Zakharenko AA, Zaraiski MI, Seliverstov RYu Semi-quantitative analysis of miRNA-21 in saliva and blood plasma as a non-invasive method for diagnosing colorectal cancer, lung cancer and glial tumors

Загидуллина А.А., Гордеев С.С., Мамедли З.З.
Эффективность применения адъювантной химиотерапии у пациентов с перстневидноклеточным раком толстой кишки: ретроспективное исследование

Павлов А.Ю., Дзидзария А.Г., Цыбульский А.Д., Мирзаханов Р.И.

Спасительная лучевая и андроген-депривационная терапия локальных рецидивов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии

Воронцов Д.А., Криворотко П.В., Гладкова Н.Д., Табагуа Т.Т., Советский А.А., Бедерина Е.Л., Сироткина М.А., Воронцов А.Ю., Гамаюнов С.В., Зайцев В.Ю., Губарькова Е.В.

Компрессионная оптическая когерентная эластография для оценки статуса лимфатических узлов при ранних стадиях рака молочной железы

Козубова К.В., Бусько Е.А., Багненко С.С., Кадырлеев Р.А., Костромина Е.В., Гончарова А.Б., Буровик И.А., Оконеchnikova Д.В., Любимская Э.С., Поستانогов Р.А.

Сравнительный анализ эффективности ультразвукового исследования с контрастным усилением и компьютерной томографии в дифференциальной диагностике очагового поражения печени у пациентов с отягощённым онкологическим анамнезом

Каспаров Б.С., Ковлен Д.В., Семиглазова Т.Ю., Кондратьева К.О., Пономаренко Г.Н., Филатова Л.В., Ключе В.А., Донских Р.В., Семиглазов В.В., Левченко Е.В., Беляев А.М.

Исследование эффективности персонализированной реабилитации больных операбельным раком легкого

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Брагина О.Д., Чернов В.И., Деев С.М., Рыбина А.Н., Гольдберг В.Е., Дудникова Е.А., Воронина А.С., Толмачев В.М.

Применение препарата $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-DARPinG3}$ в оценке распространенности опухолевого процесса у больной с метастатическим HER2-положительным раком молочной железы (клиническое наблюдение)

Чойнзонов Е.Л., Кульбакин Д.Е., Диль О.С., Чернышова А.Л., Черняков А.А., Федорова И.К.

Клинические случаи сочетания беременности и рака полости рта

ЛЕКЦИЯ

Мнихович М.В., Ененков Н.В., Ерофеева Л.М., Безуглова Т.В., Ширипенко И.А.

Морфогенез и патологические изменения дополнительной (аберрантной) молочной железы у человека

ИСТОРИЯ ОНКОЛОГИИ

Анисимов В.Н., Федорос Е.И., Александров В.А., Панченко А.В., Попович И.Г., Голубев А.Г., Губарева Е.А., Мизгирев И.В., Семенов А.Л., Тындык М.Л., Юрова М.Н.

Навстречу юбилею создания первой отечественной экспериментально-онкологической лаборатории

871 Zagidullina AA, Gordeev SS, Mamedli ZZ
The efficiency of adjuvant chemotherapy in patients with signet-ring cell colorectal cancer: a retrospective study

876 Pavlov AYu, Dzidzaria AG, Tsibulskiy AD, Mirzakhanov RI
Salvage radiotherapy and androgen-deprivation therapy for local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy

885 Vorontsov DA, Krivorotko PV, Gladkova ND, Tabagua TT, Sovetsky AA, Bederina EL, Sirotkina MA, Vorontsov AYu, Gamayunov SV, Zaitsev VYu, Gubarkova EV
Compression optical coherence elastography for assessing lymph node status in early breast cancer

897 Kozubova KV, Busko EA, Bagненко SS, Kadyrleev RA, Kostromina EV, Goncharova AB, Burovick IA, Okonechnikova DV, Lyubimskaya ES, Postanogov RA
Comparative analysis of contrast-enhanced ultrasound and computed tomography in the differential diagnosis of focal liver lesions in patients with a history of advanced cancer

908 Kasparov BS, Kovlen DV, Semiglazova TYu, Kondratieva KO, Ponomarenko GN, Filatova LV, Kluge VA, Donskikh RV, Semiglazov VV, Levchenko EV, Belyaev AM
Study of the effectiveness of personalized rehabilitation for resectable lung cancer patients

CLINICAL CASE

917 Bragina OD, Chernov VI, Deyev SM, Rybina AN, Goldberg VE, Dudnikova EA, Voronina AS, Tolmachev VM
The use of the $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-DARPinG3}$ in assessing tumor process in a patient with metastatic HER2-positive breast cancer (clinical case report)

923 Choinzonov EL, Kulbakin DE, Dil OS, Chernyshova AL, Chernyakov AA, Fedorova IK
Clinical cases of oral carcinoma in pregnancy

LECTURE

927 Mnikhovich MV, Enenkov NV, Erofeeva LM, Bezuglova TV, Shiripenko IA
Morphogenesis and pathological changes of additional (aberrant) mammary gland in humans

HISTORY OF ONCOLOGY

938 Anisimov VN, Fedoros EI, Alexandrov VA, Panchenko AV, Popovich IG, Golubev AG, Gubareva EA, Mizgirev IV, Semenov AL, Tyndyk ML, Yurova MN
Toward the anniversary of the first national experimental oncology laboratory

<i>Балдуева И.А., Беляев А.М.</i> Вехи развития онкоиммунологии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Исторический очерк к 110-летию со дня рождения профессора Тамары Александровны Коростелевой (1913–1991)	949	<i>Baldueva IA, Beliaev AM</i> Milestones in the development of oncoimmunology at the N.N. Petrov NMRC of oncology historical essay on the 110th anniversary of Professor Tamara Aleksandrovna Korosteleva (1913–1991)
ЮБИЛЕИ		ANNIVERSARIES
Член-корреспондент РАН Надежда Викторовна Чердынцева (к 70-летию со дня рождения)	960	Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences Nadezhda Viktorovna Cherdyntseva (on her 70th anniversary)



*Е.Ш. Кулигина¹, Г.А. Янус^{1,2}, А.С. Мартьянов^{1,2}, Ю.А. Горгуль¹,
 Е.О. Степанова³, Ф.В. Моисеенко³, Е.Н. Имянитов^{1,2,4}*

Циркулирующие опухолевые ДНК как экспресс-маркер эффективности таргетной терапии и химиотерапии

¹ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург

³ГБУЗ «СПб КНПЦСВМП(о) имени Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург

⁴ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

*E.S. Kuligina¹, G.A. Yanus^{1,2}, A.S. Martianov^{1,2}, J.A. Gorgul¹, E.O. Stepanova³,
 F.V. Moiseenko³, E.N. Imyanitov^{1,2,4}*

Circulating Tumor DNA as an Early Biomarker of Efficacy of Targeted and Chemotherapy

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

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

³St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncology), St. Petersburg, the Russian Federation

⁴North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

Концентрация циркулирующих опухолевых ДНК (цоДНК) в крови является чувствительным и специфичным маркером для мониторинга в режиме реального времени динамики опухолевой массы. Количественный анализ цоДНК дает возможность оценить ответ опухоли на терапию на самых ранних этапах воздействия, а неинвазивный характер подобной процедуры («жидкостной биопсии») делает ее незаменимой в случаях малой доступности и множественности опухолевых очагов. Важно, что изменение спектра «циркулирующих» мутаций достаточно полно отражает эволюцию неопластических клонов и механизмы молекулярной адаптации клеток к воздействию препаратов — эта информация крайне ценна для своевременной коррекции терапевтической схемы на стадиях, предшествующих клинической манифестации прогрессирования. Многочисленные клинические испытания динамики цоДНК у пациентов, получающих таргетные или химиотерапевтические препараты, продемонстрировали как прогностическую, так и предиктивную ценность данного подхода. Эти усилия подчеркивают растущую роль жидкостной биопсии при выборе тактики на всех этапах лечения с момента постановки диагноза: в отборе пациентов для таргетной или иммунотерапии на основании молекулярных свойств опухоли, мониторинге эффективности препаратов, определении оптимальной продолжительности терапии, диагностике рецидивов. Данный обзор суммирует накопленные к настоящему моменту сведения об успехах и ограничениях использования цоДНК в роли клинически значимого экспресс-маркера для оценки эффективности противоопухолевой терапии на примере основных онкологических локализаций: рака толстой кишки, рака легкого, рака молочной железы, яичника, простаты и т. д.

Ключевые слова: жидкостная биопсия; прогностический маркер; циркулирующая опухолевая ДНК; химиотерапия; таргетная терапия; опухолевый ответ

Circulating tumor DNA (ctDNA) concentration in the blood is a sensitive and specific marker for real-time monitoring of tumor dynamics. Quantitative ctDNA analysis allows early assessment of the tumor's response to therapy, with the non-invasive procedure (liquid biopsy) being crucial in cases of limited accessibility or multiple tumor sites. Notably, changes in «circulating» mutations comprehensively reflect neoplastic clone evolution and cell adaptation to drug treatment, facilitating timely therapeutic adjustments before clinical progression. Numerous clinical trials on ctDNA dynamics in patients receiving targeted or chemotherapy have highlighted its prognostic and predictive value. This emphasizes the increasing role of liquid biopsy in guiding choice of strategy at all stages of treatment: from diagnosis to patient selection for targeted or immunotherapy based on tumor molecular properties, drug efficacy monitoring, determination of the optimal duration of therapy and diagnosis of recurrence. This review summarizes the current data on ctDNA benefits and limitations as a clinically significant rapid biomarker for assessing anti-tumor therapy efficacy in major cancer sites such as colorectal, lung, breast, ovarian, prostate cancers, etc.

Keywords: liquid biopsy; prognostic marker; circulating tumor DNA (ctDNA); chemotherapy; targeted therapy; tumor response

Для цитирования: Кулигина Е.Ш., Янус Г.А., Мартянов А.С., Горгуль Ю.А., Степанова Е.О., Моисеенко Ф.В., Имянитов Е.Н. Циркулирующие опухолевые ДНК как экспресс-маркер эффективности таргетной терапии и химиотерапии. Вопросы онкологии. 2023;69(5):796-804. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-796-804

For citation: Kuligina ES, Yanus GA, Martianov AS, Gorgul JA, Stepanova EO, Moiseenko FV, Imyaninov EN. Circulating tumor DNA as an early biomarker of efficacy of targeted and chemotherapy. Voprosy Onkologii. 2023;69(5):796-804 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-796-804

✉ Контакты: Кулигина Екатерина Шотовна, kate.kuligina@gmail.com

Введение

Циркулирующая бесклеточная ДНК (cell-free DNA, cfDNA) высвобождается в кровеносное русло из разрушающихся в ходе апоптоза, некроза или фагоцитоза клеток, прежде всего, гемопоэтического происхождения [1, 2]. Известны также примеры активной секреции нуклеиновых кислот, которые затем дрейфуют в кровотоке, защищенные белковыми или мембранными оболочками; на долю таких структур приходится небольшая доля общей циркулирующей ДНК: их назначение не всегда понятно, хотя, по всей видимости, они могут нести биологически значимую функцию межклеточной коммуникации [3]. Только небольшая часть (0,01–10 %) свободно циркулирующих в плазме нуклеиновых кислот имеет опухолевое происхождение и называется циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) [4, 5]. Концентрация циркулирующей ДНК в крови у больных со злокачественными опухолями в целом выше, чем у здоровых лиц и варьирует в пределах 0–1000 ng/mL (в среднем, 180 ng/mL) [6, 7]; этот показатель сильно зависит от локализации и клинико-патологических свойств опухоли, стадии заболевания, физиологического фона, интенсивности кровоснабжения органа, воспалительных процессов и ряда других индивидуальных характеристик пациента [8, 9]. Например, хорошо известно, что у пациентов с метастатическими формами рака концентрация цоДНК в плазме значительно выше, чем у пациентов с локализованным процессом [10]. Прежде чем попасть в кровоток, опухолевая ДНК в составе фрагментов погибших клеток или апоптотических телец поглощается макрофагами и затем фрагментируется с шагом 140–180 пар оснований (п.о.) [11, 12]. Пиковый размер фрагмента цоДНК апоптотического происхождения составляет 167 п.о., что соответствует длине оборота ДНК вокруг одной нуклеосомы (147 п.о.), защищающей ДНК от расщепления, и линкерного «хвоста» (20 п.о.) [9]. Наряду с низкомолекулярными фракциями, в периферической крови могут обнаруживаться и гигантские цоДНК размером до 21 000 п.о., которые, по-видимому, образуются в результате некроза неопластических клеток [13]. Математическое моделирование показывает, что в случае, например, рака легкого опухолевые

клетки выбрасывают в кровоток 0,014 % своей ДНК за одну клеточную смерть. Согласно этим расчетам, объем опухоли прямо пропорционален концентрации цоДНК, выраженной в эквивалентах гаплоидного генома (hGE) на 1 мл плазмы, 1 см³ опухоли при этом соответствует 0,21 hGE/ml [14]. Время жизни в периферической крови цоДНК в среднем составляет 15 мин. — 2,5 ч., что делает этот показатель очень привлекательным маркером для мониторинга динамики опухоли в режиме реального времени [15, 16].

В ряде случаев, на фоне активного распада опухоли, доля цоДНК может составлять 90–100 % от всего пула свободных нуклеиновых кислот и выявляться с легкостью стандартными ПЦР-методами. Однако в большинстве случаев анализ динамики цоДНК сопряжен с большими методическими трудностями из-за крайне низких концентраций фрагментов цоДНК, циркулирующих в плазме на фоне избытка ДНК «нормального» происхождения. Необходимость применения очень чувствительных и прецизионных методов на основе секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) и цифровой капельной ПЦР (droplet digital PCR, ddPCR), затрудняют внедрение в повседневную клиническую практику жидкостной биопсии. Хитрые усовершенствования этих технологий, разработанные в последние десятилетия, сделали возможным исследование всевозможных изменений в цоДНК, включая микромутации [17], нарушения копийности [18], хромосомные перестройки [19], aberrантное метилирование [20], профили фрагментации [21], позиционирование нуклеосом [22], паттерны интеграции вирусных геномов [23].

Полагают, что при анализе циркулирующих фрагментов ДНК с заметной частотой могут выявляться соматические альтерации, которые возникли в «нормальных» стволовых клетках крови и распространились в популяции лейкоцитов в результате клонального гемопоэза. Химиотерапия нередко провоцирует такие события, и впоследствии они могут быть ошибочно расценены в ходе жидкостной биопсии как опухоль-специфические [24]. Использование усовершенствованных NGS-технологий (например, ультраглубокого секвенирования) и особых биоинформатических алгоритмов позволяет избавляться от подобного «биологического

шума» и выполнять поиск клинически-важных драйверных мутаций без априорного знания о генетических свойствах «материнской» опухоли [25].

Прогресс в понимании патофизиологических механизмов высвобождения и кинетики цоДНК, стремительное развитие и удешевление NGS-технологий, а также стандартизация лабораторных алгоритмов на всех этапах — от сбора биоматериала до процессинга данных — позволили вплотную прийти к внедрению жидкостной биопсии в рутинную клиническую практику. По данным базы ClinicalTrials.gov [https://clinicaltrials.gov/] с начала 2018 г. было зарегистрировано более 350 клинических испытаний, задачей которых являлась оценка возможностей жидких биоптатов в качестве прогностических, фармакодинамических биомаркеров и суррогатных конечных точек (end-points) эффективности терапии, пригодных для неинвазивного мониторинга опухолей разных локализаций.

Ниже представлен обзор актуальных данных о применении цоДНК в роли молекулярного маркера для оценки эффективности разных видов противоопухолевой терапии.

Серийный анализ цоДНК как метод мониторинга ответа опухоли на терапию: общие принципы и примеры. Тот факт, что динамика концентрации цоДНК в крови, в целом, коррелирует с изменением опухолевой массы, не вызывает сомнений, поэтому совершенно закономерной представляется идея использовать этот показатель в роли суррогатного маркера для мониторинга эффективности терапии [14]. Важно добавить, что возможность без ущерба для пациента сколь угодно часто получать «жидкостные» биоптаты дает уникальный доступ к информации о молекулярных механизмах формирования резистентности, начиная с первых дней воздействия лекарства [26]. Необходимость принятия клинически важных решений требует с особой ответственностью отнестись к вопросу интерпретации результатов таких тестов: в каких временных точках и насколько выраженное количественное изменение цоДНК, действительно, служит предиктором ответа, а когда эти вариации носят случайный характер, и их нужно расценивать с осторожностью. Для ответа на эти вопросы выполняют клинические исследования по следующей схеме: у пациентов берут серийные образцы плазмы до начала лечения и в нескольких временных точках спустя, а затем соотносят направление динамики цоДНК с изменением объема опухоли по данным контрольных обследований КТ (по критериям RECIST), а также с показателями выживаемости пациента — безрецидивной (БРВ,

ДИЗАЙН КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ

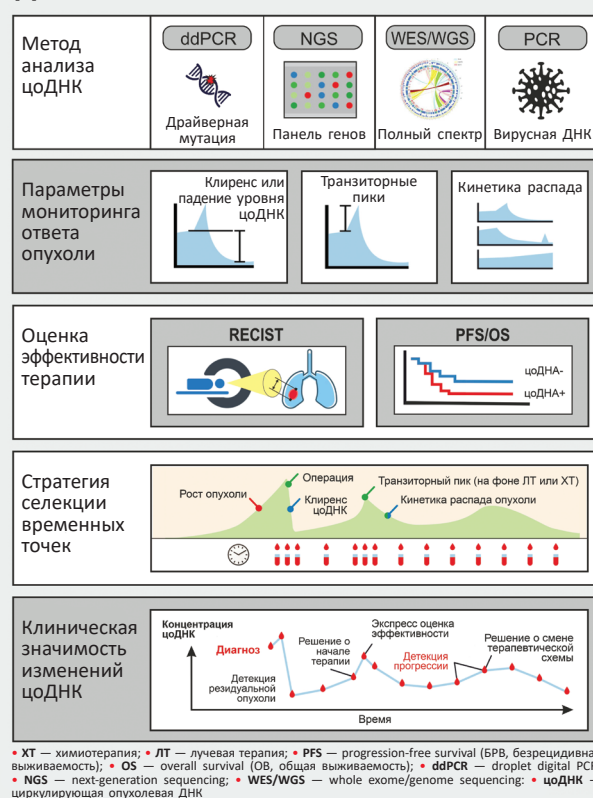


Рис. 1. Принципы выбора дизайна клинических испытаний для оценки возможностей применения цоДНК в онкологической практике. Адаптировано из Sanz-García и соавт., 2022 [45]

progression free survival, PFS) и/или общей (ОВ, overall survival, OS). Стратегия выбора дизайна испытания и временных точек проиллюстрирована на рис. 1.

Оценка эффективности химиотерапии. Множество исследований, выполненных на пациентах с разными локализациями (раком прямой кишки, молочной железы, яичника, простаты, поджелудочной железы), фиксируют снижение концентрации цоДНК в течение первых дней после начала химиотерапии (ХТ). Это обстоятельство не всегда коррелирует с радиологическим ответом, однако, по общему мнению, более значительное снижение предвещает более благоприятный прогноз [2, 27–31]. В некоторых случаях падение уровня цоДНК происходит немедленно после первой дозы ХТ [29, 30], в других ему предшествует один или несколько транзиторных пиков [28, 32]. Предполагается, что присутствие таких точечных выбросов опухолевых нуклеиновых кислот может быть ассоциировано с хорошим рентгенографическим ответом опухоли. Так, в проспективном мониторинге цоДНК 52 пациентов с колоректальным раком (КРР) у четырех наблюдались транзиторные пики на третий день, и у трех из них впоследствии был зафиксирован отличный ответ на стандартную химиотерапию первой линии [32].

Таблица 1. Анализ ранней динамики цоДНК в роли предиктивного фактора ответа опухоли на химиотерапию

Исследование	Число пациентов	Локализация, стадия	Метод детекции цоДНК	Временные точки оценки цоДНК	Заключение
Christenson et al., 2022 [60]	12	Аденокарцинома поджелудочной железы, стадия IV	Таргетное NGS (KRAS, TP53)	Базовый уровень vs. 2 месяца (2 цикла)	Клиренс KRAS+ и TP53+ цоДНК после 2-х циклов ХТ ассоциирован с достоверным увеличением показателей выживаемости БРВ и ОВ
Parikh et al., 2020 [36]	101	Гастроинтестинальная карцинома, стадия IV	ddPCR (мутации, обнаруженные с помощью NGS)	Базовый уровень vs. 4 недели	Процентное снижение уровня цоДНК к концу 4-ой недели ассоциировано с клинической выгодой (частичный регресс + стабилизация)
					Снижение цоДНК на > 30 % прогнозирует более продолжительную безрецидивную выживаемость
Tie et al., 2015 [32]	53	Колоректальный рак, стадия IV	Safe-SeqS	Базовый уровень vs. 2 недели	Кратное снижение уровня цоДНК относительно базового уровня лучше отражает радиологический ответ, чем абсолютный уровень цоДНК
					74 % пациентов, у которых уровень цоДНК снизился в 10 раз и более, демонстрировали выраженный радиологический ответ при первом контрольном измерении
Wei et al., 2019 [41]	17	Аденокарцинома поджелудочной железы, стадия IV	Таргетное NGS (560 генов)	Базовый уровень vs. 2 недели	Относительное снижение цоДНК в интервале до начала 2-го цикла ХТ ассоциировано с лучшим ответом опухоли. По результатам первой радиологической оценки, у всех пациентов с прогрессированием наблюдалось увеличение уровня цоДНК, в то же время у 91 % пациентов со стабилизацией или ответом наблюдалось снижение цоДНК
Parkinson et al., 2016 [27]	32	Серозная карцинома яичника высокой степени злокачественности	ddPCR (мутация TP53)	Базовый уровень vs. 21/28 день	Снижение цоДНК на 60 % и более после 2-х циклов ХТ ассоциировано с большим временем до прогрессирования (ТТР) вне зависимости от объема опухоли
Kurtz et al., 2018 [44]	217	Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома	CAPP-seq	Базовый уровень vs. середина 1-го цикла/ 2-го цикла (28 дней)/ 3-го цикла	Падение уровня цоДНК к середине 1-го цикла ХТ достоверно предсказывало ответ опухоли
					100-кратное снижение цоДНК перед началом 2-го или 3-го цикла ХТ коррелировало с увеличением показателей выживаемости БРВ и ОВ
Osumi et al., 2018 [43]	29	Колоректальный рак, стадия IV	Таргетное NGS (14 генов)	Базовый уровень vs. 2 недели/ 8 недель	Изменение уровней цоДНК через 2 недели может служить предиктором безрецидивной выживаемости (БРВ), в то время как изменение уровней цоДНК через 8 недель предсказывает и безрецидивную (БРВ) и общую выживаемость (ОВ)
Almodovar et al., 2018 [42]	25	Мелкоклеточный РЛ, стадия IV	Таргетное NGS (14 генов)	Базовый уровень vs. конец 1-го цикла/ 2-го цикла	Падение уровня цоДНК к концу 2-го или 3-го цикла ХТ ассоциировано с радиологическим ответом, но не с показателями выживаемости
Perets et al., 2018 [39]	5	Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, стадия IV	ddPCR (KRAS)	Базовый уровень vs. 4 недели	Обнаружена отрицательная корреляция между наклоном динамики цоДНК и временем выживания: резкое падение цоДНК за короткое время коррелирует с более длительной общей выживаемостью (ОВ), тогда как стремительный рост цоДНК предсказывает более короткую общую выживаемость

Интервал времени от начала ХТ до точки самой низкой концентрации цоДНК (надира) заслуживает отдельного рассмотрения; этот показатель сам по себе может служить прогностическим маркером; к тому же такие сведения полезны для оптимизации выбора информативных временных точек оценки цоДНК. Созданию единых стандартов в этом направлении препятствуют значительные межлабораторные вариации в сроках забора крови и методах определения цоДНК. По разным оценкам, длительность периода от первой дозы до надир варьирует от 10 дней до 5 недель в зависимости от локализации опухоли и терапевтической схемы [27, 28, 33, 34].

В качестве наиболее надежного биомаркера ответа и выживаемости у пациентов, получающих химиотерапию, предлагается использовать клиренс цоДНК, т. е. полное исчезновение опухолевых фрагментов из кровотока [26, 35]. Обнаружено, что отсутствие клиренса цоДНК в течение первых недель после начала ХТ указывает на высокую вероятность рецидива при саркоме Юинга, раке легкого, желудка, прямой кишки [33, 36, 37]. Ситуация усложняется тем, что клиренс цоДНК может быть отсроченным или неполным [38].

Табл. 1 иллюстрирует различные подходы к анализу и интерпретации ранней кинетики цоДНК в плане прогнозирования результатов химиотерапевтического лечения. Ограничением многих из этих экспериментов является то, что зачастую они разработаны строго под конкретную драйверную мутацию — наиболее частую для данной локализации: *KRAS* при раке поджелудочной железы или прямой кишки [39, 40], *TP53* при раке яичников [27] и т. п. Для анализа таких альтераций обычно используют высокочувствительные тесты на основе ddPCR, что само по себе замечательно, поскольку данная технология дает максимально точную количественную оценку концентрации мутантной цоДНК, однако значительная доля опухолей, не имеющих этих мутаций, остаются «невидимыми» для мониторинга. Границы применимости метода значительно раздвигаются при переходе к таргетному NGS [41–43], глубокому параллельному секвенированию (CAPP-seq) [44] или панели пересечений опухоль-плазма [36]. Такие подходы позволяют увеличить количество молекулярных маркеров и, следовательно, охватить максимальное число пациентов с разными драйверными событиями.

Одним из основных препятствий для использования кинетики цоДНК в качестве прогностического фактора является отсутствие ясности относительно оптимальной временной точки для фиксации изменений — этот момент сильно

варьирует в зависимости от биологии опухоли или механизма действия препарата. Результаты исследования Н. Osumi и соавт. [43] указывают на важный компромисс: более ранние временные точки могут способствовать принятию оперативных клинических решений, но ценой снижения чувствительности в прогнозировании возможного ответа на лечение или прогрессирования. Клиническое испытание ВЕЕСН — рандомизированное исследование 2 фазы, оценивающее паклитаксел в сочетании с ингибитором АКТ при метастатическом ER+ раке молочной железы (РМЖ), предлагает инновационный подход к выбору наилучшей временной точки для анализа цоДНК [34]. В этом исследовании была создана «обучающая» когорта ($n = 16$), в которой забор плазмы проводился 6 раз в течение первых 4 недель после первой дозы. Было установлено, что 28 день является оптимальной временной точкой для прогнозирования БРВ, что впоследствии было подтверждено в когорте валидации ($n = 50$).

Серийный анализ концентрации цоДНК может помочь в прогнозировании ответа на неоадьювантную химиотерапию (НАХТ). В клиническом исследовании I-SPY-2 оценивалась кинетика цоДНК у 58 пациентов с ранней стадией РМЖ, получавших НАХТ (антрациклины, паклитаксел) ± ингибитор АКТ [35]. В процессе лечения доля «плазма-позитивных» пациенток снизилась с 73 % до 35 % через три недели после начала терапии, до 14 % — в конце приема антрациклинов и до 9 % — по окончании полного курса ХТ. Клиренс цоДНК к концу третьей недели был ассоциирован с большей вероятностью полного патологического ответа (48 % против 17 %) и более длительным периодом БРВ. Напротив, присутствие в крови цоДНК после окончания НАХТ само по себе предсказывало развитие в будущем метастатического рецидива независимо от направления динамики цоДНК. Эти результаты позволяют предположить, что даже в тех случаях, когда цоДНК незначительно снижается на первых этапах лечения, может быть правомочен вопрос о модификации лечения или введения дополнительных препаратов.

В заключение следует отметить, что ранняя кинетика цоДНК, содержащей опухоль-специфические микромутации, действительно, с высокой достоверностью предсказывает исход ХТ, однако для этих целей можно использовать и другие молекулярные маркеры цоДНК. В качестве альтернативы на эту роль недавно были предложены паттерны метилирования цоДНК у пациентов с КРР [45] или фрагменты цоДНК, содержащие вирусные последовательности, например, вируса Эпштейна-Барра при некоторых лимфомах и назофарингеальном раке [46].

Оценка эффективности таргетной терапии. Наиболее значимые исследования динамики цоДНК на фоне таргетной терапии, были проведены у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), получающих ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Кинетика цоДНК на фоне таргетных препаратов имеет много общих черт с теми, что описаны в предыдущем разделе для химиотерапии. В работе Ф.В. Моисеенко с соавт., выполненной на пациентах с EGFR-мутированном НМРЛ, динамика цоДНК оценивалась в самые первые часы после начала терапии. Оказалось, что падение уровня EGFR+ цоДНК спустя 48 часов (но не раньше) с высокой вероятностью предсказывает более продолжительную безрецидивную выживаемость [47]. Интенсивный серийный анализ «циркулирующих» мутаций EGFR в течение первой недели лечения ингибиторами тирозинкиназ продемонстрировал различные паттерны изменения цоДНК у «чувствительных» и «резистентных» пациентов. Так у пациента, ответившего на препарат, наблюдался 11-кратный пик через 26 часов после начала терапии, за которым последовало постепенное снижение цоДНК в течение следующих двух дней. Напротив, у «резистентного» пациента, уровень EGFR+ цоДНК резко повысился на 5-й день, а затем незначительно снизился, но конечный уровень все равно остался выше исходного [48]. Аналогичная кинетика была отмечена у пациентов с BRAF-мутантной меланомой, получавших лечение ингибиторами BRAF и MEK [49]. Снижение цоДНК через 2-4 недели после начала терапии ингибиторами EGFR (эрлотинибом и gefитинибом) коррелировало с увеличением медианы общей выживаемости (ОВ) примерно на 7 мес. [50], а также с благоприятным радиологическим ответом по шкале RECIST [51]. В ряде случаев эти закономерности были справедливы только в отношении конкретных мутаций EGFR (L858R), и в отношении других мутаций EGFR требуется подтверждение [52].

Для удобства интерпретации динамики цоДНК некоторые NGS исследования используют нормализованные индексы, которые отражают отношение абсолютного количества или частоты мутантных «прочтений» (ридов) в момент лечения к исходным показателям, например, MART (mutation allele ratio in therapy) или CDR (circulating DNA ratio). По данным К. Kato и соавт. [53], при EGFR-мутантном НМРЛ в 100 % случаев с прогрессированием индекс MART превышал 0,1, в то время как среди «ответивших» пациентов подобный результат наблюдался только у 22 %. Более того, среди всех пациентов с MART > 0,1, у «прогрессирующих» пациентов была зафиксиро-

вана более высокая концентрация мутантных фрагментов в плазме по данным ПЦР. Таким образом, сочетание этих двух количественных показателей, концентрации цоДНК и MART, может стать более информативным подходом для прогнозирования эффективности таргетной терапии. Аналогичным образом, CDR на 15-й день оценивался у пациенток с ER+ РМЖ, включенных в исследование PALOMA-3 и получавших ингибитор CDK4/6 палбоциклиб в комбинации с антиэстрогеном фулвестрантом [54]. Динамику цоДНК оценивали с помощью подсчета индекса CDR «циркулирующих» мутаций PI3KCA на 15-й день терапии. Обнаружено, что снижение CDR PI3KCA в этой точке достоверно коррелировало с увеличением периода БРВ.

Как и в случае ХТ, многие из перечисленных исследований используют для «отслеживания» цоДНК узконаправленные подходы, которые базируются на априорных знаниях о наборе драйверных мутаций «материнской» опухоли. В задачи таких проектов не входит выявление вновь приобретенных мутаций резистентности, что является, в действительности, важнейшей задачей, обладающей большой клинической значимостью. Если молекулярный механизм сопротивления опухоли в общих чертах известен, то целесообразным представляется включить в панели для серийного тестирования и подтвержденные мутации резистентности, такие как T790M в EGFR-мутированных НМРЛ [55, 56]. В тех случаях, когда молекулярный механизм резистентности мало изучен, рекомендуется использовать скрининговые методы на базе NGS [57].

Заключение

Результаты многочисленных клинических испытаний показывают, что анализ цоДНК крови может со временем заменить или дополнить стандартные методы визуализации состояния опухолевых очагов на фоне противоопухолевой терапии, а также обеспечить мониторинг молекулярной эволюции опухолей без повторных травмирующих биопсий. Многократно подтверждены преимущества и информативность жидкостных биопсий в качестве суррогатных конечных точек для оценки ответа на таргетную и химиотерапию, высокая прогностическая значимость жидкостной биопсии в случае большинства наиболее частых и социально значимых локализаций рака легкого, молочной железы, яичника, прямой кишки, поджелудочной железы, простаты и др. Например, математическое моделирование мониторинга цоДНК при раке легкого показало, что использование

жидкостной биопсии для ранней диагностики рецидива может выявить прогрессирование на 140 дней раньше, чем радиологические методы визуализации [14]. Помимо очевидных последствий такого сверхточного выявления прогрессирования, это может помочь реализовать идеи прерывистого назначения таргетных препаратов, учитывающие эволюцию опухоли и резко снижающие вероятность формирования значимого количества резистентных клеток. Пока эти подходы, кажущиеся сугубо экспериментальными, оказались эффективны лишь в опытах на лабораторных животных, но сверхраннее выявление роста резистентного клона может помочь сделать подобные стратегии по управлению эволюции рака клинической реальностью [58, 59]. Несмотря на необходимость дальнейшей валидации и стандартизации с привлечением больших выборок пациенток с разными онкологическими заболеваниями, серийный мониторинг цоДНК уже сегодня может облегчить разработку адаптивных клинических испытаний для наиболее распространенных видов рака. Такая практика призвана помочь врачам принимать более персонализированные решения для ранней оптимизации терапии, ограничения стоимости и токсичности лекарственных схем и более быстрого перехода к потенциально эффективным методам лечения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование было поддержано грантом Российского научного фонда № 18-75-10070.

Funding

The research was supported by a grant from the Russian Science Foundation, grant number 18-75-10070.

ЛИТЕРАТУРА

- Thierry AR, El Messaoudi S, Gahan PB, et al. Origins, structures, and functions of circulating DNA in oncology. *Cancer Metastasis Rev.* 2016;35(3):347-376. <https://doi.org/10.1007/s10555-016-9629-x>.
- Caputo V, Ciardiello F, Corte CMD, et al. Diagnostic value of liquid biopsy in the era of precision medicine: 10 years of clinical evidence in cancer. *Explor Target Antitumor Ther.* 2023;4:102-138. <https://doi.org/10.37349/etat.2023.00125>.
- García-Silva S, Gallardo M, Peinado H. DNA-Loaded extracellular vesicles in liquid biopsy: Tiny players with big potential? *Front Cell Dev Biol.* 2021;8:622579. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.622579>.
- Lanman RB, Mortimer SA, Zill OA, et al. Analytical and clinical validation of a digital sequencing panel for quantitative, highly accurate evaluation of cell-free circulating tumor DNA. *PLoS One.* 2015;10(10):e0140712. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140712>.
- Elazezy M, Joosse SA. Techniques of using circulating tumor DNA as a liquid biopsy component in cancer management. *Comput Struct Biotechnol J.* 2018;16:370-378. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2018.10.002>.
- van der Pol Y, Mouliere F. Toward the early detection of cancer by decoding the epigenetic and environmental fingerprints of cell-free DNA. *Cancer Cell.* 2019;36:350-368. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.09.003>.
- Cervena K, Vodicka P, Vymetalkova V. Diagnostic and prognostic impact of cell-free DNA in human cancers: Systematic review. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2019;781:100-129. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2019.05.002>.
- Kuligina ES, Meerovich R, Zagorodnev KA, et al. Content of circulating tumor DNA depends on the tumor type and the dynamics of tumor size, but is not influenced significantly by physical exercise, time of the day or recent meal. *Cancer Genet.* 2021;256-257:165-178. <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2021.05.014>.
- Stejskal P, Goodarzi H, Srovnal J, et al. Circulating tumor nucleic acids: biology, release mechanisms, and clinical relevance. *Mol Cancer.* 2023;22(1):15. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01710-w>.
- Betgowda C, Sausen M, Leary RJ, et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med.* 2014;6(224):224ra24. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3007094>.
- Choi JJ, Reich CF 3rd, Pisetsky DS. The role of macrophages in the in vitro generation of extracellular DNA from apoptotic and necrotic cells. *Immunology.* 2005;115(1):55-62. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2005.02130.x>.
- Nguyen VC, Nguyen TH, Phan TH, et al. Fragment length profiles of cancer mutations enhance detection of circulating tumor DNA in patients with early-stage hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer.* 2023;23(1):233. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10681-0>.
- Qi T, Pan M, Shi H, et al. Cell-Free DNA fragmentomics: The novel promising biomarker. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1503. <https://doi.org/10.3390/ijms24021503>.
- Avanzini S, Kurtz DM, Chabon JJ, et al. A mathematical model of ctDNA shedding predicts tumor detection size. *Sci Adv.* 2020;6:eabc4308. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc4308>.
- Kustanovich A, Schwartz R, Peretz T, et al. Life and death of circulating cell-free DNA. *Cancer Biol Ther.* 2019;20:1057-1067. <https://doi.org/10.1080/15384047.2019.1598759>.
- Khier S, Lohan L. Kinetics of circulating cell-free DNA for biomedical applications: critical appraisal of the literature. *Future Sci OA.* 2018;4(4):FSO295. <https://doi.org/10.4155/fsoa-2017-0140>.
- Calapre L, Giardina T, Beasley AB, et al. Identification of TP53 mutations in circulating tumour DNA in high grade serous ovarian carcinoma using next generation sequencing technologies. *Sci Rep.* 2023;13:278. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-27445-2>.
- Bonner ER, Harrington R, Eze A, et al. Circulating tumor DNA sequencing provides comprehensive mutation profiling for pediatric central nervous system tumors. *NPJ Precis Oncol.* 2022;6:63. <https://doi.org/10.1038/s41698-022-00306-3>.
- Shah AT, Azad TD, Breese MR, et al. A comprehensive circulating tumor DNA assay for detection of translocation and copy-number changes in pediatric sarcomas. *Mol Cancer Ther.* 2021;20:2016-2025. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-20-0987>.

20. Hai L, Li L, Liu Z, et al. Whole-genome circulating tumor DNA methylation landscape reveals sensitive biomarkers of breast cancer. *MedComm* (2020). 2022;3(3):e134. <https://doi.org/10.1002/mco2.134>.
21. Foda ZH, Annapragada AV, Boyapati K, et al. detecting liver cancer using cell-free DNA fragmentomes. *Cancer Discov*. 2023;13:616-631. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-22-0659>.
22. Shtumpf M, Piroeva KV, Agrawal SP, et al. NucPosDB: a database of nucleosome positioning in vivo and nucleosomics of cell-free DNA. *Chromosoma*. 2022;131(1-2):19-28. <https://doi.org/10.1007/s00412-021-00766-9>.
23. Li L, Yeh H, Chen J. Circulating virus–host chimera DNAs in the clinical monitoring of virus-related cancers. *Cancers*. 2022;14(10). <https://doi.org/10.3390/cancers14102531>.
24. Huang F, Yang Y, Chen X, et al. Chemotherapy-associated clonal hematopoiesis mutations should be taken seriously in plasma cell-free DNA KRAS/NRAS/BRAF genotyping for metastatic colorectal cancer. *Clin Biochem*. 2021;92:46-53. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2021.03.005>.
25. Chan HT, Chin YM, Nakamura Y, et al. Clonal hematopoiesis in liquid biopsy: From biological noise to valuable clinical implications. *Cancers (Basel)*. 2020;12:2277. <https://doi.org/10.3390/cancers12082277>.
26. Sanz-Garcia E, Zhao E, Bratman SV, et al. Monitoring and adapting cancer treatment using circulating tumor DNA kinetics: Current research, opportunities, and challenges. *Sci Adv*. 2022;8:eabi8618. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abi8618>.
27. Parkinson CA, Gale D, Piskorz AM, et al. Exploratory analysis of TP53 mutations in circulating tumour DNA as biomarkers of treatment response for patients with relapsed high-grade serous ovarian carcinoma: A retrospective study. *PLoS Med*. 2016;13(12):e1002198. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002198>.
28. Kruger S, Heinemann V, Ross C, et al. Repeated mutKRAS ctDNA measurements represent a novel and promising tool for early response prediction and therapy monitoring in advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol*. 2018;29:2348-2355. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy417>.
29. Patsch K, Matasci N, Soundararajan A, et al. Monitoring dynamic cytotoxic chemotherapy response in castration-resistant prostate cancer using plasma cell-free DNA (cfDNA). *BMC Res Notes*. 2019;12:275. <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4312-2>.
30. Moser T, Waldispuehl-Geigl J, Belic J, et al. On-treatment measurements of circulating tumor DNA during FOLFOX therapy in patients with colorectal cancer. *NPJ Precis Oncol*. 2020;4:30. <https://doi.org/10.1038/s41698-020-00134-3>.
31. Callesen LB, Hamfjord J, Boysen AK, et al. Circulating tumour DNA and its clinical utility in predicting treatment response or survival in patients with metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2022;127:500-513. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-01816-4>.
32. Tie J, Kinde I, Wang Y, et al. Circulating tumor DNA as an early marker of therapeutic response in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1715-22. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv177>.
33. Krumbholz M, Hellberg J, Steif B, et al. Genomic EWSR1 fusion sequence as highly sensitive and dynamic plasma tumor marker in ewing sarcoma. *Clin Cancer Res*. 2016;22:4356-4365. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-3028>.
34. Hrebien S, Citi V, Garcia-Murillas I, et al. Early ctDNA dynamics as a surrogate for progression-free survival in advanced breast cancer in the BEECH trial. *Ann Oncol*. 2019;30:945-952. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz085>.
35. Magbanua MJM, Swigart LB, Wu HT, et al. Circulating tumor DNA in neoadjuvant-treated breast cancer reflects response and survival. *Ann Oncol*. 2021;32:229-239. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.007>.
36. Parikh AR, Mojtahed A, Schneider JL, et al. Serial ctDNA monitoring to predict response to systemic therapy in metastatic gastrointestinal cancers. *Clin Cancer Res*. 2020;26:1877–1885. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3467>.
37. Alvarez J, Cercek A, Mohan N, et al. Circulating tumor DNA (ctDNA) for response assessment in patients with anal cancer treated with definitive chemoradiation. *J Clin Oncol*. 2023;41(4 suppl):1–1. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.1.
38. Moati E, Blons H, Taly V, et al. Plasma clearance of RAS mutation under therapeutic pressure is a rare event in metastatic colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2020;147(4):1185-1189. <https://doi.org/10.1002/ijc.32657>.
39. Perets R, Greenberg O, Shentzer T, et al. Mutant KRAS circulating tumor DNA is an accurate tool for pancreatic cancer monitoring. *Oncologist*. 2018;23:566–572. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0467>.
40. Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, et al. Rechallenge for patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer with acquired resistance to first-line Cetuximab and Irinotecan: A phase 2 single-arm clinical trial. *JAMA Oncol*. 2019;5:343-350. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5080>.
41. Wei T, Zhang Q, Li X, et al. Monitoring tumor burden in response to FOLFIRINOX chemotherapy via profiling circulating cell-free DNA in pancreatic cancer. *Mol. Cancer Ther*. 2019;18:196-203. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-17-1298>.
42. Almodovar K, Iams WT, Meador CB, et al. Longitudinal cell-free DNA analysis in patients with small cell lung cancer reveals dynamic insights into treatment efficacy and disease relapse. *J Thorac Oncol*. 2018;13:112-123. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.09.1951>.
43. Osumi H, Shinozaki E, Yamaguchi K, et al. Early change in circulating tumor DNA as a potential predictor of response to chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Sci Rep*. 2019;9:17358. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53711-3>.
44. Kurtz DM, Scherer F, Jin MC, et al. Circulating tumor DNA measurements as early outcome predictors in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2018;36:2845-2853. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.5246>.
45. Raunkilde L, Hansen TF, Andersen RF, et al. NPY gene methylation in circulating tumor DNA as an early biomarker for treatment effect in metastatic colorectal cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;14:4459. <https://doi.org/10.3390/cancers14184459>.
46. Lupo J, Truffot A, Andreani J, et al. Virological markers in Epstein-Barr virus-associated diseases. *Viruses*. 2023;15(3):656. <https://doi.org/10.3390/v15030656>.
47. Moiseyenko FV, Kuligina ES, Zhabina AS, et al. Changes in the concentration of EGFR-mutated plasma DNA in the first hours of targeted therapy allow the prediction of tumor response in patients with EGFR-driven lung cancer. *Int J Clin Oncol*. 2022;27:850-862. <https://doi.org/10.1007/s10147-022-02128-6>.
48. Riediger AL, Dietz S, Schirmer U, et al. Mutation analysis of circulating plasma DNA to determine response to EGFR

- tyrosine kinase inhibitor therapy of lung adenocarcinoma patients. *Sci Rep.* 2016;6:33505. <https://doi.org/10.1038/srep33505>.
49. Schreuer M, Meersseman G, van Den Herrewegen S, et al. Applications for quantitative measurement of BRAF V600 mutant cell-free tumor DNA in the plasma of patients with metastatic melanoma. *Melanoma Res.* 2016;26(2):157-63. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000224>.
 50. He J, Tan W, Tang X, et al. Variations in EGFR ctDNA correlates to the clinical efficacy of Afatinib in non-small cell lung cancer with acquired resistance. *Pathol Oncol Res.* 2017;23:307-315. <https://doi.org/10.1007/s12253-016-0097-y>.
 51. Taus A, Camacho L, Rocha P, et al. Dynamics of EGFR mutation load in plasma for prediction of treatment response and disease progression in patients with EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *Clin Lung Cancer.* 2018;19:387-394.e2. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2018.03.015>.
 52. Zhou Q, Yang JJ, Chen ZH, et al. Serial cfDNA assessment of response and resistance to EGFR-TKI for patients with EGFR-L858R mutant lung cancer from a prospective clinical trial. *J Hematol Oncol.* 2016;9(1):86. <https://doi.org/10.1186/s13045-016-0316-8>.
 53. Kato K, Uchida J, Kukita Y, et al. Numerical indices based on circulating tumor DNA for the evaluation of therapeutic response and disease progression in lung cancer patients. *Sci Rep.* 2016;6:29093. <https://doi.org/10.1038/srep29093>.
 54. O'Leary B, Hrebien S, Morden JP, et al. Early circulating tumor DNA dynamics and clonal selection with palbociclib and fulvestrant for breast cancer. *Nat Commun.* 2018;9:896. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03215-x>.
 55. Passiglia F, Rizzo S, Di Maio M, et al. The diagnostic accuracy of circulating tumor DNA for the detection of EGFR-T790M mutation in NSCLC: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2018;8:13379. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30780-4>.
 56. Dal Maso A, Del Bianco P, Cortiula F, et al. EGFR T790M testing through repeated liquid biopsy over time: a real-world multicentric retrospective experience. *J Thorac Dis.* 2022;14(9):3364-3375. <https://doi.org/10.21037/jtd-22-745>.
 57. Heitzer E, van den Broek D, Denis MG, et al. Recommendations for a practical implementation of circulating tumor DNA mutation testing in metastatic non-small-cell lung cancer. *ESMO Open.* 2022;7(2):100399. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100399>.
 58. Jin H, Wang L, Bernards R. Rational combinations of targeted cancer therapies: background, advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2023;22(3):213-234. <https://doi.org/10.1038/s41573-022-00615-z>.
 59. Yaeger R, Mezzadra R, Sinopoli J, et al. Molecular characterization of acquired resistance to KRASG12C-EGFR inhibition in colorectal cancer. *Cancer Discov.* 2023;13:41-55. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-22-0405>.
 60. Christenson ES, Lim SJ, Durham J, et al. Cell-free DNA predicts prolonged response to multiagent chemotherapy in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Res Commun.* 2022;2:1418-1425. <https://doi.org/10.1158/2767-9764.CRC-22-0343>.

Поступила в редакцию 20.04.2023
 Прошла рецензирование 22.05.2023
 Принята в печать 15.06.2023

Сведения об авторах

Кулигина Екатерина Шотовна / Kuligina Ekaterina Shotovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2396-6540>, эл. почта: kate.kuligina@gmail.com.

Янус Григорий Аркадьевич / Yanus Grigoriy Arkadevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9844-4536>.

Мартыанов Александр Сергеевич / Martianov Aleksandr Sergeevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7690-8328>.

Горгуль Юлий Андреевич / Gorgul Yuliy Andreevich

Степанова Екатерина Олеговна / Stepanova Ekaterina Olegovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4013-181X>.

Моисеенко Федор Владимирович / Moiseenko Fedor Vladimirovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2544-9042>.

Имянитов Евгений Наумович / Imyanitov Evgeny Naumovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>.



*В.В. Омеляновский^{1,2,3,4}, А.В. Никитина¹, О.Р. Рыжова¹,
П.А. Мухортова¹, Ю.В. Струнина⁵*

Обзор зарубежных подходов к оценке и финансированию агностических лекарственных препаратов для лечения злокачественных новообразований

¹ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

³НИФИ Минфина России, Москва

⁴ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Москва

⁵НКО «Ассоциация специалистов по оценке технологий в здравоохранении», Москва

V.V. Omelyanovskiy^{1,2,3,4}, A.V. Nikitina¹, O.R. Ryzhova¹, P.A. Mukhortova¹, Yu.V. Strunina⁵

Review of International Approaches to Assessing and Financing Tumor-agnostic Drugs

¹Center for Expertise and Quality Control of Medical Care, Moscow, the Russian Federation

²Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, the Russian Federation

³Research Financial Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

⁴N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, the Russian Federation

⁵Health Technology Assessment Association, Moscow, the Russian Federation

В связи с растущей заболеваемостью и распространенностью злокачественных новообразований (ЗНО) на территории РФ появление новых медицинских технологий является важной составляющей борьбы с данными заболеваниями. Одной из новых разработок для лечения таких заболеваний являются агностические препараты, уникальность которых связана с механизмом действия, направленным на лечение ЗНО независимо от локализации опухоли при наличии определенного биомаркера. В настоящее время существует 3 агностических лекарственных препарата (ЛП) — энтректиниб, ларотректиниб, достарлимаб. Подавляющая часть клинических исследований агностических ЛП является когортными несравнительными, что обуславливает ряд проблем при рассмотрении данных ЛП к регистрации и возмещению как в РФ, так и в зарубежных странах. Несмотря на данное ограничение, рассматриваемые ЛП зарегистрированы или чаще условно зарегистрированы в зарубежных странах (США, Канада, страны Европейского Союза, Австралия, Япония). Агностические ЛП включены в зарубежные клинические рекомендации (КР) и финансируются за счет бюджетных средств в ряде зарубежных стран, несмотря на ограниченные данные по клинической эффективности. Данная тенденция обусловлена необходимостью удовлетворить медицинские потребности в терапии заболеваний, являющихся жизнеугрожающими или приводящими к фатальным последствиям для пациента.

Ключевые слова: агностические лекарственные препараты; злокачественные новообразования; зарубежный опыт; клинические рекомендации; регистрация лекарственных препаратов; оценка технологий здравоохранения

Для цитирования: Омеляновский В.В., Никитина А.В., Рыжова О.Р., Мухортова П.А., Струнина Ю.В. Обзор зарубежных подходов к оценке и финансированию агностических лекарственных препаратов для лечения злокачественных новообразований. Вопросы онкологии. 2023;69(5):805-814. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-805-814

Due to the increasing incidence and prevalence of malignant neoplasms (MN) in Russia, the development of new treatment options is the main component of successful therapy.

One of the newest treatments in this field are the tumor-agnostic therapies, distinguished by their action aimed at targeting MN regardless of localization, if there are specific biomarkers present. Presently, there are tumor-agnostic drugs: entrectinib, larotrectinib and dostarlimab. The majority of clinical trials of these drugs are single-arm trials, which pose several challenges when considering their authorization and funding both in Russia and abroad. Despite this limitation, the discussed drugs are registered or conditionally approved more frequently abroad (USA, Canada, European Union countries, Australia, Japan). Tumor-agnostic drugs are included in foreign clinical guidelines and are funded through public budgets in several countries, despite limited data on clinical effectiveness. This trend is driven by the need to meet the medical requirements for the treatment of life-threatening diseases or those leading to fatal consequences for patients.

Keywords: tumor-agnostic drugs; malignant neoplasms; foreign experience; clinical guidelines; drug registration; healthcare technology assessment

For citation: Omelyanovskiy VV, Nikitina AV, Ryzhova OR, Mukhortova PA, Strunina YuV. Review of international approaches to assessing and financing tumor-agnostic drugs. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(5):805-814 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-805-814

Введение

В соответствии с эпидемиологическим сборником по злокачественным новообразованиям в России под ред. А.Д. Каприна и соавт., 2021, злокачественные новообразования (ЗНО) являются одной из самых значимых проблем, затрагивающих не только систему здравоохранения, но и общество в целом. Отмечается неуклонный рост числа ЗНО в России и в мире. За последние годы достигнуты значительные успехи в профилактике, диагностике и лечении онкологических заболеваний, но многие вопросы все еще изучены недостаточно [1].

В 2021 г. в Российской Федерации (РФ) впервые выявлено 580 415 случаев ЗНО (в т. ч. 265 039 и 315 376 у пациентов мужского и женского пола соответственно). Рост данного показателя по сравнению с 2020 г. составил 4,4 % [1].

В связи с растущей заболеваемостью и распространенностью ЗНО на территории РФ появление новых медицинских технологий является важной составляющей для борьбы с данными заболеваниями. Одной из новых разработок для лечения таких заболеваний являются агностические препараты, уникальность которых связана с механизмом действия, направленным на лечение ЗНО независимо от локализации опухоли при наличии определенного биомаркера. В настоящее время известно о трех агностических лекарственных препаратах (ЛП) (ларотректиниб, энтректиниб и достарлимаб).

Анализ клинических рекомендаций в отношении назначения агностических ЛП

Агностические ЛП показаны пациентам с солидными опухолями, характеризующимися наличием определенных биомаркеров — слиянием генов NTRK (ларотректиниб и энтректиниб) и дефицитом репарации ошибок репликации (англ. deficient mismatch repair system, dMMR) (достарлимаб) [2–4]. Ввиду этого неотъемлемым условием назначения данных ЛП является проведение молекулярно-генетических исследований (МГИ). На сегодняшний день существуют различные методы определения вышеуказанных биомаркеров в клинической практике. Они обладают различной аналитической и клинической чувствительностью и специфичностью. Однако стоит отметить, что при выборе метода следует принимать во внимание не только аналитические и клинические характеристики диагностического теста, но и его экономическую эффективность.

С целью изучения практики применения агностических ЛП и диагностических методов для их назначения был проведен анализ российских клинических рекомендаций (КР) Министерства здравоохранения Российской Федерации (РФ) и зарубежных КР Европейского общества медицинской онкологии (англ. European Society for Medical Oncology, ESMO), Американского общества клинической онкологии (англ. American Society of Clinical Oncology, ASCO) и Национальной сети многопрофильных онкологических учреждений США (англ. National Comprehensive Cancer Network, NCCN). Стоит отметить, что в российских КР, размещенных в рубрикаторе КР Министерства здравоохранения Российской Федерации, рекомендации по назначению ЛП ларотректиниб, энтректиниб, достарлимаб на дату проведения поиска отсутствовали, поэтому они были исключены из анализа. В результате анализа зарубежных КР было выявлено, что агностические ЛП широко рекомендуются зарубежными ассоциациями для лечения ЗНО, характеризующихся наличием соответствующих биомаркеров. Рекомендации по назначению агностических ЛП присутствовали в 30 КР: в 18 КР был указан конкретный метод проведения исследования (табл. 1), а в 12 КР присутствовали только общие рекомендации по проведению исследования для назначения агностических ЛП, однако метод проведения исследования указан не был.

Согласно зарубежным КР для определения целесообразности назначения ЛП достарлимаб рекомендуется определение dMMR методом иммуногистохимии (ИГХ) и/или микросателлитной нестабильности (англ. microsatellite instability, MSI) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) или с использованием методов секвенирования нового поколения (англ. next generation sequencing, NGS). Для определения слияния генов NTRK для назначения ЛП энтректиниб и ларотректиниб можно использовать различные методы: ИГХ, ПЦР, флуоресцентная гибридизация *in situ* (англ. fluorescence in situ hybridization, FISH) и NGS, однако при выборе метода МГИ рекомендуется учитывать имеющиеся ресурсы и клиническую ситуацию, в т. ч. распространенность мутации при конкретном ЗНО.

Анализ дизайнов клинических исследований агностических ЛП

Для оценки клинической эффективности агностических ЛП был проведен систематический поиск научных публикаций по оценке клинической эффективности агностических ЛП (достарлимаб, ларотректиниб, энтректиниб) в

Таблица 1. Перечень КР, в которых указан метод проведения МГИ при назначении агностических ЛП

Наименование КР, ассоциация	Биомаркер	Метод МГИ	Агностический ЛП
Саркомы мягких тканей и висцеральные саркомы, ESMO [5]	NTRK	ИГХ/ подтверждение МГИ	Ларотректиниб, энтректиниб
Гастроинтестинальные стромальные опухоли, ESMO [6]	NTRK	Секвенирование по Сэнгеру/ NGS	Ларотректиниб, энтректиниб
Рак щитовидной железы, ESMO [7]	NTRK	Секвенирование по Сэнгеру/ NGS	Ларотректиниб, энтректиниб
Метастатический НМРЛ, ESMO [8]	NTRK	ИГХ/ подтверждение FISH или NGS	Ларотректиниб, энтректиниб
Опухоли ЦНС у детей, NCCN [9]	NTRK	NGS	Ларотректиниб, энтректиниб
Гастроинтестинальные стромальные опухоли, NCCN [10]	NTRK	NGS	Ларотректиниб, энтректиниб
Меланома кожи, NCCN [11]	NTRK	NGS (панель)	Ларотректиниб, энтректиниб
Опухоли невыявленной первичной локализации, NCCN [12]	dMMR	ИГХ	Достарлимаб
	MSI-H	ПЦР	
Рак молочной железы, NCCN [13]	NTRK	FISH/ ПЦР/ NGS	Ларотректиниб, энтректиниб
	MSI-H, dMMR	ИГХ/ ПЦР	Достарлимаб
Рак пищевода и пищеводно-желудочного перехода, NCCN [14]	NTRK	ИГХ/ ПЦР/ NGS (CGP)	Ларотректиниб, энтректиниб
	dMMR	ИГХ	Достарлимаб
	MSI-H	ПЦР / NGS (CGP)	
Рак головы и шеи, NCCN [15]	NTRK	NGS (CGP)/ другие доступные методы тестирования	Ларотректиниб, энтректиниб
Аденокарцинома тонкого кишечника, NCCN [16]	NTRK	Н/Д	Ларотректиниб, энтректиниб
	dMMR	Н/Д	Достарлимаб
	MSI-H	ПЦР / NGS	
Опухоли матки, NCCN [17]	dMMR	ИГХ	Достарлимаб
	MSI-H	Н/Д	
	NTRK	Н/Д	Ларотректиниб, энтректиниб
Рак желудка, NCCN [18]	dMMR	ИГХ	Достарлимаб
	MSI-H	ПЦР / NGS (CGP)	
	NTRK	ИГХ/ ПЦР/ NGS (CGP)	Ларотректиниб, энтректиниб
Гистиоцитарные опухоли, NCCN [19]	NTRK	NGS (панель)	Ларотректиниб, энтректиниб
НМРЛ, NCCN [20]	NTRK	ИГХ/ ПЦР/ FISH/ NGS	Ларотректиниб, энтректиниб
Рак прямой кишки, NCCN [21]	dMMR	ИГХ	Достарлимаб
	MSI-H	ПЦР / NGS	
	NTRK	ИГХ/ ПЦР/ FISH/ PHK-NGS	Ларотректиниб, энтректиниб
Рак толстой кишки, NCCN [22]	dMMR	ИГХ	Достарлимаб
	MSI-H	ПЦР / NGS	
	NTRK	ИГХ/ ПЦР/ FISH/ PHK-NGS	

Примечание: КР — клинические рекомендации, МГИ — молекулярно-генетические исследования, ЛП — лекарственный препарат, ИГХ — иммуногистохимия, НМРЛ — немелкоклеточный рак легкого, ЦНС — центральная нервная система, ПЦР — полимеразная цепная реакция, Н/Д — нет данных, PHK — рибонуклеиновая кислота, ESMO — Европейское общество медицинской онкологии (англ. European Society for Medical Oncology), NCCN — Национальная сеть многопрофильных онкологических учреждений США (англ. National Comprehensive Cancer Network), NTRK — нейротрофная рецепторная тирозинкина (англ. neurotrophic receptor tyrosine kinase), NGS — секвенирование нового поколения (англ. next generation sequencing), FISH — флуоресцентная гибридизация in situ (англ. fluorescence in situ hybridization), dMMR — дефицит системы репарации неспаренных оснований (англ. deficient mismatch repair system), MSI-H — высокая микросателлитная нестабильность (англ. high microsatellite instability), CGP — комплексное геномное профилирование (англ. comprehensive genomic profiling)

библиографических базах данных Embase и Medline. В ходе проведенного систематического поиска было проанализировано 22 исследования агностических ЛП. Данные о сравнительной эффективности ЛП приводятся в пяти исследованиях (два из которых являются наивными сравнениями), что существенно ограничивает использование этих данных в процессе принятия решений.

По результатам скорректированного непрямого сравнения J. Garcia-Foncillas и соавт., 2022

[23], применение ларотректиниба у пациентов с опухолями, положительными по слиянию генов NTRK, статистически значимо эффективнее энтректиниба по следующим исходам: общая выживаемость, длительность ответа и частота полного ответа. По результатам наивного сравнения с историческим контролем M. Pollack и соавт., 2021 [24], частота достижения объективного ответа при лечении ларотректинибом пациентов с ЗНО различной локализации, положительных по слиянию генов NTRK, была выше, чем частота

достижения объективного ответа при других вариантах лечения (химиотерапия, иммунотерапия, терапия ингибиторами сосудистого эндотелиального фактора роста, радиотерапия, хирургия, терапия ингибиторами мишеней рапамицина млекопитающих) при лечении всех проанализированных типов опухолей, помимо глиом.

По результатам скорректированного непрямого сравнения P. Chu и соавт., 2020 [25], применение энтректиниба при ROS1-положительном немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) было статистически значимо более эффективным по критериям общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования по сравнению с комбинацией пеметрекседа и платиносодержащих ЛП и по сравнению с химиотерапией, при этом результаты аналогичных сравнений с кризотинибом статистической значимости не достигли. По результатам скорректированного непрямого сравнения R. Doebele и соавт., 2021 [26], энтректиниб статистически значимо эффективнее кризотиниба по критерию выживаемости без прогрессирования при ROS1-положительном

НМРЛ. По результатам наивного сравнения M. Krebs и соавт., 2021 [27], терапии энтректинибом и предыдущей линией терапии у одних и тех же пациентов, частота объективного ответа на терапии энтректинибом составила 60,5 % у пациентов с документированным прогрессированием на предшествующей терапии, 46,2 % — у пациентов без документированного прогрессирования на предшествующей терапии и 80 % — у пациентов без предшествующей терапии. В то же время частота объективного ответа при последней предшествующей линии терапии составила 15,8 % у пациентов с документированным прогрессированием на предшествующей терапии и 7,7 % у пациентов без документированного прогрессирования на предшествующей терапии. Кроме того, медиана времени до прекращения лечения при терапии энтректинибом составила 9,9 мес., при последней предшествующей линии — 2,9 мес.

Дизайны несравнительных исследований и соответствующие локализации опухоли представлены в табл. 2.

Таблица 2. Краткие результаты анализа клинической эффективности достарлимаба, ларотректиниба и энтректиниба по результатам несравнительных исследований по критерию частота объективного ответа

Исследования	Локализация / тип опухоли
Достарлимаб	
Проспективное когортное исследование Oaknin A. et al., 2022 [28]	Рак эндометрия
Проспективное когортное исследование Patnaik A. et al., 2022 [29]	Солидные опухоли
Ларотректиниб	
Объединенный анализ Drilon A. et al., 2022 [30]	Рак легких, положительный по слиянию генов NTRK
Первая фаза проспективного когортного исследования Hong D. S. et al., 2019 [31]	Солидные опухоли
Проспективное когортное исследование Laetsch T. et al., 2018 [32]	Солидные опухоли
Проспективное когортное исследование Drilon A. et al., 2018 [33]	Солидные опухоли, положительные по слиянию генов NTRK
Объединенный анализ Le X. et al., 2022 [34]	Рак слюнных желез, положительный по слиянию генов NTRK
Объединенный анализ Waguespack S. et al., 2022 [35]	Карцинома щитовидной железы, положительная по слиянию генов NTRK
Объединенный анализ Doz F. et al., 2022 [36]	Опухоли ЦНС, положительные по слиянию генов NTRK
Объединенный анализ Hong D. et al., 2020 [37]	Солидные опухоли, положительные по слиянию генов NTRK
Объединенный анализ McDermott R. et al., 2020 [38]	Солидные опухоли, положительные по слиянию генов NTRK
Энтректиниб	
Проспективное когортное исследование I-II фазы Desai A. et al., 2022 [39]	Солидные опухоли
Объединенный анализ Doebele R. et al., 2020 [40]	Солидные опухоли, положительные по слиянию NTRK
Объединенный анализ Dziadziuszko R. et al., 2021 [41]	Немелкоклеточный рак легкого, положительный по слиянию гена ROS1
Объединенный анализ Drilon A. et al., 2019 [42]	Немелкоклеточный рак легкого, положительный по слиянию гена ROS1
Объединенный анализ Drilon A. et al., 2017 [43]	Солидные опухоли
Объединенный анализ Demetri G. et al., 2022 [44]	Солидные опухоли, положительные по слиянию NTRK

Примечание: NTRK — нейротрофная рецепторная тирозинкиназа (англ. neurotrophic receptor tyrosine kinase)

Таким образом, дизайны несравнительных исследований агностических ЛП на данный момент представлены объединенными анализами и проспективными когортными исследованиями, а также описанием случаев (не включены в обзор). Объединенный анализ при этом представляет собой тип мета-анализа, при котором исследователи имеют доступ к индивидуальным данным пациентов и анализируют их [45].

В рамках изучения эффективности агностических ЛП также применим термин корзинных исследований. Корзинное исследование предназначено для оценки одного исследуемого ЛП (или комбинации ЛП) в различных популяциях заболеваний, определяемых наличием определённого биомаркера, молекулярного изменения, стадией заболевания, гистологическим подтипом, количеством предшествующих линий терапии, генетическими или демографическими характеристиками. Так при оценке эффективности агностических ЛП корзинными будут исследования, объединяющие пациентов с различными по локализации ЗНО, обладающих определенными генетическими нарушениями, например, исследования A. Desai и соавт., 2022 [39], A. Drilon и соавт., 2017 [23]. При этом согласно классификации по уровню доказательности данные исследования также являются несравнительными проспективными когортными исследованиями.

Анализ статуса регистрации, международного опыта оценки технологий здравоохранения и международных подходов к финансированию лекарственных препаратов для лечения ЗНО, показанных к применению независимо от локализации опухоли, в Российской Федерации и зарубежных странах

В рамках настоящего исследования был проанализирован статус регистрации агностических

ЛП на территории России, а также в Европе, США, Австралии, Канаде и Японии. Результаты анализа представлены в табл. 3. Ввиду ограниченности данных по эффективности и безопасности ЛП, но в то же время высокой неудовлетворенной медицинской потребности в них, в большинстве стран они получили ускоренную или раннюю регистрацию [46].

В рамках анализа международного опыта оценки технологий здравоохранения был проанализирован опыт 7 стран: Германия [53], Франция [54], Канада [55], Великобритания (за исключением Шотландии) [56], Швеция [57], Дания [58], Шотландия [59].

По результатам поиска было найдено, что:

1. Достарлимаб оценивался в рамках досье у взрослых пациентов с рецидивирующим или распространенным раком эндометрия с dMMR/MSI-H, который прогрессировал во время или после предшествующего лечения платиносодержащим режимом.

2. Энтректиниб оценивался по двум показаниям:

- взрослые пациенты с ROS1-положительным (ROS1+), распространенным НМРЛ, ранее не получавшие лечение ингибиторами ROS1;

- взрослые и дети старше 12 лет с солидными опухолями со слиянием генов NTRK, при наличии локальных или отдалённых метастазов, или когда хирургическая резекция может привести к тяжёлым осложнениям, а также пациенты, которые ранее не получали лечение NTRK-ингибиторами и при отсутствии приемлемой альтернативной терапии.

3. Ларотректиниб также оценивался по показанию:

- взрослые и дети с солидными опухолями со слиянием гена NTRK: местнораспространенное, метастатическое заболевание или, когда хирургическая резекция может привести к тяжёлым последствиям; при отсутствии приемлемой альтернативной терапии.

Таблица 3. Статус регистрации ЛП для лечения ЗНО, показанных к применению независимо от локализации опухоли

МНН (ТН)	Россия (ГРЛС) [47]	Европа (EMA) [48]	США (FDA) [49]	Австралия (TGA) [50]	Канада (GC) [51]	Япония (PMDA) [52]
Ларотректиниб (Витракви)	Да 2022 г.	Да* 2019 г.	Да 2018 г.	Да** 2020 г.	Да* 2018 г.	Да 2020 г.
Энтректиниб (Розлитрек)	Да 2022 г.	Да* 2020 г.	Да 2019 г.	Да 2020 г.	Да* 2019 г.	Да* 2019 г.
Достарлимаб (Джемперли)	Нет	Да* 2021 г.	Да 2021 г.	Да** 2022 г.	Да* 2022 г.	Нет

Примечание: МНН — международное непатентованное название, ТН — Торговое наименование, ГРЛС — государственный реестр лекарственных средств, ЕМА — Европейское агентство лекарственных средств (англ. European Medicines Agency), FDA — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (англ. Food and Drug Administration), TGA — Управление по лечебным товарам (англ. Therapeutic Goods Administration), GC — Правительство Канады (англ. Government of Canada), PMDA — Агентство по фармацевтическим препаратам и медицинским изделиям (англ. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency). * — Получил условное одобрение, ** — одобрен для предварительной регистрации

Таблица 4. Сводная таблица с результатами клинической и экономической оценки агностических ЛП в странах ЕС, а также в Канаде и Великобритании

Страна, агентство	Агностический ЛП			
	Достарлимаб	Ларотректиниб	Энтректиниб	
			солидными опухолями с перестройками генов (NTRK)	HMPЛ
Германия (IQWiG)	Не одобрен, отсутствует добавленная польза	Не одобрен, отсутствует добавленная польза	Не одобрен, отсутствует добавленная польза	
Франция (HAS)	Не одобрен, клиническая польза недостаточна	Одобрен, частичное возмещение — дети	Не одобрен, клиническая польза недостаточна	Не одобрен, клиническая польза недостаточна
Канада (CADTH)	В разработке	Одобрен, условное возмещение	В разработке	Одобрен, условное возмещение
Великобритания (NICE)	Одобрен, условное возмещение	Одобрен, условное возмещение	Одобрен, условное возмещение	Одобрен, условное возмещение
Шотландия (SMC)	Одобрен, временное одобрение	Не оценивался	Одобрен, условное возмещение	Одобрен, условное возмещение
Швеция (TLV)	Не оценивался	Одобрен	Одобрен	Одобрен
Дания (DMC)	Не одобрен	Не одобрен	Не одобрен	Одобрен, рекомендует регионам использовать препарат с наименьшей стоимостью (энтректиниб или кризотиниб)

Примечание: HMPЛ — немелкоклеточный рак легкого, NTRK — нейротрофная рецепторная тирозинкиназа (англ. neurotrophic receptor tyrosine kinase), IQWiG — Институт качества и эффективности в здравоохранении (англ. Institute for Quality and Efficiency in Health Care), HAS — Верховная комиссия по делам здравоохранения (франц. The Haute Autorité de Santé), CADTH — Канадское агентство по оценке лекарственных препаратов и технологий здравоохранения (англ. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), NICE — Национальный институт здравоохранения и клинического совершенствования (англ. National Institute for Health and Clinical Excellence), SMC — Шотландский медицинский консорциум (англ. Scottish Medicines Consortium), TLV — Совет по льготам в фармацевтике и стоматологии (англ. The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency), DMC — Датский совет по лекарственным средствам (англ. Danish Medicines Council)

Таблица 5. Условия возмещения, предъявляемые ОТЗ - агентством

ЛП	Агентство, условие возмещения
Достарлимаб (Взрослые пациенты с рецидивирующим или распространенным раком эндометрия с dMMR/MSI-H)	<u>NICE</u> При условии выполнения соглашения о дальнейшем сборе данных в рамках соглашения об управляемом доступе (англ. managed access agreement) [61]
Ларотректиниб (Взрослые и дети с солидными опухолями и другими опухолями со слиянием гена NTRK)	<u>NICE</u> При условии выполнения соглашения о дальнейшем сборе данных в рамках соглашения об управляемом доступе (англ. managed access agreement) [62] <u>CADTH</u> При условии снижения цены и выполнения условий по ведению пациентов [63]
Энтректиниб (Взрослые и дети старше 12 лет с солидными опухолями со слиянием генов NTRK)	<u>NICE</u> При условии выполнения соглашения о дальнейшем сборе данных в рамках соглашения об управляемом доступе (англ. managed access agreement) [64] <u>SMC</u> В случае выполнения условий затратной эффективности на которых основывалось решение, или при эквивалентной или более низкой цене [65]
Энтректиниб (Взрослые пациенты с ROS1-положительным (ROS1+), распространенным HMPЛ)	<u>NICE</u> При условии предоставления скидки на препарат энтректиниб [66] <u>CADTH</u> При условии: 1) улучшения затратной эффективности; 2) затраты на рассматриваемый препарат не превышают затраты на самую дешевую альтернативу лечения — ингибиторы тирозинкиназы, которые в настоящее время возмещаются для нелеченых пациентов с ROS1-положительных местнораспространенным или метастатическим HMPЛ [67]. <u>SMC</u> В случае выполнения условий затратной эффективности на которых основывалось решение или при эквивалентной, или более низкой цене [68]

Примечание: HMPЛ — немелкоклеточный рак легкого, NTRK — нейротрофная рецепторная тирозинкиназа (англ. neurotrophic receptor tyrosine kinase)

Результаты оценки по препаратам представлены в табл. 4.

По результатам изучения досье было выявлено, что несколько агентств по оценке технологий здравоохранения (ОТЗ-агентств) (NICE, CADTH, SMC) готовы возмещать применение ЛП только при определенных условиях. Одним из видов условного возмещения является соглашение об управляемом доступе (англ. managed access agreement) [60]. Условия возмещения по рассматриваемым препаратам представлены в табл. 5. Стоит отметить, что по результатам исследования принятие решений об условном возмещении связано именно с ограниченностью клинических данных, таким образом, финансирование (возмещение расходов) применения ЛП осуществляется параллельно со сбором доказательств.

В рамках текущей работы рассматриваются ЛП для лечения ЗНО, показанные к применению независимо от типа опухоли. Детальное изучение заключений по препаратам с узкими показаниями (рак эндометрия и НМРЛ) в рамках данной работы не рассматривалось. Таким образом, было проанализировано 14 решений о возмещении ЛП (6 — для энтректиниба, 8 — для ларотректиниба) с общедоступными документами, чтобы понять результаты оценки и какие доказательства могли повлиять на них. Восемь из 14 заявок (три на энтректиниб и пять на ларотректиниб) привели к положительному решению о возмещении ЛП, в то время как шесть оценок (три на энтректиниб (Германия, Франция, Дания) и три на ларотректиниб (Германия, Канада, Дания) привели к отклонению заявки на возмещение. Две оценки ларотректиниба (Франция и Швеция) привели к принятию решений о частичном возмещении расходов, оба из которых были ограничены детской популяцией пациентов. Стоит отметить, что в 2022 г. Швеция сняла ограничения по частичному возмещению только для детей.

Основные причины отрицательных или частично положительных рекомендаций были связаны с неопределенностью в отношении клинических данных и экономической эффективности, неоднородностью характеристик пациентов. Однако в одном случае повторная подача заявки с дополнительными данными и более длительным периодом наблюдения за пациентами привели к отмене отрицательной рекомендации о полном возмещении (ларотректиниб в Канаде).

Все оценки (неявно или явно) рассматривали наилучшую поддерживающую терапию (НПТ) в качестве технологии сравнения для ЛП для лечения ЗНО, показанных к применению независимо от локализации опухоли, хотя каждое ОТЗ-агентство использовало раз-

ные подходы. Другие методы сравнения, такие как гормональная терапия, таргетная терапия и химиотерапия также учитывались в некоторых исследованиях (Англия, Канада, Франция, Швеция и Шотландия). Различия в выборе компараторов НПТ могут быть объяснены различиями в локальных стандартах оказания медицинской помощи и в текущей клинической практике.

Затраты на проведение МГИ были включены во все анализы. Отчёты также показали, что затраты на МГИ сильно влияют на экономическую эффективность лечения данными ЛП.

Некоторые страны (Германия и Франция) не сочли методологически верным проводить какой-либо сравнительный анализ с НПТ. В целом Франция и Германия не принимают данные несравнительных исследований в качестве доказательств для оценки и требуют данных рандомизированных контролируемых испытаний. Однако во Франции была дана положительная рекомендация по применению ларотректиниба в связи с очень высокой неудовлетворенной потребностью.

В 9 из 13 представленных материалов была включена экономическая оценка; 7 из них представляли собой анализ «затраты-эффективность», а 2 — анализ затрат (Дания). Стоит отметить, что большая часть ОТЗ-агентств требовали объединенных и индивидуальных для каждого типа опухоли инкрементальных коэффициентов затрат-эффективности (ICER) (т. е. одного объединенного ICER по всем типам опухолей было недостаточно).

Было установлено, что тип структуры ОТЗ и методы, используемые каждым агентством ОТЗ, оказывают влияние на результаты оценки. Например, было показано, что наличие условной регистрации облегчает доступ к методам лечения ЗНО, показанных к применению независимо от локализации опухоли.

Заключение

В настоящее время ЛП, показанные к применению независимо от локализации опухоли (энтректиниб, ларотректиниб, достарлимаб), широко рекомендуются зарубежными ассоциациями ESMO, ASCO и NCCN для лечения различных ЗНО, характеризующихся наличием соответствующих биомаркеров (слияние генов NTRK, dMMR или MSI-H). В части зарубежных КР представлены подробные рекомендации по выбору метода проведения тестирования на наличие данных биомаркеров, однако зачастую выбор метода зависит от имеющихся ресурсов, а также от клинической ситуации и частоты встречаемости мутации при данном типе опухоли.

Российские КР по назначению ЛП энтректиниб, ларотректиниб и достарлимаб на дату поиска отсутствовали, что объясняется более поздней регистрацией данных ЛП в РФ или отсутствием их регистрации.

В ходе проведенного систематического поиска было проанализировано 22 исследования агностических ЛП достарлимаб, ларотректиниб и энтректиниб. Данные о сравнительной эффективности и безопасности ЛП приводятся в пяти исследованиях, что существенно ограничивает использование доказательств в процессе принятия решений.

Кроме того, в результате проведенного анализа статуса регистрации ЛП (энтректиниб, ларотректиниб, достарлимаб) на территории России, а также в Европе, США, Австралии, Канаде и Японии было выявлено, что из перечисленных ЛП в РФ и Японии не зарегистрирован достарлимаб, в остальных случаях у ЛП есть регистрация либо условная регистрация.

Анализ результатов оценки изучаемых ЛП в 7 зарубежных ОТЗ-агентствах (Великобритания (за исключением Шотландии), Германия, Франция, Канада, Шотландия, Швеция, Дания) показал, что различные требования ОТЗ-агентств и используемые методы влияют на результаты оценки. Основные причины отрицательных, частично-положительных (например, возмещение ЛП только для пациентов младше 18 лет) или условно-положительных (сбор данных в рамках соглашения об управляемом доступе) рекомендаций о возмещении ЛП связаны с неопределенностью в отношении клинических данных, при этом наличие условной регистрации облегчает доступ к агностическим ЛП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022:252 [Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, editors. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen MNIOI - branch of FGBU «NMRC Radiology» of the Ministry of Health of Russia. 2022:252 (In Russ.)].
2. Prescribing information ROZLYTREK (entrectinib) capsules, for oral use [Internet]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212725s0001bl.pdf (accessed: 01.08.2022).
3. Государственный реестр лекарственных средств: Витрак-ви® [Internet]. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f44bb994-1a9c-4c49-ae30-80ca9bdc21b4 (accessed: 01.08.2022).
4. Prescribing information JEMPERLI (dostarlimab-gxly) injection, for intravenous use [Internet]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761174s0021bl.pdf (accessed: 01.08.2022).
5. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2021;32(11):1348-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.006>.
6. Casali PG, Blay JY, Abecassis N, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2022;33(1):20-33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.005>.
7. Filetti S, Durante C, Hartl DM, et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. *Annals of Oncology*. 2022;33(7):674-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2022.04.009>.
8. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* [Internet]. 2023;34(4):339-57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.009>. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/lung-and-chest-tumours/clinical-practice-living-guidelines-metastatic-non-small-cell-lung-cancer> (accessed: 01.08.2022).
9. Gajjar A, Mahajan A, Abdelbaki M, et al. Pediatric central nervous system cancers, Version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(12):1339-1362. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_cns.pdf (accessed: 01.08.2022).
10. von Mehren M, Kane JM, Riedel RF, et al. NCCN Guidelines® Insights: Gastrointestinal Stromal Tumors, Version 1.2022 [Internet]. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(11):1204-14. <http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2022.0058>. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gist.pdf (accessed: 01.08.2022).
11. Swetter SM, Johnson D, Thompson JA, et al. NCCN Guidelines® Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2023. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2022;231. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf (accessed: 01.08.2022).
12. Ettinger DS, Stevenson MM, Ahn D, et al. NCCN Guidelines® Insights: Occult Primary (Cancer of Unknown Primary [CUP]). Version 3.2023 [Internet]. 2022;76. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/occult.pdf (accessed: 01.08.2022).
13. Kumar ShK, Callander NS, Adekola K, et al. Breast Cancer, Version 4.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;107.
14. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 3.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023;172 [Internet]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf (accessed: 01.08.2022).
15. Pfister DG, Spencer Sh, Adkins D, et al. Head and Neck Cancers, Version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023;250 [Internet]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf (accessed: 01.08.2022).
16. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Small bowel adenocarcinoma, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023;54 [Internet]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/small_bowel.pdf (accessed: 01.08.2022).

17. Abu-Rustum NR, Yashar CM, Arend R, et al. Uterine Neoplasms, Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(8):888-895 [Internet]. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0038>. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf (accessed: 01.08.2022).
18. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(2):167-192 [Internet]. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0008>. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf (accessed: 01.08.2022).
19. Go RS, Jacobsen E, Baiocchi R, et al. Histiocytic Neoplasms, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022 [Internet]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/histiocytic_neoplasms.pdf (accessed: 01.08.2022).
20. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022 [Internet]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (accessed: 01.08.2022).
21. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary, et al. Rectal Cancer, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022 [Internet]. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0051>. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf (accessed: 01.08.2022).
22. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary, et al. Colon Cancer, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022 [Internet]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf (accessed: 01.08.2022).
23. Garcia-Foncillas J, Bokemeyer C, Italiano A, et al. Indirect treatment comparison of Larotrectinib versus Entrectinib in treating patients with TRK gene fusion cancers. *Cancers (Basel).* 2022;14(7):1793. <https://doi.org/10.3390/cancers14071793>.
24. Pollack M, Keating K, Wissinger E, et al. Transforming approaches to treating TRK fusion cancer: historical comparison of larotrectinib and histology-specific therapies. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(1):59-70. <https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1847057>.
25. Chu P, Antoniou M, Bhutani MK, et al. Matching-adjusted indirect comparison: entrectinib versus crizotinib in ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer. *J Comp Eff Res.* 2020;9(12):861-876. <https://doi.org/10.2217/ce-2020-0063>.
26. Doebele RC, Perez L, Trinh H, et al. Comparative effectiveness analysis between entrectinib clinical trial and crizotinib real-world data in ROS1+ NSCLC. *J Comp Eff Res.* 2021;10(17):1271-1282. <https://doi.org/10.2217/ce-2021-0131>.
27. Krebs MG, Blay JY, Le Tourneau C, et al. Intrapatient comparisons of efficacy in a single-arm trial of entrectinib in tumour-agnostic indications. *ESMO Open.* 2021;6(2):100072. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100072>.
28. Oaknin A, Gilbert L, Tinker AV, et al. Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: interim results from GARNET-a phase I, single-arm study. *J Immunother Cancer.* 2022;10(1):e003777. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003777>.
29. Patnaik A, Weiss GJ, Rasco DW, et al. Safety, antitumor activity, and pharmacokinetics of dostarlimab, an anti-PD-1, in patients with advanced solid tumors: a dose-escalation phase 1 trial. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2022;89(1):93-103. <https://doi.org/10.1007/s00280-021-04358-3>.
30. Drilon A, Tan DSW, Lassen UN, et al. Efficacy and safety of Larotrectinib in patients with tropomyosin receptor kinase fusion-positive lung cancers. *JCO Precis Oncol.* 2022;6:e2100418. <https://doi.org/10.1200/PO.21.00418>.
31. Hong DS, Bauer TM, Lee JJ, et al. Larotrectinib in adult patients with solid tumours: a multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study. *Ann Oncol.* 2019;30(2):325-331. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy539>.
32. Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(5):705-714. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30119-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30119-0).
33. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med.* 2018;378(8):731-739. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448>.
34. Le X, Baik C, Bauman J, et al. Larotrectinib Treatment for patients with TRK fusion-positive salivary gland cancers. *Oncologist.* 2022:oyac080. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac080>.
35. Waguespack SG, Drilon A, Lin JJ, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion-positive thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2022;186(6):631-643. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-1259>.
36. Doz F, van Tilburg CM, Geoerger B, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in TRK fusion-positive primary central nervous system tumors. *Neuro Oncol.* 2022;24(6):997-1007. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab274>.
37. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):531-540. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30856-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30856-3).
38. McDermott R, van Tilburg CM, Farago AF, et al. 1955P Survival benefits of larotrectinib in an integrated dataset of patients with TRK fusion cancer. *Annals of Oncology.* 2020;31:S1101-2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1347>.
39. Desai AV, Robinson GW, Gauvain K, et al. Entrectinib in children and young adults with solid or primary CNS tumors harboring NTRK, ROS1, or ALK aberrations (STAR-TRK-NG). *Neuro Oncol.* 2022;24(10):1776-1789. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac087>.
40. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):271-282. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30691-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30691-6).
41. Dziadziuszko R, Krebs MG, De Braud F, et al. Updated integrated analysis of the efficacy and safety of Entrectinib in locally advanced or metastatic ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2021;39(11):1253-1263. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03025>.
42. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):261-270. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30690-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30690-4).
43. Drilon A, Siena S, Ou SI, et al. Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov.* 2017;7(4):400-409. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-1237>.

44. Demetri GD, De Braud F, Drilon A, et al. Updated integrated analysis of the efficacy and safety of Entrectinib in patients with NTRK fusion-positive solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2022;28(7):1302-1312. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-3597>.
45. Porta M, ed. *A Dictionary of Epidemiology* (6 ed). 2014 [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1093/acref/9780199976720.001.0001>. Available from: <https://www.oxfordreference.com/view/10.1093/acref/9780199976720.001.0001/acref-9780199976720-e-2306> (accessed: 07.09.2022).
46. Доступ к новым лекарственным средствам в Европе: технический доклад о политических инициативах и возможностях для сотрудничества и исследований. Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. 2015;180. [World Health Organization. Regional Office for Europe. Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for collaboration and research. 2015;180. World Health Organization. Regional Office for Europe. (In Russ.)]. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/365424/WHO-EURO-2015-3211-42969-67837-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
47. Государственный реестр лекарственных средств [Internet]. [State Register of Medicines (In Russ.)]. Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (accessed: 03.04.2023).
48. European Medicines Agency [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en> (accessed: 03.04.2023).
49. U.S. Food and Drug Administration. [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/> (accessed: 03.04.2023).
50. Therapeutic Goods Administration (TGA) | Australian Government Department of Health. [Internet]. Available from: <https://www.tga.gov.au/> (accessed: 03.04.2023).
51. Government of Canada. [Internet]. Canada.ca. The official website of the Government of Canada. Available from: <https://www.canada.ca/en.html> (accessed: 03.04.2023).
52. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency [Internet]. Available from: <https://www.pmda.go.jp/english/> (accessed: 03.04.2023).
53. Institute for Quality and Efficiency in Health Care | IQWiG.de [Internet]. Available from: <https://www.iqwig.de/en/> (accessed: 03.04.2023).
54. Haute Autorité de Santé - Professionnels [Internet]. Available from: <https://www.has-sante.fr/> (accessed: 03.04.2023).
55. Canada's Drugs and Health Technology Agency. CADTH. [Internet]. Available from: <https://www.cadth.ca/> (accessed: 03.04.2023).
56. The National Institute for Health and Care Excellence. NICE [Internet]. NICE. Available from: <https://www.nice.org.uk/> (accessed: 03.04.2023).
57. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket TLV / The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency. [Internet]. TLV. Available from: <https://www.tlv.se/in-english.html> (accessed: 03.04.2023).
58. Danish Medicines Council [Internet]. Medicinradet. Available from: <https://medicinradet.dk/om-os/in-english> (accessed: 03.04.2023).
59. Healthcare Improvement Scotland [Internet]. The Scottish Medicines Consortium (SMC). Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (accessed: 03.04.2023).
60. Мельникова Л.С., Федяев Д.В., Герасимова К.В. Инновационные методы лекарственного обеспечения: соглашения о разделении рисков. Злокачественные опухоли. 2016;(4 спец-выпуск 1):99-102 [Melnikova LS, Fedyaev DV, Gerasimova KV. Innovative methods of drug provision: risk-sharing agreements. Malignant tumors. 2016;(4(special issue 1):99-102 (In Russ.)].
61. Dostarlimab for previously treated advanced or recurrent endometrial cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency. Technology appraisal guidance [TA779]. [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence NICE. 2022. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta779/chapter/1-Recommendations> (accessed: 03.04.2023).
62. Larotrectinib for treating NTRK fusion-positive solid tumours. Technology appraisal guidance [TA630] [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence NICE. 2020. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta630> (accessed: 03.04.2023).
63. Larotrectinib. [Internet]. CADTH. 2020 [updated 2021]. Available from: <https://www.cadth.ca/larotrectinib> (accessed: 03.04.2023).
64. Entrectinib for treating NTRK fusion-positive solid tumours. Technology appraisal guidance [TA644] [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence NICE. 2020. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta644> (accessed: 03.04.2023).
65. Entrectinib (Rozlytrek). [Internet]. Scottish Medicines Consortium. 2021. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/entrectinib-rozlytrek-full-smc2295/> (accessed: 03.04.2023).
66. Entrectinib for treating ROS1-positive advanced non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA643] [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence NICE. 2020. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta643/chapter/1-Recommendations> (accessed: 03.04.2023).
67. Entrectinib (Rozlytrek) for ROS1-positive Non-Small Cell Lung Cancer CADTH. 2020 [updated 2021]. Available from: <https://www.cadth.ca/entrectinib-rozlytrek-ros1-positive-non-small-cell-lung-cancer> (accessed: 03.04.2023).
68. Entrectinib (Rozlytrek) Scottish Medicines Consortium. 2021. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/entrectinib-rozlytrek-full-smc2294/> (accessed: 03.04.2023).

Поступила в редакцию 10.05.2023
 Прошла рецензирование 13.06.2023
 Принята в печать 15.06.2023

Сведения об авторах

Омельяновский Виталий Владимирович / Omelyanovskiy Vitaly Vladimirovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1581-0703>.

Никитина Анна Владимировна / Nikitina Anna Vladimirovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6462-7027>.

Рыжова Ольга Романовна / Ryzhova Olga Romanovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1060-2948>.

Мухортова Полина Алексеевна / Mukhortova Polina Alekseevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7261-3461>.

Струнина Юлия Витальевна / Strunina Yulia Vitalievna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6751-2903>.



К.А. Гаптулбарова, Н.В. Литвяков, М.К. Ибрагимова

Инфицированность вирусом папилломы человека при патологиях полового члена (систематический обзор литературы)

НИИ онкологии Томского НИМЦ, г. Томск
 Томский государственный университет, г. Томск
 ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск

К.А. Gaptulbarova, N.V. Litviakov, M.K. Ibragimova

Human Papillomavirus Infection in Penile Pathologies (Systematic Literature Review)

Cancer Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, the Russian Federation
 National Research Tomsk State University, Tomsk, the Russian Federation
 Siberian State Medical University, Tomsk, the Russian Federation

Реферат. Этиология рака полового члена (РПЧ) является многофакторной, в частности, интересным вопросом является ассоциация инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ) с риском развития рака полового члена. Имеющиеся в литературе результаты по выявлению ВПЧ при новообразованиях полового члена очень противоречивы по сравнению с аналогичными при других ВПЧ-ассоциированных онкопатологиях.

Цель исследования. Систематизация имеющихся мировых литературных данных относительно связи наличия ВПЧ-инфекции с риском возникновения рака полового члена.

Материалы и методы. Поиск проводился с помощью баз данных Pubmed, NCBI и поискового сервиса Google scholar. В результате литературного поиска первично было получено 205 статей по изучаемой тематике, опубликованных с 1991 по 2020 гг. В окончательный анализ вошли 9 исследований, соответствующие абсолютно всем заданным параметрам.

Результаты. Показано, что ВПЧ определяется почти в равной степени как при доброкачественных образованиях и предраковых поражениях полового члена, так и среди образцов нормальной ткани полового члена (контрольных групп). В то время как имеется значительное отличие в количестве ВПЧ-положительных пациентов среди больных с диагнозом рак полового члена и контрольной группой, OR = 142,6. Также определено, что самыми распространёнными генотипами ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) оказались 16 и 18.

Заключение. Результаты систематического обзора подтвердили высокую степень риска возникновения РПЧ при наличии ВПЧ инфекции, а также высокий уровень инфицированности ВПЧ при РПЧ (62,0 %).

Ключевые слова: ВПЧ; рак полового члена; ВПЧ высокого канцерогенного риска; вакцинация при ВПЧ

Для цитирования: Гаптулбарова К.А., Литвяков Н.В., Ибрагимова М.К. Инфицированность вирусом папилломы человека при патологиях полового члена (систематический обзор литературы). Вопросы онкологии. 2023;69(5):815–823. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-815-823

Introduction. The etiology of penile cancer (PC) is multifactorial, and one particularly intriguing question is the association between human papillomavirus (HPV) infection and the risk of PC development. The existing literature results regarding the detection of HPV in penile neoplasms exhibit significant contradictions when compared to similar findings in other HPV-associated oncopathologies.

Aim. To systematize existing global literature data regarding the connection between HPV infection and the risk of PC development.

Materials and methods. We conducted a search using the Pubmed, NCBI databases, and the Google Scholar search service. The literature search yielded 205 articles on the studied topic, published from 1991 to 2020. The final analysis included 9 studies that met all specified criteria.

Results. The findings demonstrate that HPV is detected almost equally in both benign lesions and precancerous lesions of the penis, as well as in samples of normal penile tissue (control groups). However, there is a significant difference in the number of HPV-positive patients between those diagnosed with PC and the control group, OR = 142.6. It was also determined that the most common genotypes of high-risk HPV (HR-HPV) were 16 and 18.

Conclusion. The results of this systematic review affirm a heightened risk of PC development in the presence of HPV infection, along with a notable prevalence of HPV infection in PC cases (62.0 %).

Keywords: HPV; penile cancer; high carcinogenic risk HPV; HPV vaccination

For citation: Gaptulbarova KA, Litviakov NV, Ibragimova MK. Human papillomavirus infection in penile pathologies (systematic literature review). Voprosy Onkologii. 2023;69(5):815–823. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-815-823

✉ Контакты: Гаптулбарова Ксения Андреевна, xenia.gaptulbarova@yandex.ru

Введение

Рак полового члена (РПЧ) довольно редкое заболевание, которое тем не менее имеет высокий уровень смертности, т. к. часто диагностируется на поздних стадиях [1].

Распространенность данного типа рака высока в странах Африки, Азии и Южной Америки и колеблется от 6 до 20 случаев на 100 000 мужчин, при этом наиболее часто встречающимся гистологическим типом является плоскоклеточный рак [1, 2]. Относительно редко данное новообразование встречается в развитых странах Западной Европы и Соединенных Штатах, и в стандартизованных возрастных группах составляет 0,3–1,0 на 100 000 мужчин [2]. Известно, что РПЧ чаще всего поражает мужчин в возрасте 50–70 лет, однако примерно 19 % пациентов моложе 40 лет и 7 % моложе 30 лет [3].

В России доля РПЧ колеблется на уровне 0,2–0,6 %. Заболеваемость РПЧ самая высокая в возрасте 75 лет и старше. Заболеваемость в старшей возрастной группе превышает и показатели заболеваемости в «активном» возрасте (45–49 лет) в 9 раз. Стандартизованный показатель заболеваемости РПЧ в мире составляет 0,80 (на 100 тыс. населения, мировой стандарт). В России, Беларуси, Украине, Армении и Молдове стандартный показатель доходит до 0,7–1,1 (на 100 тыс. населения). В России отмечен значительный прирост заболеваемости за 2012–2017 гг. (24,1 %). Среди регионов России в 2017 г. максимальные показатели заболеваемости РПЧ (1,2–1,6 на 100 тыс. населения) зарегистрированы в Брянской, Новгородской, Амурской, Ивановской, Кировской и Иркутской областях, республиках Северная Осетия и Тыва; минимальные — в Чувашии, Вологодской и Астраханской областях (0,10–0,12 на 100 тыс. населения). Региональные показатели заболеваемости РПЧ в России могут различаться в 16 раз [4, 5].

Этиология РПЧ является многофакторной, при этом выявлено множество факторов риска, включая фимоз, плохую гигиену, курение и хронические воспалительные состояния, такие как облитерирующий хронический баланит [6]. Другие факторы риска развития РПЧ включают увеличение числа сексуальных партнеров, наличие в анамнезе остроконечных кондилом или других заболеваний, передающихся половым путем. В частности, интересным вопросом является ассоциация инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ) с риском развития РПЧ. На сегодняшний день данный вопрос еще остается открытым [1].

Однако 09 марта 2023 г. опубликовано обновленное совместное руководство 2023 г. European

Association of Urology – American Society of Clinical Oncology по РПЧ [7]. В котором гистологические подтипы карциномы полового члена в соответствии с классификацией ВОЗ 2022 г. [8] разделены на «ВПЧ-независимые» и «ВПЧ-ассоциированные карциномы». Таким образом, новая классификация разделяет опухоли полового члена, в первую очередь на основании наличия или отсутствия связи с ВПЧ [9].

Важно отметить, что инфекции ВПЧ полового члена довольно часто поражают молодых людей с пиком заболеваемости в третьем десятилетии жизни. Заболеваемость такими инфекциями достаточно высока и имеет тенденцию к прогрессивному увеличению, особенно среди гомосексуальных мужчин [10]. Большинство ВПЧ-инфекций не развиваются во внешние поражения и остаются бессимптомными, иммунологически исчезая в течение 1 года [11]. Giuliano с соавт. в когортном исследовании папилломавирусной инфекции у мужчин обнаружили, что среднее время до исчезновения инфекции составляет 7,5 мес., при этом более длительное время (12,2 мес.) элиминации определено для подтипа ВПЧ16 [12]. Если инфекция не вылечена, она обычно развивается в генитальные бородавки (остроконечные кондиломы), возникающие в результате продукции вируса в плоском эпителии, доброкачественные поражения, обычно бессимптомные, но могут быть проблематичными, вызывая боль, зуд и кровотечение [10].

На сегодняшний день, имеющиеся в литературе результаты по выявлению ВПЧ при новообразованиях полового члена противоречивы в сравнении с аналогичными работами при других ВПЧ-ассоциированных онкопатологиях, где ВПЧ-инфекция присутствует практически в 100 % случаев. ВПЧ, по-видимому, различается среди множества гистологических подтипов плоскоклеточного РПЧ. Например, такие гистологические подтипы, как обычный и веррукозный подтип плоскоклеточного РПЧ, имеют низкую частоту встречаемости ВПЧ-положительных пациентов и считаются независимыми от ВПЧ образованиями. Наиболее частое обнаружение ВПЧ показано при бородавчатом и базалоидном подтипах плоскоклеточного РПЧ, что указывает на зависимость возникновения данных подтипов от наличия ВПЧ-инфекции [13]. В частности, наличие ВПЧ было идентифицировано в 22,4 % случаев веррукозного подтипа РПЧ [14], и в 66,3 % базалоидных/бородавчатых подтипах РПЧ [15].

Профилактика ВПЧ-инфекции. Из-за распространенности ВПЧ в среднем в 50 % карцином полового члена профилактика или лечение ВПЧ-инфекции является многообещающей целью для снижения заболеваемости и смертности от этого крайне агрессивного заболевания [6].

Существует ряд профилактических мер, направленных на минимизацию риска заражения. Ограничение половых партнеров и использование презервативов были перечислены в качестве методов снижения риска передачи ВПЧ [15].

До сих пор неясно, является ли обрезание защитной профилактической мерой от инфекции ВПЧ. По данным одного из метаанализов, было выдвинуто предположение, что обрезание снижает распространенность генитальных инфекций ВПЧ [16]. Также считается, что обрезание при рождении снижает риск инфицирования, в сравнении с обрезанием, проведенным позднее [17]. Такие же результаты были продемонстрированы в недавних исследованиях, где показали, что мужское обрезание снижает риск первого и повторного заражения ВПЧ, а также увеличивает клиренс ВПЧ в головке полового члена [18]. Однако существуют и противоположные данные — представленный отчет о трех пациентах, которые прошли неонатальное обрезание и у которых позже развилась карцинома полового члена, показал, что онкогенный потенциал ВПЧ сохраняется, несмотря на неонатальное обрезание [19].

В качестве профилактики распространённости ВПЧ также используют вакцинацию. По данным систематического обзора, у пациентов мужского пола эффективность вакцины была низкой у лиц, уже инфицированных ВПЧ, но была достаточно

высокой в группах ВПЧ-отрицательных мужчин, что свидетельствует об эффективности ранней вакцинации мальчиков для защиты от инфекции до того, как они станут сексуально активными [15, 20].

У мужчин после естественного инфицирования наблюдается низкий уровень сероконверсии, и серопозитивность на антитела к ВПЧ не дает значительного иммунитета к инфекции при повторном заражении, в сравнении с женщинами [21]. Однако исследование иммуногенности четырехвалентной вакцины против ВПЧ показало, что она высокоэффективна у мужчин в возрасте от 16 до 23 лет, результаты были сопоставимы с теми, которые были обнаружены в клинических испытаниях, проведенных с женщинами [15, 22].

Вакцинация мужчин против ВПЧ может предотвратить значительную часть случаев РПЧ и его предраковых поражений, а также, возможно, снизить риск повторных злокачественных новообразований, связанных с ВПЧ, в других органах [23]. Данная мера против ВПЧ стала отличным инструментом для профилактики вирусной инфекции и, следовательно, профилактики опухолевых заболеваний у мужчин (предотвращение РПЧ, а также передачи вируса женщинам, следовательно, предотвращение опухолей шейки матки, аногенитальной области и ротоглотки, связанных с инфекцией ВПЧ) [24].



Рис. 1. Блок-схема поиска и анализа исследований для включения в метаанализ, составленная с учетом требований PRISMA

Материалы и методы

Двумя независимыми исследователями Г.К.А. и И.М.К. был проведен обширный обзор литературы по всем исследованиям, опубликованным до 2022 г., без указания даты начала или языковых ограничений. Поиск проводился с помощью баз данных Pubmed, NCBI и поискового сервиса Google scholar. Также рассматривались списки литературы по соответствующим статьям. Эпидемиологические исследования, которые, вероятно, содержат информацию о факторах риска развития РПЧ, были признаны потенциально актуальными. Рефераты и неопубликованные исследования не были включены.

Был проведен обширный обзор литературы по всем исследованиям, опубликованным с 1991 по 2022 гг. Использовались следующие поисковые термины: рак полового члена (penil cancer) или неоплазия полового члена (penile intraepithelial neoplasia) и ВПЧ (HPV) или вирус папилломы человека (Human papillomavirus). Исследования включались, если имелись данные о ВПЧ более чем в одном случае инвазивного РПЧ и, если ДНК ВПЧ была обнаружена с помощью ПЦР, т. е. исследования РПЧ, в которых упоминалось использование менее чувствительных методов обнаружения ВПЧ (например, гибридизация in situ, дот-блоттинг), были исключены.

Была рассчитана общая распространенность ВПЧ как процент от всех случаев, протестированных на ВПЧ. В табл. 1 и 2 представлены исследования в хронологическом порядке, собранные для проведения систематического об-

зора. Для повышения качества представления информации и результата обзора был использован инструмент PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analysis) [24, 25]. Для проведения систематического анализа учитывались исследования типа «случай – контроль», когда материалом служили образцы опухолевой (случай) и нормальной ткани/доброкачественной опухоли/предраковых поражений (контроль), основным методом определения и типирования ВПЧ ВКР и НКР являлась полимеразная цепная реакция.

Блок-схема поиска и анализа исследований для включения в систематический обзор представлена на рис. 1.

Результаты

В общей сложности в систематический анализ включено 24 исследования с общим числом образцов опухоли полового члена 2 232 (табл. 1). Показана высокая частота инфицированности ВПЧ при РПЧ — 43,2 %.

Из вышеуказанных работ отдельно можно выделить 9 исследований по типу «случай – контроль»: 4 работы по определению наличия ВПЧ в опухолевой ткани полового члена относительно нормальной ткани (252/216 образцов, соответственно), 2 исследования по определению

Таблица 1. Распространенность вируса папилломы человека при раке полового члена

Автор, год, страна	Генотип ВПЧ	Опухолевая ткань	
		Всего пациентов	ВПЧ+ пациенты
[26]	6, 11, 16, 30	23	17 (74 %)
[27]	16, 18, 33	111	70 (63,1 %)
[28]	16, 31, 33	13	7 (54 %)
[29]	16	117	26 (22,2 %)
[30]	6, 11, 16, 18, 45	82	25 (30,5 %)
[31]	6, 11	36	24 (67 %)
[32]	16, 18, 33, 45, 56, 58, 59	171	50 (29 %)
[33]	6, 11, 22, 18, 34, 54, 74	65	53 (81,5 %)
[34]	6, 16, 18, 33, 39, 40, 42, 45, 51, 52, 56, 68	44	20 (45,5 %)
[35]	16	80	58 (72,5 %)
[36]	16, 26, 39	24	11 (46 %)
[37]	16	26	3 (11,5 %)
[38]	6, 16, 18, 33, 35	78	40 (51,2 %)
[39]	6, 11, 16, 33	116	60 (52 %)
[40]	6, 16, 18	202	64 (31,6 %)
[41]	6, 11, 16, 18, 33, 56, 59	36	22 (61,1 %)
[42]	16, 45, 51	12	11 (92 %)
[43]	11, 16, 18, 33, 58	120	27 (22,5 %)
[44]	6, 16, 18, 31, 33, 35, 42, 45, 52, 53, 55, 58, 59, 62, 72, 73	79	50 (63 %)
[45]	6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67	40	35 (87,5 %)
[46]	6, 16, 45	58	18 (31 %)
[47]	16	212	53 (25 %)
[24]	6, 11, 16, 18	183	56 (30,6 %)
[25]	16, 18	340	166 (48,8 %)
Итого:		2268	966 (42,5 %)

Таблица 2. Результаты по связи инфекции, вызванной вирусом папилломы человека, с риском развития рака полового члена

Автор, год, страна	Генотип ВПЧ	Опухолевая ткань		Нормальная ткань/ Доброкачественная опухоль/ Предраковые поражения		p-value
		Всего пациентов	ВПЧ положительные пациенты	Всего пациентов	ВПЧ положительные пациенты	
Нормальная ткань						
[26]	6, 11, 16, 30	23	17 (74 %)	20	0	P = 0,000005* OR = 53,8 (5,87–493,61)
[27]	16, 18, 33	111	70 (63,1 %)	26	0	P = 3,83*10 ⁻¹⁰ * OR = 42,7 (5,57–326,83)
[38]	6, 16, 18, 33, 35	78	40 (51,2 %)	150	0	P = 2,82*10 ⁻²⁰ * OR = 141,55 (18,85–1062,85)
[48]	16, 18	40	17 (42,5 %)	20	2 (10 %)	P = 0,017 OR = 6,65 (1,35–32,61)
Итог:		252	144 (57,1 %)	216	2 (0,9 %)	P = 6,09*10 ⁻⁴³ * OR = 142,6 (34,6–587,03)
Доброкачественная опухоль						
[33]	6, 11, 22, 18, 34, 54, 74	65	53 (81,5 %)	23	21 (91,3 %)	P = 0,3398 OR = 0,4 (0,08–2,04)
[31]	6, 11	36	24 (67 %)	22	7 (32 %)	P = 0,014* OR = 4,28 (1,37–13,31)
Итог:		101	77 (76 %)	45	28 (62 %)	P = 0,11 OR = 1,94 (0,91–4,15)
Предопухолевые поражения						
[39]	6, 11, 16, 33	116	60 (51,7 %)	29	26 (90 %)	P = 0,00022* OR = 0,12 (0,035–0,431)
[41]	6, 11, 16, 18, 33, 56, 59	36	22 (61,1 %)	19	17 (89,5 %)	P = 0,032 OR = 0,18 (0,036–0,926)
[45]	6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67	40	35 (87,5 %)	21	20 (95,2 %)	P = 0,41 OR = 0,35 (0,038–3,21)
Итог:		192	117 (61 %)	69	63 (91 %)	P = 0,000004* OR = 0,15 (0,06–0,36)

Примечание: * — значения статистически значимы по сравнению с группой контроля

наличия ВПЧ в опухолевой ткани полового члена относительно доброкачественного поражения полового члена (101/45 образцов, соответственно) и 3 работы по определению наличия ВПЧ в опухолевой ткани полового члена относительно предопухолевого поражения полового члена (192/69 образцов, соответственно) (табл. 2).

Обсуждение

Первые данные по исследованиям ассоциации вируса папилломы человека с РПЧ появились в 1991 г.: Vijay A. Varma [26] идентифицировал 16, 30 и 6 типы ВПЧ в опухолевой ткани полового члена. С тех пор было опубликовано еще несколько десятков работ по изучению распространенности ВПЧ при РПЧ. Согласно имеющимся литературным данным, частота распространенности ВПЧ при РПЧ колеблется в широком диапазоне от 0 % до 92 %. Наиболее часто определяемыми типами ВПЧ в представ-

ленных исследованиях являлись 6, 11, 16, 18, 33 типы вируса.

РПЧ, как и рак шейки матки (РШМ), предположительно ассоциирован с ВПЧ ВКР, однако РПЧ встречается в 10 раз реже, чем РШМ. Это наблюдение привело к предположению, что ткань полового члена обладает повышенной устойчивостью к злокачественному перерождению по сравнению с тканью шейки матки [15]. Многие исследования показали присутствие ВПЧ 16 и 18 типов в карциноме полового члена. Согласно мировой литературной статистике, общая распространенность ДНК ВПЧ при РПЧ колеблется в широком диапазоне от 22 % до 72 % [10, 26]. В частности, карцинома полового члена связана с ВПЧ-16 в 25–94,7 % и ВПЧ-18 в 10,5–55,4 % случаев [3, 39].

Существующие исследования по РПЧ все указывают на взаимосвязь между ВПЧ-инфекцией и развитием РПЧ. Так в систематическом обзоре С. Miralles-Guri с соавт. показали, что из 1 466 образцов РПЧ распространенность ВПЧ

составила 688 случаев (46,9 %), около половины опухолей полового члена были связаны с ВПЧ 16–18 типов [49]. Похожие результаты были получены в работе W. Gu и соавт., где было показано присутствие вируса ВПЧ у 165 пациентов (48,8 %) из 340 случаев РПЧ, а самыми распространенными снова явились ВПЧ 16, 18 генотипов [25].

Нами же было показано, что ВПЧ определяется почти в равной степени как при доброкачественных образованиях и предраковых поражениях полового члена, так и среди пациентов контрольных групп. В то время как имеется значительное отличие в количестве ВПЧ-положительных пациентов среди больных РПЧ и контрольной группой, а также высокий показатель отношения шансов ($OR = 142,6$) для данных групп сравнения. Всё это может указывать на высокую вероятность участия ВПЧ-инфекции в канцерогенезе РПЧ. Статистический анализ показал значимые результаты уровня значимости для групп больных РПЧ ($p = 6,09 \times 10^{-43}$) и с предраковыми поражениями полового члена ($p = 0,000004$), что также указывает на влияние вируса ВПЧ на формирование онкопатологии.

В некоторых исследованиях предполагают, что веррукозная карцинома (один из вариантов плоскоклеточной карциномы, характеризуется медленным ростом и низким риском метастазирования) также связана с инфекцией ВПЧ, при этом ВПЧ 6 и 11 являются наиболее часто выявляемыми при этом гистологическом варианте типами [50]. У некоторых пациентов с веррукозной карциномой были обнаружены подтипы ВПЧ ВКР 16, 18, 31 и 33, которые в таких случаях связаны с инвазивным ростом опухоли [51]. Поскольку, ВПЧ 6 и 11 относятся к типам ВПЧ НКР, которые часто обнаруживают в доброкачественных поражениях, было высказано предположение, что в патогенезе этого заболевания, вероятно, участвует синергический эффект других кофакторов. К таковым относят условия окружающей среды (плохая гигиена, отсутствие обрезания и хроническое раздражение), иммуносупрессия, и одновременное сосуществование других вирусных или воспалительных заболеваний полового члена (склерозирующий лишай, псевдоэпителиоматозный, кератотический и слюдяной баланит, красный плоский лишай и т. д.) [50].

Показано, что мутация гена опухолевого супрессора p53 также может быть критическим биологическим событием в переходе новообразования, связанного с ВПЧ низкого онкогенного риска, что продемонстрировано в исследовании S. Pilotti и соавт. [52], хотя эта гипотеза все еще остается спорной и заслуживает дальнейшей оценки [53]. Была установлена изменённая

экспрессия белка p53 в 2 опухолях, связанных с инвазивным плоскоклеточным раком (1 положительная на ВПЧ 6, другая — на ВПЧ 11) [15, 26].

Среди литературы встречаются систематические обзоры и метаанализы по связи ВПЧ-инфекций с раками других локализаций, такими как рак предстательной железы, рак ротоглотки, рак анального отверстия и др. Например, в метаанализе S. Sasidharanpillai с соавт. представили выборку из 10 исследований по раку ротоглотки, где общее количество пациентов составило 843 мужчины, 379 (45 %) из которых были положительны на ВПЧ [54]. В этой же статье представлена выборка из 9 статей по раку предстательной железы, где общее количество отобранных мужчин составило 876, из них 166 (19 %) были положительными на ВПЧ. Самым распространенным генотипом для обеих локализаций вновь явился ВПЧ16 [54].

Противоречивые данные в литературе связаны с наличием связи между возникновением РПЧ, ассоциированного с ВПЧ, в связи с половым поведением мужчин. Исследования половых партнеров женщин с тяжелой интраэпителиальной неоплазией шейки матки или карциномой шейки матки показали высокую распространенность обнаружения ВПЧ у партнеров-мужчин, а частота злокачественных или предопухолевых поражений полового члена ВПЧ у этих пациентов колеблется от 33 % до 90 % [55]. Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что рак мужских, так и женских половых органов можно условно отнести к ЗППП, которые вызваны инфекцией ВПЧ. Более того, высказано предположение, что бессимптомные инфекции полового члена у мужчин могут представлять собой резервуар для распространения вируса между партнерами [10, 56].

В то же время существуют работы, говорящие об отсутствии связи сексуального поведения с риском возникновения РПЧ. Например, в исследовании Hellberg и соавт. [57] не обнаружили связи с возрастом при первом половом акте или количеством сексуальных партнеров в течение жизни, но всё же обнаружили повышенный риск развития РПЧ среди мужчин с 30 или более половыми партнерами [58]. Также опубликованы результаты исследований по изучению распространенности ВПЧ среди женщин с РШМ и, соответственно, их половых партнеров, где определена слабая связь внутриспарной положительной реакции на ВПЧ [10].

Заключение

Инфекция ВПЧ является одним из важных факторов риска возникновения и прогрессиро-

вания РПЧ. Представленный систематический обзор подтвердил статистически значимый уровень распространенности ВПЧ-инфекции в опухолевой ткани РПЧ и высокую степень риска возникновения данной онкопатологии при наличии искомого вируса.

Полученные данные в настоящий момент доказывают важность своевременного мониторинга больных папилломавирусной инфекцией с целью создания групп риска развития РПЧ, а также подчеркивает необходимость дальнейшего включения ВПЧ-вакцинации в Национальный календарь профилактических прививок.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

- Kidd LC, Chaing S, Chipollini J, et al. Relationship between human papillomavirus and penile cancer—implications for prevention and treatment. *Translational andrology and urology*. 2017;6(5):791. <https://doi.org/10.21037/tau.2017.06.27>.
- Kombe Kombe AJ, Li B, Zahid A, et al. Epidemiology and burden of human papillomavirus and related diseases, molecular pathogenesis, and vaccine evaluation. *Frontiers in Public Health*. 2021;8:1003. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.552028>.
- Pow-Sang MR, Ferreira U, Pow-Sang JM, et al. Epidemiology and natural history of penile cancer. *Urology*. 2010;76(2):S2-S6. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.03.003>.
- Аксель ЕМ, Матвеев ВБ. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. *Онкоурология*. 2019;15(2):15-24 [Axel EM, Matveev VB. Statistics of malignant tumors of urinary and male urogenital organs in Russia and the countries of the former USSR. *Cancer Urology*. 2019;15(2):15-24 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24>.
- Брико НИ, Лопухов ПД, Каприн АД, и др. ВПЧ-ассоциированные поражения в Российской Федерации: оценка состояния проблемы. Современная онкология. 2019;21(1):45-50 [Briko NI, Lopukhov PD, Kaprin AD, et al. HPV-associated lesions in the Russian Federation: assessment of the problem. *Journal of Modern Oncology*. 2019;21(1):45-50 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/18151434.2019.190199>.
- Schlenker B, Schneede P. The role of human papilloma virus in penile cancer prevention and new therapeutic agents. *European Urology Focus*. 2019;5(1):42-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euf.2018.09.010>.
- Brouwer OR, Albersen M, Parnham A, et al. European Association of Urology-American Society of Clinical Oncology collaborative guideline on penile cancer: 2023 update. *European Urology*. 2023;83(6):548-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2023.02.027>.
- Moch H, Amin MB, Berney DM, et al. The 2022 World Health Organization classification of tumours of the urinary system and male genital organs—part a: renal, penile, and testicular tumours. *European Urology*. 2022;82(5):458-68. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2022.06.016>.
- Brouwer OR, Albersen M, Parnham A, et al. European Association of Urology-American Society of Clinical Oncology collaborative guideline on penile cancer: 2023 update. *Eur Urol*. 2023;83(Issue6):548-560. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.02.027>.
- Lu B, Wu Y, Nielson CM, et al. Factors associated with acquisition and clearance of human papillomavirus infection in a cohort of us men: a prospective study. *The Journal of Infectious Diseases*. 2009;199(3):362-71. <http://dx.doi.org/10.1086/596050>.
- Giuliano AR, Lee J-H, Fulp W, et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *The Lancet*. 2011;377(9769):932-40. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)62342-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(10)62342-2).
- Kayes O, Ahmed HU, Arya M, et al. Molecular and genetic pathways in penile cancer. *The Lancet Oncology*. 2007;8(5):420-9. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(07\)70137-7](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(07)70137-7).
- Backes DM, Kurman RJ, Pimenta JM, et al. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. *Cancer Causes & Control*. 2008;20(4):449-57. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-008-9276-9>.
- Dai B, Ye D-W, Zhu Y-P, et al. Relationship between circumcision and human papillomavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *Asian Journal of Andrology*. 2017;19(1):125. <http://dx.doi.org/10.4103/1008-682x.175092>.
- Iorga L, Marcu R, Diaconu C, et al. Penile carcinoma and HPV infection (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020;20(1):91-96. <http://dx.doi.org/10.3892/etm.2019.8181>.
- Wolbarst AbrL. Circumcision And Penile Cancer. *The Lancet*. 1932;219(5655):150-3. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)24346-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(01)24346-3).
- Hebnes JB, Munk C, Frederiksen K, et al. The role of circumcision, tobacco, and alcohol use in genital human papillomavirus infection among men from Denmark. *Int J STD AIDS*. 2021;32(11):1028-1035. <https://doi.org/10.1177/09564624211014727>.
- Saibishkumar EP, Crook J, Sweet J. Neonatal circumcision and invasive squamous cell carcinoma of the penis: a report of 3 cases and a review of the literature. *Canadian Urological Association Journal*. 2013;2(1):39. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.525>.
- Harder T, Wichmann O, Klug SJ, et al. Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: a systematic review. *BMC Medicine*. 2018;16(1). <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-018-1098-3>.
- Giuliano AR, Viscidi R, Torres BN, et al. Seroconversion following anal and genital HPV infection in men: The HIM study. *Papillomavirus Research*. 2015;1:109-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pvr.2015.06.007>.
- Hillman RJ, Giuliano AR, Palefsky JM, et al. Immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (Type 6/11/16/18) vaccine in males 16 to 26 years old. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2012;19(2):261-7. <http://dx.doi.org/10.1128/cvi.05208-11>.
- Glombik D, Oxelbark Å, Sundqvist P, et al. Risk of second HPV-associated cancers in men with penile cancer. *Acta Oncologica*. 2021;60(5):667-71. <http://dx.doi.org/10.1080/0284186x.2021.1885056>.
- Araújo LA de, De Paula AAP, de Paula H da SC, et al. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in penile carcinoma: Association with clinic pathological factors. Tornesello ML, editor. *PloS one*. 2018;13(6):e0199557. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0199557>.

24. Gu W, Zhang P, Zhang G, et al. Importance of HPV in Chinese penile cancer: a contemporary multicenter study. *Frontiers in Oncology*. 2020;10. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2020.01521>.
25. Varma VA, Sanchez-Lanier M, Unger ER, et al. Association of human papillomavirus with penile carcinoma: A study using polymerase chain reaction and in situ hybridization. *Human Pathology*. 1991;22(9):908-13. [http://dx.doi.org/10.1016/0046-8177\(91\)90181-n](http://dx.doi.org/10.1016/0046-8177(91)90181-n).
26. Iwasawa A, Kumamoto Y, Fujinaga K. Detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in penile carcinoma by polymerase chain reaction and in situ hybridization. *Journal of Urology*. 1993;149(1):59-63. [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)35999-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347(17)35999-2).
27. Suzuki H, Sato N, Kodama T, et al. Detection of human papillomavirus DNA and state of p53 gene in Japanese penile cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 1994;24(1):1-6.
28. Gregoire L, Cubilla AL, Reuter VE, et al. Preferential association of human papillomavirus with high-grade histologic variants of penile-invasive squamous cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(22):1705-9. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/87.22.1705>.
29. Bezerra AL, Lopes A, Santiago GH, et al. Human papillomavirus as a prognostic factor in carcinoma of the penis: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. *Cancer*. 2001;91(12):2315-21.
30. Humbey O, Cairey-Remonnay S, Guérini JS, et al. Detection of the human papillomavirus and analysis of the TP53 polymorphism of exon 4 at codon 72 in penile squamous cell carcinomas. *European Journal of Cancer*. 2003;39(5):684-90. [http://dx.doi.org/10.1016/s0959-8049\(02\)00835-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0959-8049(02)00835-3).
31. Lont AP, Kroon BK, Horenblas S, et al. Presence of high-risk human papillomavirus DNA in penile carcinoma predicts favorable outcome in survival. *Int J Cancer*. 2006;119(5):1078-81. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.21961>.
32. Senba M, Kumatori A, Fujita S, et al. The prevalence of human papillomavirus genotypes in penile cancers from northern Thailand. *Journal of Medical Virology*. 2006;78(10):1341-6. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.20703>.
33. Prowse DM, Ktori EN, Chandrasekaran D, et al. Human papillomavirus-associated increase in p16INK4A expression in penile lichen sclerosus and squamous cell carcinoma. *British Journal of Dermatology*. 2007;158(2):261-5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08305.x>.
34. Scheiner MA, Campos MM, Ornellas AA, et al. Human papillomavirus and penile cancers in Rio de Janeiro, Brazil: HPV typing and clinical features. *International braz j urol*. 2008;34(4):467-76. <http://dx.doi.org/10.1590/s1677-55382008000400009>.
35. Guerrero D, Guarch R, Ojer A, et al. Hypermethylation of the thrombospondin-1 gene is associated with poor prognosis in penile squamous cell carcinoma. *BJU International [Internet]*. 2008;102(6):747-55. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410x.2008.07603.x>.
36. Yanagawa N, Osakabe M, Hayashi M, et al. Detection of HPV-DNA, p53 alterations, and methylation in penile squamous cell carcinoma in Japanese men. *Pathol Int*. 2008;58(8):477-82. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1827.2008.02259.x>.
37. Tornesello ML, Duraturo ML, Losito S, et al. Human papillomavirus genotypes and HPV16 variants in penile carcinoma. *International Journal of Cancer*. 2007;122(1):132-7. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.23062>.
38. Krustup D, Jensen HL, van den Brule AJC, et al. Histological characteristics of human papilloma-virus-positive and -negative invasive and in situ squamous cell tumours of the penis. *International J Exp Pathol*. 2009;90(2):182-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2613.2008.00636.x>.
39. Cubilla AL, Lloveras B, Alejo M, et al. The basaloid cell is the best tissue marker for human papillomavirus in invasive penile squamous cell carcinoma: a study of 202 cases from Paraguay. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(1):104-14. <http://dx.doi.org/10.1097/pas.0b013e3181c76a49>.
40. D'Hauwers KWM, Depuydt CE, Bogers JJ, et al. Human papillomavirus, lichen sclerosus and penile cancer: A study in Belgium. *Vaccine*. 2012;30(46):6573-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.08.034>.
41. Cubilla AL, Lloveras B, Alemany L, et al. Basaloid squamous cell carcinoma of the penis with papillary features. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(6):869-75. <http://dx.doi.org/10.1097/pas.0b013e318249c6f3>.
42. Do HTT, Koriyama C, Khan NA, et al. The etiologic role of human papillomavirus in penile cancers: a study in Vietnam. *British Journal of Cancer*. 2013;108(1):229-33. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2012.583>.
43. Hernandez BY, Goodman MT, Unger ER, et al. Human Papillomavirus Genotype Prevalence in Invasive Penile Cancers from a Registry-Based United States Population. *Frontiers in Oncology*. 2014;4. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2014.00009>.
44. Lebelo RL, Boulet G, Nkosi CM, et al. Diversity of HPV types in cancerous and pre-cancerous penile lesions of South African men: Implications for future HPV vaccination strategies. *Journal of Medical Virology*. 2013;86(2):257-65. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.23730>.
45. Steinestel J, Al Ghazal A, Arndt A, et al. The role of histologic subtype, p16INK4a expression, and presence of human papillomavirus DNA in penile squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2015;15(1). <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-015-1268-z>.
46. Djajadiningrat RS, Jordanova ES, Kroon BK, et al. Human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer and association with clinical outcome. *Journal of Urology*. 2015;193(2):526-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2014.08.087>.
47. Singh P, Sharma P, Panaiyadiyan S, et al. Association of human papillomavirus in penile cancer: A single-center analysis. *Indian Journal of Urology*. 2022;38(3):210. http://dx.doi.org/10.4103/iju.iju_41_22.
48. Miralles-Guri C, Bruni L, Cubilla AL, et al. Human papillomavirus prevalence and type distribution in penile carcinoma. *J Clin Pathol*. 2009;62(10):870-8. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.2008.063149>.
49. Fai EK, Bhutta HA, Ali K. Progression of a Buschke-Lowenstein tumor into invasive squamous cell carcinoma. *JAAPA*. 2019 2019;32(6):1-4;32(6):1-4. <http://dx.doi.org/10.1097/01.JAA.0000554740.24182.ae>.
50. Haycox CL, Kuypers J, Krieger JN. Role of human papillomavirus typing in diagnosis and clinical decision making for a giant verrucous genital lesion. *Urology*. 1999;53(3):627-30. [http://dx.doi.org/10.1016/s0090-4295\(98\)00351-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0090-4295(98)00351-3).
51. Sherman RN, Fung HK, Flynn KJ. Verrucous carcinoma (Buschke-Lowenstein tumor). *Int J Dermatol*. 1991;30(10):730-3. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-4362.1991.tb02622.x>.
52. Pilotti S, Donghi R, D'Amato L, et al. HPV detection and p53 alteration in squamous cell verrucous malignancies of the lower genital tract. *Diagn Mol Pathol*. 1993;2(4):248-56.
53. Castrén K, Vähäkangas K, Heikkinen E, et al. Absence of p53 mutations in benign and pre-malignant male genital lesions with over-expressed p53 protein. *Int J Cancer*. 1998;77(5):674-8. [http://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0215\(19980831\)77:5<674::aid-ijc2>3.0.co;2-s](http://dx.doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(19980831)77:5<674::aid-ijc2>3.0.co;2-s).

54. Sasidharanpillai S, Ravishankar N, Kamath V, et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV) DNA among men with oropharyngeal and anogenital cancers: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2021;22(5):1351-64. <http://dx.doi.org/10.31557/apjcp.2021.22.5.1351>.
 55. Pan LJ, Ma JH, Zhang FL, et al. [HPV infection of the external genitalia in men whose female partners have cervical HPV infection (Chinese)]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2018;24(6):516-519.
 56. Beder Ribeiro CM, Ferrer I, Santos de Farias AB, et al. Oral and genital HPV genotypic concordance between sexual partners. *Clinical Oral Investigations*. 2013;18(1):261-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00784-013-0959-6>.
 57. Hellberg D, Valentin J, Eklund T, et al. Penile cancer: is there an epidemiological role for smoking and sexual behaviour? *BMJ*. 1987;295(6609):1306-8. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.295.6609.1306>.
 58. Maden C, Sherman KJ, Beckmann AM, et al. History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(1):19-24. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/85.1.19>.
- Поступила в редакцию 28.02.2023
 Прошла рецензирование 15.05.2023
 Принята в печать 15.06.2023

Сведения об авторах

Гаптулбарова Ксения Андреевна / Gaptulbarova Ksenia Andreevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1091-7528>.

Литвяков Николай Васильевич / Litviakov Nikolai Vasilievich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0714-8927>.

Ибрагимова Мариина Константиновна / Ibragimova Mariina Konstantinovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8815-2786>.



В.А. Солодкий, В.А. Титова, Г.А. Паньшин

Современная конформная лучевая терапия при противоопухолевом лечении местнораспространенного рака шейки матки

ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, Москва

V.A. Solodkiy, V.A. Titova, G.A. Panshin

Modern Conformal Radiation Therapy in the Antitumor Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer

Russian Research Center of Roentgenology and Radiology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

В настоящее время рак шейки матки (РШМ) является одним из основных социально значимых онкологических заболеваний у женщин различных возрастных групп. При этом сопутствующая химиолучевая терапия с последующей лучевой и автоматизированной брахитерапией является стандартным методом лечения, в первую очередь, местнораспространенного рака шейки матки (МРРШМ), со стадиями заболевания от IB3 до IVA по FIGO, и которая является весьма эффективным терапевтическим методом противоопухолевого лечения для многих пациенток. Следует подчеркнуть, что за последние два десятилетия был достигнут значительный прогресс в лечении РШМ, особенно в области радикальной химиолучевой терапии местно-распространенного рака шейки матки. При этом парадигмы лучевой терапии (ЛТ) перешли от двухмерного (2D) подхода, основанного исключительно на анатомических костных ориентирах, к трехмерному (3D) подходу с визуальным контролем за процессом проведения лучевой терапии, позволяющему доставлять увеличенные очаговые дозы облучения более точно к клиническим мишеням с максимальным сохранением органов риска. В данном кратком обзоре обсуждаются текущие достижения в области противоопухолевого лечения инвазивного МРРШМ с акцентом на визуализацию лечебного процесса (лучевой терапии и автоматизированной брахитерапии) при применении адъювантной и неoadъювантной химиотерапии и радикальной одновременной химиолучевой терапии. Особое внимание уделяется текущим достижениям и будущим направлениям исследований в области лучевой терапии с упором на трехмерную брахитерапию, ЛТ с модулированной интенсивностью под визуальным контролем, а также протонную ЛТ и иммунотерапию при одновременной химиолучевой терапии.

Ключевые слова: местнораспространенный рак шейки матки; дистанционная лучевая терапия; брахитерапия; химиотерапия; протонная терапия; иммунотерапия

Для цитирования: Солодкий В.А., Титова В.А., Паньшин Г.А. Современная конформная лучевая терапия при противоопухолевом лечении местнораспространенного рака шейки матки. Вопросы онкологии. 2023;69(5):824–834. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-824-834

Currently, cervical cancer (CC) is one of the major socially significant oncological diseases affecting women of various age groups. Concomitant chemoradiotherapy followed by radiotherapy and automated brachytherapy is the standard treatment method, primarily for locally advanced cervical cancer (LACC) with disease stages ranging from IB3 to IVA according to FIGO, and it is a highly effective therapeutic approach for many patients. It is worth noting that significant progress has been made in the treatment of CC, especially in the field of radical chemoradiotherapy for LACC, over the past two decades. In this regard, radiation therapy (RT) paradigms have shifted from a two-dimensional (2D) approach based solely on anatomical bony landmarks to a three-dimensional (3D) approach with visual control of the radiation therapy process, allowing for the delivery of increased focal radiation doses more accurately to clinical targets with maximum organ-at-risk preservation. This brief review discusses current achievements in the treatment of invasive LACC with a focus on the visualization of the therapeutic process (RT and automated brachytherapy) when using adjuvant and neoadjuvant chemotherapy and radical concurrent chemoradiotherapy. Particular attention is paid to current achievements and future research directions in the field of RT, with an emphasis on three-dimensional brachytherapy, intensity-modulated radiotherapy (IMRT) under visual control, proton RT, and immunotherapy in conjunction with concurrent chemoradiotherapy.

Keywords: locally advanced cervical cancer; external beam radiotherapy; brachytherapy; chemotherapy; proton therapy; immunotherapy

For citation: Solodkiy VA, Titova VA, Panshin GA. Modern conformal radiation therapy in the antitumor treatment of locally advanced cervical cancer. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(5):824–834 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-824-834

✉ Контакты: Паньшин Георгий Александрович, эл. почта: g.a.panshin@mail.ru

Введение

Рассмотрев в нашей предыдущей работе эволюционные направления, связанные с оптимизацией аппаратурно-дозиметрического обеспечения и медицинских технологий лучевой терапии местнораспространенного рака шейки матки (РШМ) [1], в настоящей статье считаем целесообразным дать современный анализ непосредственных, ближайших и отдаленных результатов противоопухолевой терапии, а также возможные перспективы повышения эффективности специального лечения этого социально значимого онкологического заболевания у женщин различных возрастных групп.

На сегодняшний день рак шейки матки занимает четвертое место в мире по заболеваемости после рака молочной железы, колоректального рака и рака легких и второе по распространенности в развивающихся странах с предполагаемой вероятностью его выявления в пределах 470 000 новых случаев в год [2].

В то же время, по имеющимся оценкам, во всем мире в 2020 г. было выявлено уже около 604 000 новых случаев этого заболевания и 342 000 смертей от него, хотя заболеваемость и смертность сильно различаются между различными странами [3].

В Российской Федерации до настоящего времени наблюдается хоть и небольшой, но довольно неуклонный рост заболеваемости РШМ. Так в период с 2011 по 2021 гг. число женщин с впервые установленным данным диагнозом выросло с 14 831 до 15 364 случаев [4].

Следует подчеркнуть, что, несмотря на наличие программ скрининга, примерно у 30 % пациенток при первичной постановке диагноза выявляется уже поздняя стадия заболевания, а у 30–50 % из них в первые 5 лет после проведения специального лечения обнаруживаются рецидивы опухолевого процесса [5], в связи с чем его результаты особенно для пациенток с местнораспространенным раком шейки матки (МРРШМ) остаются довольно плохими, т. к. 5-летняя общая выживаемость (ОВ) у таких пациенток составляет всего лишь около 55 % [6, 7].

Следует подчеркнуть, что добавление одно-временной химиотерапии к лучевой терапии улучшило прогноз для этих пациентов; однако, вместе с тем, связанная с лечением токсичность и развитие отдаленных рецидивов до настоящего времени все еще остаются достаточно острой проблемой при лечении МРРШМ [8, 9].

Необходимо также подчеркнуть и тот факт, что своевременная постановка адекватного онкологического диагноза в любой клинической ситуации, имеет решающее значение для вы-

бора и проведения соответствующего индивидуального безошибочного противоопухолевого лечения. В настоящее время, согласно новой системе стадирования Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO) 2018 г., стадии IB3- IVA являются поздними и классифицируются как МРРШМ [10]. Причем, для этой группы пациенток специальное противоопухолевое лечение в виде мультимодального подхода к его реализации включает в своей основе неoadъювантную химиолучевую терапию, дистанционную лучевую терапию с последующей брахитерапией и гистерэктомия [11–13]. При этом следует отметить, что спасательная (сальважная) гистерэктомия возможна только у небольшой части больных с МРРШМ, а прогноз у пациенток с локальным рецидивом заболевания является весьма неблагоприятным и, в конечном итоге, практическая польза от проведения спасительной хирургии представляется весьма сомнительной [14]. К сожалению, приходится констатировать, что, несмотря на беспрецедентные возможности профилактики и применение современного алгоритма диагностического исследования пациенток РШМ, в целом, решить эту проблему с позиции диагностики опухолевого процесса на 0–1 стадиях заболевания и проведения, при этом, адекватного противоопухолевого монолечения (органосохраняющие хирургия или лучевая терапия) до настоящего времени окончательно реализовать практически не удалось [15]. Это обстоятельство заставляет исследователей в настоящее время, как и десять лет назад, все чаще сталкиваться в своих клинических исследованиях именно с «местнораспространенным раком шейки матки» и прибегать к разработке и внедрению, при этом все более дорогостоящих программ многокомпонентного лечения с целью достижения удовлетворяющих результатов специальной противоопухолевой терапии у данной категории онкогинекологических больных [16, 17]. Причем, в основном, эти программы включают использование медицинской ускорительной техники в рамках реализации современных высокотехнологичных визуально контролируемых и адаптивных радиотерапевтических методик, например, таких как VMAT, IMRT и аппаратной брахитерапии (БТ) с применением различных источников излучения (Cf, Ir; Co-60) в сочетании с полихимиотерапией как в нормодозном, так и высокодозном режимах их реализации, причем достаточно часто в условиях радиомодификации [18–24]. На сегодняшний день стандартное лечение МРРШМ состоит из комбинации радиосенсибилизирующей химиотерапии и сочетанной химиолучевой терапии (СХЛТ) — дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) с последующей брахитерапией [25, 26].

При этом, следует подчеркнуть, что СХЛТ является стандартом лечения МРРШМ с 1999 г., основываясь на результатах пяти рандомизированных контролируемых исследований III фазы, показавших преимущество выживаемости больных на 30-50 % за счет добавления к лучевой терапии химиотерапии на основе цисплатина (GOG 85, GOG 120, GOG 123, SWOG 8797/Intergroup 0107, RTOG 9001) [27-32].

Адьювантная химиотерапия при МРРШМ. Касаясь клинических испытаний, в частности при применении адьювантной химиотерапии, следует отметить, что в уже закончившемся в 2021 г. рандомизированном исследовании III фазы (NCT01414608 — адьювантная химиотерапия после химиолучевой терапии в качестве основного метода лечения МРРШМ, по сравнению с одной химиолучевой терапией. Исследование OUTBACK), включающем 900 пациенток с МРРШМ (стадии IB-IVA по FIGO), не было показано различий в 5-летней общей выживаемости в обеих группах больных (72 % против 71 %, ОР 0,91, 95 % ДИ от 0,70 до 1,18). При этом, в целом, отмечалась чрезмерная токсичность при дополнительном проведении адьювантной химиотерапии (86,5 % против 46,3 %, $p < 0,001$) на фоне отсутствия преимуществ в отношении выживаемости больных [33, 34]. Правда, следует отметить, что в данное исследование не были включены пациентки, нуждающиеся в проведении брахитерапии, или с метастазами в парааортальные лимфатические узлы. Вместе с тем, как известно, в настоящее время стандартом лечения МРРШМ является облучение всего таза и, при показаниях, парааортальных лимфатических узлов, проводимое одновременно с химиотерапией и брахитерапией. При этом вовлечение в опухолевый процесс парааортальных и/или тазовых лимфатических узлов (стадия IIIC по FIGO) является предиктором выживаемости и, в целом, маркером неблагоприятного прогноза у данной категории онкогинекологических больных. Вместе с тем лучевая терапия на область парааортальных лимфатических узлов, реализуемая с применением расширенных полей облучения, обычно используется или в профилактических целях, когда лимфоузлы не выявляются с помощью диагностических методов исследований, но при наличии факторов риска, таких, например, как выраженная лимфоваскулярная инвазия, или после проведения биопсии тазовых лимфоузлов и получения положительного результата проведенного исследования [35]. В то же время следует напомнить, что концепция расширенного парааортального облучения была впервые определена в 1980-х гг. на основе ряда проведенных исследований [36-38]. При этом, в частности, на основе протокола RTOG 7920,

PJ Eifel и соавт. представили результаты рандомизированного исследования 403-х женщин с МРРШМ стадии IIВ-IVА (диаметр опухоли более или равный 5 см или выявлялись пораженные тазовые лимфатические узлы), в котором сравнивали лучевую терапию с применением расширенного поля облучения (РЛТ) и лучевую терапию таза с сопутствующей терапией фторурацилом и цисплатином (ЛТ + ПХТ). В целом, при среднем времени наблюдения 6,6 года общая выживаемость больных, получавших ЛТ + ПХТ была значительно выше, чем у пациенток, получавших РЛТ (через 8 лет — 67 % против 41 %, $p < 0,0001$). Было также отмечено и общее снижение риска развития рецидива заболевания у данных групп пациенток (с 66 % при РЛТ до 36 % при ЛТ + ПХТ). При этом частота серьезных поздних осложнений лечения была практически одинаковой для двух исследовательских групп [39]. Следует отметить, что в ряде проведенных исследований было также показано, что лучевая терапия с модулированной интенсивностью значительно снижает дозу облучения на органы риска (желудочнокишечный тракт, мочеполовая система и гематологические органы), по сравнению с конформной лучевой терапией, что позволяет более эффективно и безопаснее воздействовать на лимфатические коллекторы тазовой и брюшной областей [40, 41]. Кроме того, ретроспективный анализ, проведенный в четырех учреждениях во Франции в течение 15 мес. наблюдения, оценил также спиральное излучение (томотерапия) с применением расширенного поля облучения при МРРШМ с поражением парааортальных лимфатических узлов и выявил весьма низкие показатели острой мочеполовой и желудочнокишечной токсичности, а полученные краткосрочные результаты, с точки зрения контроля над тазовыми и парааортальными л/узлами и общей выживаемости больных, были сравнимы с результатами специального лечения у тех пациенток, которым применялись другие конформные методики лучевой терапии (42). Вместе с тем следует подчеркнуть, что ценность применения лучевой терапии на парааортальную область минимальна у пациенток с обширным неконтролируемым поражением органов малого таза или наличием отдаленных метастазов [43].

Неoadьювантная химиотерапия при МРРШМ. Касаясь применения неoadьювантной химиотерапии при МРРШМ, следует отметить, что в одной из последних статей, опубликованных в 2023 г., посвященной анализу изучения безопасности и эффективности проведения неoadьювантной химиотерапии при введении цисплатина и паклитаксела с последующим проведением одновременной стандарт-

ной химиолучевой терапии при МРРШМ по сравнению с проведением только стандартной схемы химиолучевой терапии, является статья китайских ученых в рамках проведения III фазы клинического исследования. При этом авторы включили в свою научную работу 50 пациенток с МРРШМ (стадия IIB–IVA по шкале FIGO 2018), результаты специального лечения которых продемонстрировали весьма хороший ответ со стороны опухолевого процесса. В целом, авторы показали, что данная схема противоопухолевого лечения вполне реальна и жизнеспособна в плане ее реализации в клинических условиях с достижением более высоких показателей как общей, так и безрецидивной выживаемостей, по сравнению с стандартной схемой проведения химиолучевой терапии ($p < 0,01$), причем на фоне вполне приемлемой токсичности [44]. Следует подчеркнуть и тот факт, что данное исследование проводилось в рамках все еще продолжающегося в настоящее время многоцентрового исследования фазы III «Индукционная химиотерапия плюс химиолучевая терапия в качестве терапии первой линии при местнораспространенном раке шейки матки (INTERLACE)», предусматривающего еженедельное проведение индукционной химиотерапии плюс химиолучевой терапии в качестве терапии первой линии при МРРШМ, в сравнении со стандартной химиолучевой терапией (при этом этап дистанционной лучевой терапии предусматривает подведение 40–50,4 Гр в 20–28 фракциях плюс внутрисполостная брахитерапия для достижения минимальной общей дозы EQD2 78–86 Гр) только у пациенток с МРРШМ (начало — сентябрь 2012 г, предполагаемая дата завершения основного исследования — август 2022 г., основное окончание — май 2026 г.), включающей 500 участников [45]. В связи с этим обстоятельством можно предположить, что уже довольно скоро мы сможем познакомиться с достоверной ролью неоадьювантной химиотерапии у пациенток с МРРШМ.

Брахитерапия при МРРШМ. Как известно, брахитерапия является неотъемлемой частью алгоритма специального лечения МРШМ, поскольку способствует повышению дозы лучевой терапии в области первичного опухолевого процесса до излечивающего уровня. При этом, например, по данным К Хан и соавт., использовавших в своем популяционном анализе базу данных (SEER), добавление БТ к лечению 7359 пациенток с МРРШМ (IB2-IVA по FIGO) было связано со значительно более высокой выживаемостью при абсолютном улучшении 4-летней, как онкоспецифической (64,3 % против 51,5 %, $p < 0,001$), так и общей выживаемости (58,2 % против 46,2 %, $p < 0,001$) у больных после

проведения дополнительной БТ по сравнению с теми пациентками, которые не получали БТ [46].

Следует подчеркнуть, что исторически сложилось так, что БТ при МРРШМ в прошлом веке проводилась с помощью 2D-метода, при котором эквивалентная кумулятивная доза 2 Гр (EQD2) составляла от 80 до 85 Гр и которая доставлялась к облучаемому объему тканей в соответствии с манчестерской системой, впервые введенной в клиническую практику в 1938 г. Однако с появлением КТ и МРТ процедура проведения БТ превратилась в методический подход, основанный на отношении к объему облучаемых тканей, с учетом изменений размера и положения опухоли при реализации курса радиотерапевтического лечения. Этот подход позволял проводить высокодозную конформную лучевую обработку клинического целевого объема с одновременным максимальным щажением органов риска.

При этом в 2005 г. European Brachytherapy Group и Европейское общество лучевой терапии и онкологии (GEC-ESTRO) опубликовали первые рекомендации по основным концепциям терминов, используемых для применения БТ на основе 3D-изображений (3D-БТ) [47].

С тех пор было разработано несколько согласованных руководств и протоколов по определению границ мишеней при брахитерапии РШМ [48–50]. При этом в нескольких исследованиях сообщалось об улучшении результатов локального контроля и выживаемости больных, а также снижении токсичности при использовании 3D-БТ по сравнению с 2D-БТ. Так, например, начатое в 2005 г. французское многоцентровое исследование STIC было первым проспективным нерандомизированным исследованием, в котором сравнивались радиотерапевтические методики (2D- и 3D-БТ) при лечении 801 пациентки с МРРШМ, и в котором было показано, что 3D-БТ возможна и безопасна в рутинной практике на фоне улучшения местного контроля с вдвое меньшей токсичностью, наблюдаемой при 2D планировании [51]. Хотелось бы подчеркнуть, что концепция использования МРТ для проведения 3D адаптивной брахитерапии под визуальным контролем (3D- IGABT) при МРРШМ была представлена еще около 20 лет назад. В целом же, 3D- IGABT может проводиться либо под контролем КТ, либо под контролем МРТ, причем последний протокол считается золотым стандартом, поскольку он предопределяет визуализацию и оконтуривание остаточного объема опухоли после дистанционной лучевой терапии. В связи с этим хотелось бы подчеркнуть, что исследование RetroEMBRACE является крупнейшим ретроспективным многоцентровым исследованием, проводимым в 12 медицинских

центрах, в первом всеобъемлющем отчете которого сообщается о результатах специального лечения 731 женщины с МРРШМ (IB-IVB по FIGO), получавших химиолучевую терапию и адаптивную брахитерапию под визуальным контролем (IGBT) с помощью КТ или МРТ. При этом А. Sturdza и соавт., анализирувшие его результаты, отметили, что IGBT в сочетании с радиохимиотерапией приводит к отличному локальному и регионарному (тазовому) контролю над опухолевым процессом, а также достижением высокой онкоспецифической и общей выживаемости на фоне невыраженной токсичности. При этом 3/5-летние актуариальный локальный контроль над опухолью, регионарный (тазовый) контроль, онкоспецифическая выживаемость и общая выживаемость составили, соответственно, 91 % / 89 %, 87 % / 84 %, 79 % / 73 %, 74 % / 65 %, что является, в принципе, улучшением результатов ранее проводимого в историческом плане специального лечения с использованием 2D-БТ [52]. В то же время в недавно опубликованных результатах уже проспективного многоцентрового когортного исследования EMBRACE-I, оценивающего локальный контроль над опухолевым процессом и токсичность после химиолучевой терапии с последующей IGABT на основе МРТ у 1 251 пациентки с МРРШМ (IB- IVB по FIGO) были получены следующие данные. При медиане наблюдения 51 месяц актуариальный общий 5-летний локальный контроль над опухолевым процессом достиг 92 %, а актуариальная кумулятивная 5-летняя токсичность 3-5 степени выраженности составила всего 6,8 %, причем для мочеполовой системы — 8,5 %, для желудочно-кишечного тракта — 5,7 % и для вагинальных осложнений и свищей — 3,2 %. В целом, авторы пришли к выводу о том, что химиолучевая терапия и IGABT на основе МРТ приводят к эффективному и стабильному долгосрочному локальному контролю над первичным опухолевым процессом на всех стадиях МРРШМ [53]. В другом исследовании RetroEMBRACE, посвященном оценке влияния на локальный контроль и позднюю токсичность применения уже комбинированной внутрисполостной (ВП) и интерстициальной (ВТ, внутритканевой) брахитерапии (ВП/ВТ) в большой многоцентровой популяции, L. Fokdal и соавт. проанализировали результаты данного специального лечения 610 пациенток с МРРШМ, которые были разделены на две практически равнозначные группы с применением внутрисполостной ВП (n = 310) и внутритканевой (ВТ) лучевой терапии (n = 300). При этом именно в группу ВП/ВТ входило более чем 20 % всех исследуемых пациенток. В результате проведенного исследования не было обнаружено существенной

разницы в развитии поздней токсичности между группой ВП/ВТ и группой ВП. Таким образом, в целом, авторы резюмировали, что комбинированная ВП/ВТ брахитерапия улучшает терапевтическое соотношение при МРРШМ, позволяя повышать очаговую дозу, специфичную для опухоли, что приводит к значительно более высокозначимому местному контролю над опухолем процессом при больших опухолях без дополнительного развития поздних радиационных осложнений, связанных с лечением [54]. Таким образом, полученные результаты представляют собой несомненный конкретный прорыв в лечении МРРШМ, а установленные методики противоопухолевого лечения данной категории онкогинекологических больных можно считать в качестве эталона для клинического применения и использования для всех будущих исследований. При этом несомненно, что исследования EMBRACE-I и RetroEMBRACE явились важным шагом вперед для достижения международного консенсуса в отношении определения селективных целей и очаговых доз в адаптивной брахитерапии под визуальным контролем при МРРШМ. Необходимо подчеркнуть, что следующим логическим шагом, в принципе, является подтверждение превосходного клинического результата с использованием самых передовых методов дистанционной лучевой терапии и брахитерапии, основанных на доказательном протоколе предполагаемых доз и объемов облучения. В связи с этим следующее исследование EMBRACE II представляет собой интервенционное и обсервационное многоцентровое исследование, целью которого является поддержка и улучшение высокого уровня местного, локального и системного (дистанционного) контроля над опухолевым процессом с использованием современного противоопухолевого лечения с применением передовых методов лучевой терапии (IMRT и IGRT) и брахитерапии (внутриполостная/внутритканевая лучевая терапия. Клиническая проверка) при одновременной минимизации частоты развития побочных реакций для всех органов риска (прямая кишка, сигмовидная кишка, мочевого пузыря и влагалище) в плане повышения качества жизни больных МРРШМ [55]. При этом следует подчеркнуть, что EMBRACE II основывается на результатах исследования EMBRACE, которые уже внедряются в повседневную клиническую практику и направлены для дальнейшего повышения эффективности противоопухолевой терапии всех стадий РШМ с использованием современных методов конформной лучевой терапии и брахитерапии.

Протонная лучевая терапия при МРРШМ. Улучшение результатов специального противоопухолевого лечения при целом ряде злокаче-

ственных новообразований, с помощью передовых радиотерапевтических методов на основе фотонов, вызвали вполне определенный интерес у исследователей, направленный на проверку гипотезы о том, может ли протонно-лучевая терапия (ПЛТ) помочь в дальнейшем максимизировать результаты терапевтического воздействия при гинекологическом раке. При этом исходные подходы в этом направлении использовали протонную терапию в качестве повышения очаговой дозы у пациенток, не подходящих для проведения БТ. Так, например, первоначальный японский опыт с 25 пациентками с МРРШМ (стадии IIB-IVA по FIGO), которым после внешнего фотонного облучения таза применяли протонную терапию для достижения медианы очаговой дозы на первичный опухолевый очаг в среднем, 86 Гр при наблюдении в течение среднего периода 139 мес. (диапазон 11–184 мес.) продемонстрировал превосходный локальный контроль над местным опухолевым процессом. Так пятилетний локальный контроль у пациенток со стадиями IIB и IIB/IVA составил, 100 % и 61 % соответственно, а десятилетняя общая выживаемость при этих стадиях опухолевого процесса составила 89 % и 40 % соответственно. Вместе с тем, через 5 лет у 4 % пациенток развились тяжелые (4 степени и более) поздние постлучевые осложнения со стороны кишечника или мочевого пузыря [56]. Таким образом, в целом, было показано, что современная техника проведения протонной терапии весьма эффективна для тех больных, которым противопоказано внутриполостное облучение с достижением, при этом превосходных кумулятивных доз на первичный опухолевый очаг, по сравнению даже с стереотаксической лучевой терапией на основе объемно-модулированной дуговой терапии (VMAT) [57–61]. В то же время следует подчеркнуть, что даже самые современные методы проведения дистанционной лучевой терапии на первичный опухолевый очаг при МРРШМ, в т. ч. даже и такие, как протонная терапия с модулированной интенсивностью, в связи с развитием постлучевых осложнений со стороны органов риска при ее реализации, не могут сравниться с результатами специального лечения при проведении 3D- IGABT, которая, в связи с этим, и на сегодняшний день продолжает оставаться стандартом локального лечения МРРШМ.

Брахитерапия при МРРШМ. Иммуноterapia при МРРШМ, как дополнение к химиолучевой терапии. Необходимо отметить, что достижения в области химиолучевой терапии при лечении МРРШМ, особенно при использовании под визуальным контролем высокотехнологичных современных конформных дистанционных методов лучевой терапии (ИМРТ/VMAT) и брахитерапии

(IGABT) на основе МРТ, привели к улучшению профиля локального контроля над опухолевым процессом на фоне снижения токсичности у данной категории онкогинекологических больных. Тем не менее общая выживаемость у пациенток с прогрессирующим заболеванием при МРРШМ остается, до настоящего времени, все еще весьма удручающей, и при этом считается, что данная ситуация, в основном, обусловлена развитием отдаленных метастазов, а, отнюдь, не локальными рецидивами. Таким образом, необходимы новые дополнительные системные методы специального лечения для улучшения выживаемости у пациенток с МРРШМ, одним из которых представляется иммунотерапия. Считается, что РШМ является высокоиммуногенным, т. к. он является вирусным типом рака (ВПЧ — вирус папилломы человека), поэтому он, в принципе, должен поддаваться лечению иммунотерапией. При этом, как известно, РШМ входит в число опухолей с наибольшим количеством соматических мутаций, образованием неоантигенов и инфилтратом иммунных клеток [62, 63]. Следует также подчеркнуть, что знаковое исследование «Атлас генома рака» по инвазивному РШМ выявило несколько целевых мутаций в этом типе рака, особенно амплификации лиганда запрограммированной смерти регуляторов контрольных точек иммунного ответа (PD-L1 и PD-L2 [64]). Наконец, несколько других исследований показали что ВПЧ-позитивность связана именно с повышенной экспрессией PD-L1 [65, 66]. Следует подчеркнуть, что в совокупности все эти факторы свидетельствуют в пользу того, что РШМ должен реагировать на таргетную терапию ингибиторами контрольных точек. В связи с этим обстоятельством на сегодняшний день проводятся десять клинических испытаний, оценивающих комбинацию иммунотерапии и радикальной химиолучевой терапии при лечении РШМ. При этом, в частности, в июне 2021 г. компания Merck объявила о том, что двойное слепое рандомизированное исследование фазы 3 KEYNOTE-826 (NCT03635567) достигло своей основной конечной точки в отношении общей (ОВ) и без прогрессирования (БП) выживаемости для лечения первой линии больных с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим РШМ. В общей сложности 548 пациенток получали пембролизумаб или плацебо в соотношении 1:1 каждые 3 недели плюс химиотерапию на основе препаратов платины и, по усмотрению исследователя, бевацизумаб. Результаты первого промежуточного анализа были недавно опубликованы в ноябрьском выпуске журнала New England Journal of Medicine за 2021 г. и показали, что медиана ВБП составляет 10,4 мес. в группе больных с пембролизумабом

и 8,2 мес. в группе плацебо, $p < 0,001$). В то же время 2-летняя ОВ составила 53,0 % в группе с пембролизумабом и 41,7 % в группе плацебо, $p < 0,001$). Вместе с тем, наиболее частые побочные эффекты 3–5 степени выраженности возникали у 81,8 % пациентов в группе пембролизумаба и у 75,1 % пациентов в группе плацебо, из которых были анемия (30,3 % — в группе пембролизумаба и 26,9 % — в группе плацебо) и нейтропения (12,4 % и 9,7 % соответственно), причем явления 5-й степени встречались у 14 пациентов в каждой группе (4,6 % и 4,5 % соответственно) (ClinicalTrials.gov, NCT03635567) [67]. В конечном итоге, в целом, авторы пришли к выводу о том, что ВБП и ОВ были значительно выше при приеме пембролизумаба, чем при приеме плацебо среди пациенток с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим РШМ, которые также получали химиотерапию с бевацизумабом или без него. В то же время в продолжающемся и на сегодняшний день исследовании NCT04221945 ENGOT-cx11/KEYNOTE-A18 (Рандомизированное двойное слепое исследование III фазы по оценке эффективности и безопасности комбинации пембролизумаба с одновременной сочетанной лучевой терапией по сравнению с плацебо в сочетании с сопутствующей химиолучевой терапией для лечения местно-распространенного рака шейки матки высокого риска прогрессирования) планируется набор 980 пациенток (начало — 12 мая 2020 г., завершение — 7 декабря 2024 г.) с МРРШМ (FIGO 2014, стадии IIB с поражением лимфоузлов или стадии III-IVA), которые не получали предшествующего лечения. Рандомизация будет стратифицирована на основе применения метода конформной дистанционной лучевой терапии (IMRT или VMAT в сравнении с не-IMRT), стадии рака на момент скрининга (стадия IB2-IIB в сравнении с III-IVA) и запланированной общей дозы лучевой терапии [68]. Несомненно, что результаты этого и других продолжающихся исследований весьма ожидаемы, и в дальнейшем они, возможно, позволят дать окончательный ответ на вопрос о том, может ли при МРРШМ иммунотерапия совместно с сочетанной конформной лучевой терапией с химиотерапией улучшить системный (дистанционный) контроль над опухолевым процессом и, в целом, повысить выживаемость больных с МРРШМ без значительного увеличения токсичности.

Заключение

Лучевая терапия играет первостепенную роль в лечении МРРШМ. При этом за последние два десятилетия технологии радиационной онкологии быстро развивались. Примечательно, что

использование современных высокотехнологичных методик дистанционной лучевой терапии (VMAT/IMRT), в т. ч. и с визуальным контролем (IG-IMRT) и высокодозной внутриволостной брахитерапии под управлением 3D-изображения (3D-IGABT) значительно улучшило результаты лечения и профили токсичности для пациентов с МРРШМ и в настоящее время эта методика противоопухолевой терапии при МРРШМ считается золотым стандартом специального лечения при данной онкологической патологии во многих странах. Тем не менее, еще есть вполне определенные практические возможности для совершенствования методик специального лечения, включающие добавление иммунотерапии к схемам химиолучевой терапии или переход к еще более персонализированному подходу к лечению МРРШМ с идентификацией факторов риска и биомаркеров, которые можно использовать для возможной деэскалации опухолевого роста и усиления эффекта лечения в соответствии с индивидуальной группой риска пациенток (возможно, EMBRACE III?).

В настоящее время успехи иммунотерапии постоянно возрастают, причем с высоким уровнем доказательства того, что результаты лечения пациентов улучшаются, главным образом, при местнораспространенной и метастатической стадий заболевания, однако необходим окончательный анализ продолжающихся испытаний применения иммунолучевой терапии при МРРШМ.

Будущие перспективы

На сегодняшний день представляется достаточно неоспоримым тот факт, что для пациенток с МРРШМ необходимы более совершенные системные методы лечения, например, такие как новые терапевтические подходы, сочетающие лучевую и химиотерапию с современной молекулярной терапией. При этом таргетная молекулярно-прицельная терапия может воздействовать на резистентные сигнальные пути опухолевых клеток, которые могут вызывать развитие отдаленных рецидивов заболевания. Другой подход включает применение неоадьювантной химиотерапии с последующей лучевой терапией у пациенток с пораженными парааортальными лимфатическими узлами, которые не реагируют на лучевую терапию с применением расширенных полей облучения. При этом представляется, что именно антиангиогенные препараты могут стать еще одним новым терапевтическим подходом, который будет способствовать оказанию действенной помощи этим пациенткам. Несомненно, что следует также интенсифицировать применение стереотаксических методов облучения, особенно ограниченных опухолевых очагов

в сочетании с агрессивной иммунотерапией или химиотерапией. При этом ценность такого подхода к проведению специального лечения больных с МРРШМ заключается в реализации более короткого курса облучения с меньшим количеством побочных эффектов и возможностью, в частности, проведения, в связи с этим более интенсивной завершающей химиотерапии [69, 70].

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов:

Солодкий В.А. — концепция и научный дизайн исследования, участие в обсуждении и интерпретации полученных данных по теме публикации, утверждение окончательного варианта статьи;

Титова В.А. — концепция и научный дизайн исследования, сбор и научная обработка литературных данных по теме публикации, участие в обсуждении и интерпретации полученных данных, редактирование текста;

Паньшин Г.А. — сбор и научная обработка литературных данных по теме публикации, участие в обсуждении и интерпретации полученных данных, подготовка первого варианта и редактирование окончательного текста статьи в соответствии с Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы.

Authors' contributions

Solodkiy V.A. — contributed to the research conceptualization and scientific design, actively participated in discussions and the interpretation of acquired data related to the publication's subject matter, and provided final approval for the article;

Titova V.A. — played a key role in formulating the research concept and scientific design, conducted comprehensive literature data collection and analysis pertinent to the topic of the publication, actively engaged in discussions and data interpretation, and performed text editing;

Panshin G.A. — assisted in gathering and scientifically processing relevant literature data for the publication, actively contributed to discussions and data interpretation, was responsible for crafting the initial draft, and performed the final editing of the article in accordance with the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals.

ЛИТЕРАТУРА

1. Солодкий В.А., Титова В.А., Паньшин Г.А. Эволюционное развитие технологий лучевой терапии местнораспространенного рака шейки матки. Вопросы онкологии, 2023;69(1):15-23 [Solodkiy VA, Titova VA, Panshin GA. Evolutionary development of radiotherapy technologies in locally advanced cervical cancer. Voprosy Onkologii. 2023;69(1):15-23 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-1-15-23>.
2. Zhao M, Wu Q, Hao Y, et al. Global, regional, and national burden of cervical cancer for 195 countries and territories, 2007-2017: findings from the Global Burden of Disease Study 2017. BMC Womens Health. 2021;21(1):419. <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01571-3>.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
4. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022:239 [Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, eds. State of oncological care for the Russian population in 2021. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – Branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia. 2022:239 (In Russ.)].
5. Berek JS, Matsuo K, Grubbs BH, et al. Multidisciplinary perspectives on newly revised 2018 FIGO staging of cancer of the cervix uteri. J Gynecol Oncol. 2019;30(2):e40. <https://doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e40>.
6. Benard VB, Watson M, Saraiya M, et al. Cervical cancer survival in the United States by race and stage (2001-2009): Findings from the CONCORD-2 study. Cancer. 2017;123(Suppl 24):5119-5137. <https://doi.org/10.1002/cncr.30906>.
7. Han K, Milosevic M, Fyles A, et al. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;87(1):111-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.05.033>.
8. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. J Clin Oncol. 2008;26(35):5802-12. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.4368>.
9. Mileskin LR, Moore KN, Barnes EH, et al. Adjuvant chemotherapy following chemoradiotherapy as primary treatment for locally advanced cervical cancer versus chemoradiotherapy alone (OUTBACK): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2023;24(5):468-482. [https://doi.org/10.1016/S1473-2045\(23\)00147-X](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(23)00147-X).
10. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, et al. Cancer of the cervix uteri. Int J Gynaecol Obstet. 2018;143(Suppl 2):22-36. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12611>.
11. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Cervical cancer, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2019;17(1):64-84. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0001>.
12. Marth C, Landoni F, Mahner S, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(suppl_4):iv72-iv83. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx220>.
13. Gennigens C, De Cuypere M, Hermesse J, et al. Optimal treatment in locally advanced cervical cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2021;21(6):657-671. <https://doi.org/10.1080/14737140.2021.1879646>.
14. Azria E, Morice P, Haie-Meder C, et al. Results of hysterectomy in patients with bulky residual disease at the end of chemoradiotherapy for stage IB2/II cervical carcinoma. Ann Surg Oncol. 2005;12(4):332-7. <https://doi.org/10.1245/ASO.2005.05.020>.
15. Титова В.А. Медицинские аспекты отечественных инновационных технических и технологических возможностей

- дистанционной и контактной лучевой терапии в онкологии: наука-практическому здравоохранению. Трудный пациент. 2021;19(4):60-64 [Titova VA. Medical aspects of domestic innovative technical and technological capabilities of remote and contact radiation therapy in oncology: Science - practical health care. A Difficult Patient. 2021;19(4):60-64 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.224412/2074-1005-2021-4-60-64>.
16. Кравец О.А., Романова Е.А., Горбунова В.А. Клинические результаты лучевой и химиолучевой терапии местнораспространённого рака шейки матки. Российский онкологический журнал. 2020;25(3):92-102 [Kravets OA, Romanova EA, Gorbunova VA. Clinical results of radiation and chemoradiation therapy of locally advanced cervix cancer. Russian Journal of Oncology. 2020;25(3):92-102 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/1028-9984-2020-25-3-92-102>.
 17. Крейнина Ю.М. Стратегия и тактика лучевой терапии в многокомпонентном лечении местно-распространенного рака шейки матки. Автореф дис. ... докт. мед. наук. М. 2011:43 [Kreinina YuM. Strategy and tactics of radiotherapy in multicomponent treatment of locally advanced cervical cancer. Author's thesis. ... doctor of medical sciences. Moscow. 2011:43 (In Russ.)].
 18. Винокуров В.Л., Жаринов Г.М., Столярова И.В., и др. Результаты локального применения радиомодификаторов при лучевой терапии больных раком шейки матки и тела матки. Медицинская радиология. 1990;9:50 [Vinokurov VL, Zharinov GM, Stolyarova IV, et al. Results of local application of radiomodifiers in radiation therapy for patients with cervical and uterine body cancer. Medical Radiology and Radiation Safety. 1990;9:50 (In Russ.)].
 19. Бойко А.В., Демидова Л.В., Телеус Т.А., и др. Использование радиомодификации для расширения показаний к радикальному лучевому лечению больных с местно распространенными формами рака шейки матки - PDF (Русский). Казанский медицинский журнал. 2000;81(4):287-9 [Boyko AV, Demidova LV, Teleus TA, et al. The use of radiomodification to expand the indications for radical radiation treatment of patients with locally advanced forms of cervical cancer. Kazan Medical Journal. 2000;81(4):287-9 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/kazmj99852>.
 20. Шевченко Л.Н. Лучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки в условиях локальной лазериндуцированной гипертермии. Литературный обзор. Вестник РНЦРР. Статья опубликована 12 апреля 2010 года. [Shevchenko L.N. Radiation therapy for the locally advanced cervical carcinoma in the condition of the local laser-induced hyperthermia. Literature review. Vestnik of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 2010. (In Russ.)]. Available from: http://vestnik.mccr.ru/vestnik/v10/papers/shevch_v10.htm.
 21. Миндубаев Э.Ю., Насруллаев М.Н., Хасанов Р.Ш., и др. Оптимизация комплексного лечения местно-распространенного рака шейки матки IIb стадии с применением технологии гибридной радиомодификации. Вестник РНЦРР. Статья опубликована 30 ноября 2013 года. [Mindubaev EY, Nasrullaev MN, Hasanov RSh, et al. Stage IIb local cervical cancer complex treatment optimization with the technology of hybrid radiomodification. Vestnik of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 2013. (In Russ.)]. Available from: http://vestnik.mccr.ru/vestnik/v13/papers/burmistrov_v13.htm.
 22. Панов А.В., Бурмистров М.В., Зинченко С.В., и др. Метод комбинированной радиомодификации в комплексном лечении местно-распространенного рака шейки матки. Поволжский онкологический вестник. 2014;32-35 [Panov AV, Burmistrov MV, Zinchenko SV, etc. The method of combined radiomodification in the complex treatment of locally advanced cervical cancer. Oncology Bulletin Of The Volga Region. 2014;32-35 (In Russ.)].
 23. Rodionova OG, Gusareva MA, Sheiko EA, et al. Combination ozone therapy as an effective method of radiomodification in chemoradiation treatment of patients with cervical cancer. Journal of Clinical Oncology. 2021;39(15_suppl):17515-17515.
 24. Faye MD, Alfieri J. Advances in radiation oncology for the treatment of cervical cancer. Curr Oncol. 2022;29(2):928-944. <https://doi.org/10.3390/currncol29020079>.
 25. Mayadev JS, Ke G, Mahantshetty U, et al. Global challenges of radiotherapy for the treatment of locally advanced cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2022;32(3):436-445. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-003001>.
 26. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer. Version 4.2019 [Internet]. 2019. [cited 08.02.2021]. Available from: <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/cervical.pdf>.
 27. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. N Engl J Med. 1999;340(15):1137-43. <https://doi.org/10.1056/NEJM199904153401501>.
 28. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. N Engl J Med. 1999;340(15):1154-61. <https://doi.org/10.1056/NEJM199904153401503>.
 29. Katke A, Nanda R, Thejaswini B, et al. Weekly vs. tri-weekly cisplatin based chemoradiation in carcinoma cervix: a prospective randomized study of toxicity and compliance. Rep Pract Oncol Radiother. 2021;26(6):948-954. <https://doi.org/10.5603/RPOR.a2021.0115>.
 30. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol. 1999;17(5):1339-48. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.5.1339>.
 31. Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. J Clin Oncol. 2000;18(8):1606-13. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.8.1606>.
 32. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med. 1999;340(15):1144-53. <https://doi.org/10.1056/NEJM199904153401502>.
 33. Mileschkin LR, Moore KN, Barnes E, et al. Adjuvant chemotherapy following chemoradiation as primary treatment for locally advanced cervical cancer compared to chemoradiation alone: The randomized phase III OUTBACK Trial (ANZGOG 0902, RTOG 1174, NRG 0274). J Clin Oncol. 2021;39(Suppl. 18):LBA3.
 34. Gupta S. Adjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer: the ceiling remains unbroken. J Gynecol Oncol. 2019;30(4):e97. <https://doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e97>.
 35. Lee J, Lin JB, Chang CL, et al. Impact of para-aortic recurrence risk-guided intensity-modulated radiotherapy in locally advanced cervical cancer with positive pelvic lymph nodes. Gynecol Oncol. 2018;148(2):291-298. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.12.003>.

36. Gaffney DK, Jhingran A, Portelance L, et al. Radiation therapy oncology group gynecologic oncology working group: comprehensive results. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(5):956-62. <https://doi.org/10.1097/IGC.000000000000135>.
37. Rotman M, Choi K, Guse C, et al. Prophylactic irradiation of the para-aortic lymph node chain in stage IIB and bulky stage IB carcinoma of the cervix, initial treatment results of RTOG 7920. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990;19(3):513-21. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(90\)90475-y](https://doi.org/10.1016/0360-3016(90)90475-y).
38. Wolfson AH, Winter K, Crook W, et al. Are increased tumor aneuploidy and heightened cell proliferation along with heterogeneity associated with patient outcome for carcinomas of the uterine cervix? A combined analysis of subjects treated in RTOG 9001 and a single-institution trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(1):111-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.05.069>.
39. Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol*. 2004;22(5):872-80. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.07.197>.
40. Liang JA, Chen SW, Hung YC, et al. Low-dose, prophylactic, extended-field, intensity-modulated radiotherapy plus concurrent weekly cisplatin for patients with stage IB2-IIIB cervical cancer, positive pelvic lymph nodes, and negative para-aortic lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(5):901-7. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e31829f4dc5>.
41. Fernandez-Ots A, Crook J. The role of intensity modulated radiotherapy in gynecological radiotherapy: Present and future. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2013;18(6):363-70. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2013.08.001>.
42. Jouglar E, Thomas L, de la Rochefordière A, et al. Toxicity and early clinical outcomes in cervical cancer following extended field helical tomotherapy to para-aortic lymph nodes. *Cancer Radiother*. 2016;20(8):794-800. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2016.06.007>.
43. Sapienza LG, Gomes MJL, Calsavara VF, et al. Does para-aortic irradiation reduce the risk of distant metastasis in advanced cervical cancer? A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Gynecol Oncol*. 2017;144(2):312-317. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.11.044>.
44. Li J, Li Y, Wang H, et al. Neoadjuvant chemotherapy with weekly cisplatin and paclitaxel followed by chemoradiation for locally advanced cervical cancer. *BMC Cancer*. 2023;23(1):51. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10517-x>.
45. Induction Chemotherapy Plus Chemoradiation as First Line Treatment for Locally Advanced Cervical Cancer (INTERLACE), Registry name identifier: NCT01566240. *ClinicalTrials.gov*, 2023. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01566240> (accessed 2023-08-20).
46. Han K, Milosevic M, Fyles A, et al. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87(1):111-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.05.033>.
47. Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, et al. Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol*. 2005;74(3):235-45. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2004.12.015>.
48. Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol*. 2006;78(1):67-77. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2005.11.014>.
49. Hellebust TP, Kirisits C, Berger D, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group: considerations and pitfalls in commissioning and applicator reconstruction in 3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy. *Radiother Oncol*. 2010;96(2):153-60. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.06.004>.
50. Viswanathan AN, Erickson B, Gaffney DK, et al. Comparison and consensus guidelines for delineation of clinical target volume for CT- and MR-based brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90(2):320-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.06.005>.
51. Charra-Brunaud C, Harter V, Delannes M, et al. Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: results of the French STIC prospective study. *Radiother Oncol*. 2012;103(3):305-13. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.04.007>.
52. Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol*. 2016;120(3):428-433. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.03.011>.
53. Pötter R, Tanderup K, Schmid MP, et al. EMBRACE Collaborative Group. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2021;22(4):538-547. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30753-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30753-1).
54. Fokdal L, Sturdza A, Mazon R, et al. Image guided adaptive brachytherapy with combined intracavitary and interstitial technique improves the therapeutic ratio in locally advanced cervical cancer: Analysis from the retroEMBRACE study. *Radiother Oncol*. 2016;120(3):434-440. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.03.020>.
55. Pötter R, Tanderup K, Kirisits C, et al. EMBRACE Collaborative Group. The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2018;9:48-60. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2018.01.001>.
56. Kagei K, Tokuyue K, Okumura T, et al. Long-term results of proton beam therapy for carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(5):1265-71. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(02\)04075-0](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(02)04075-0).
57. Clivio A, Kluge A, Cozzi L, et al. Intensity modulated proton beam radiation for brachytherapy in patients with cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87(5):897-903. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.08.027>.
58. Marnitz S, Wlodarczyk W, Neumann O, et al. Which technique for radiation is most beneficial for patients with locally advanced cervical cancer? Intensity modulated proton therapy versus intensity modulated photon treatment, helical tomotherapy and volumetric arc therapy for primary radiation - an intraindividual comparison. *Radiat Oncol*. 2015;10:91. <https://doi.org/10.1186/s13014-015-0402-z>.
59. van de Schoot AJ, de Boer P, Crama KF, et al. Dosimetric advantages of proton therapy compared with photon therapy using an adaptive strategy in cervical cancer. *Acta Oncol*. 2016;55(7):892-9. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2016.1139179>.
60. Langendijk JA, Lambin P, De Ruyscher D, et al. Selection of patients for radiotherapy with protons aiming at re-

- duction of side effects: the model-based approach. *Radiother Oncol.* 2013;107(3):267-73. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.05.007>.
61. Widder J, van der Schaaf A, Lambin P, et al. The quest for evidence for proton therapy: Model-based approach and precision medicine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(1):30-36. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.10.004>.
 62. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature.* 2013;500(7463):415-21. <https://doi.org/10.1038/nature12477>.
 63. Wang J, Li Z, Gao A, et al. The prognostic landscape of tumor-infiltrating immune cells in cervical cancer. *Biomed Pharmacother.* 2019;120:109444. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109444>.
 64. Cancer Genome Atlas Research Network; Albert Einstein College of Medicine; Analytical Biological Services; et al. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature.* 2017;543(7645):378-384. <https://doi.org/10.1038/nature21386>.
 65. Liu C, Lu J, Tian H, et al. Increased expression of PD-L1 by the human papillomavirus 16 E7 oncoprotein inhibits anticancer immunity. *Mol Med Rep.* 2017;15(3):1063-1070. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6102>.
 66. Mezache L, Paniccia B, Nyinawabera A, et al. Enhanced expression of PD L1 in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancers. *Mod Pathol.* 2015;28(12):1594-602. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.108>.
 67. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2021;385(20):1856-1867. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112435>.
 68. Lorusso D, Xiang Y, Colombo N, et al. 254TiP ENGOT-cx11/KEYNOTE-A18: A phase III, randomized, double-blind study of pembrolizumab with chemoradiotherapy in patients with high-risk locally advanced cervical cancer. *Annals of Oncology.* 2020;31:1341-2. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.10.248>.
 69. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28(4):641-655. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001216>.
 70. Verma J, Monk BJ, Wolfson AH. New strategies for multimodality therapy in treating locally advanced cervix cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2016;26(4):344-8. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2016.05.003>.

Поступила в редакцию 03.05.2023

Прошла рецензирование 29.05.2023

Принята в печать 15.06.2023

Сведения об авторах

Солодкий Владимир Алексеевич / Solodky Vladimir Alekseevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>, SPIN-код: 9556-6556.

Титова Вера Алексеевна / Titova Vera Alekseevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9927-7832>, SPIN-код: 9410-6747.

Паньшин Георгий Александрович / Panshin Georgy Alexandrovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1106-6358>, SPIN-код: 3159-5642, эл. почта: g.a.panshin@mail.ru.



Т.Н. Шугинова^{1,2,3}, М.А. Симакова³, Ф.В. Моисеенко¹, Н.Л. Шапорова²

Патогенетические механизмы взаимосвязи хронической обструктивной болезни легких и рака легкого

¹ГБУЗ «СПб КНПЦСВМП(о) имени Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

T.N. Shuginova^{1,2,3}, M.A. Simakova³, F.V. Moiseenko¹, N.L. Shapорова²

Pathogenetic Mechanisms of the Relationship between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Lung Cancer

¹St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncologic), St. Petersburg, the Russian Federation

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of St. Petersburg, the Russian Federation

³Almazov National Medical Research Centre, Center for Personalized Medicine, St. Petersburg, the Russian Federation

Рак легкого и хроническая обструктивная болезнь легких являются самыми распространенными причинами смерти пациентов во всем мире. В основе этиологии этих болезней лежат изменения альвеолоцитов и других клеток, выстилающих поверхность легочного дерева, возникающие на фоне хронического взаимодействия с никотином и продуктами горения табака. Персистирующее воспаление в условиях нарушенных репаративных процессов, а также изменения на уровне эпигенетических процессов регуляции работы генома реализуются в структурно-функциональных изменениях легких. Исследования общегеномных ассоциаций среди пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и раком легкого, направленные на поиск генов-кандидатов развития этих полигенных заболеваний выявили общие локусы однонуклеотидных полиморфизмов холинергических рецепторов никотиновой альфа-субъединицы CHRNA3 и CHRNA5 и области в 4q31, 4q24 и 5q, что доказывает общность данных патологий. Эти данные подчеркивают важность расширения исследований, посвященных проблемам взаимосвязи и ассоциации рака легкого и хронической обструктивной болезни легких.

Ключевые слова: обзор; рак легкого; хроническая обструктивная болезнь легких; патобиологические процессы

Для цитирования: Шугинова Т.Н., Симакова М.А., Моисеенко Ф.В., Шапорова Н.Л. Патогенетические механизмы взаимосвязи хронической обструктивной болезни легких и рака легкого. Вопросы онкологии. 2023;69(5):835–843. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-835-843

✉ Контакты: Шугинова Татьяна Николаевна, эл. почта: shuginova@mail.ru

Lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are the most common causes of death in patients worldwide. The etiology of these diseases is based on alterations in alveolocytes and other cells that form the lining of the surface of the respiratory tree. These alterations manifest in the context of persistent exposure to nicotine and tobacco combustion products. Persistent inflammation under conditions of impaired reparative processes, as well as changes at the level of epigenetic processes of regulation of the genome, take place in structural and functional changes in the lungs. Genomic-wide association studies among patients with COPD and lung cancer, aimed at identifying candidate genes for the development of these polygenic diseases, have revealed common loci of single nucleotide polymorphisms of cholinergic receptors of nicotinic alpha subunit CHRNA3 and CHRNA5, as well as regions in 4q31, 4q24 and 5q, demonstrating the commonality of these pathologies. These data highlight the importance of expanding research on the interrelation and association between lung cancer and COPD.

Keywords: review; lung cancer; chronic obstructive pulmonary disease; pathobiological processes

For citation: Shuginova TN, Simakova MA, Moiseenko FV, Shapорова NL. Pathogenetic mechanisms of the relationship between chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer. Voprosy Onkologii. 2023;69(5):835–843 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-835-843

Введение

Структура легочного дерева включает в себя бронхи, терминальные бронхиолы и альвеолы. Последние обеспечивают газообмен и находятся в постоянном контакте с окружающим воздухом. Изменение его состава, в т. ч. при вдыхании пациентом, оказывает непосредственное действие на альвеолы. Наиболее распростра-

ненным видом подобного воздействия является курение табака. Хроническое взаимодействие альвеолоцитов и других клеток, выстилающих поверхность легочного дерева, с никотином и продуктами горения табака, а также с их производными вызывает со временем существенные изменения в структуре тканей. Не удивительно, что у пациентов с привычкой употребления продуктов горения табака существенно выше веро-

ятность нарушения репаративных процессов, клиническими проявлениями которых являются два наиболее частых заболевания легких — рак легкого (РЛ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Несмотря на полную противоположность патобиологических процессов, определяющих эти болезни (рак проявляется неконтролируемым делением клеток, в то время как ХОБЛ — воспалительным разрушением внеклеточного матрикса и гибелью альвеолоцитов), между ними есть связь, продемонстрированная в регистровых наблюдательных исследованиях. Более того, результаты, полученные в течение последнего десятилетия, говорят не только о схожих этиологических факторах, но также и о том, что ХОБЛ, возможно, играет определенную роль в возникновении злокачественных опухолей легочной паренхимы. Описание факторов взаимного влияния указанных патологий и является предметом обсуждения в данной обзорной статье.

Эпидемиологические доказательства связи ХОБЛ и рака легкого

Заболеваемость ХОБЛ превышает 328 млн человек в мире, при этом ежегодная смертность составляет около 3,5–4 млн пациентов. По данным Всемирной организации здравоохранения ХОБЛ относится к социально-значимым заболеваниям, занимает на сегодняшний день третье место в структуре смертности и, по предположениям экспертов, в ближайшие 15 лет выйдет на первое место [1]. Наряду со значительной распространенностью и ростом заболеваемости во всем мире для ХОБЛ характерна поздняя диагностика, достаточно частая инвалидизация и высокая смертность [2–4].

Выделяют следующие клинические варианты ХОБЛ:

1. Тип «А» — «розовые пытельщики» (преимущественно при наличии эмфиземы), характеризуется наличием одышки, гиперинфляции, легкой гипоксемии и низким показателем парциального давления двуокиси углерода (pCO_2).

2. Тип «В» — «синие отечники», выявляются гипоксемия, вторичная полицитемия, легочная гипертензия и признаки легочного сердца при ультразвуковом исследовании (УЗИ) [5].

Описанные клинические варианты очень важны для диагностики ХОБЛ. При типе «А» кашель встречается редко, прозрачная слизистая мокрота скудна: пациенты астеничные, с низким весом. Тип «В» характеризуется наличием хронического бронхита и синдрома обструкции. Хронический бронхит классически проявляется пролонгированным кашлем и выделением

мокроты в течение как минимум 3 месяцев в году на протяжении последних двух лет. Хронический бронхит ускоряет снижение функции легких, способствует прогрессированию, увеличивает риск обструктивных нарушений, повышает риск обострений, снижает качество жизни и может повысить риск смертности [6].

Согласно национальным клиническим рекомендациям, при постановке диагноза ХОБЛ необходимо проводить оценку степени тяжести, выраженности клинических симптомов, частоты обострений, фенотипа ХОБЛ (если это возможно), осложнений и сопутствующих заболеваний [7]. Фенотипическая классификация ХОБЛ неоднократно пересматривалась. На сегодняшний день определены следующие основные фенотипы ХОБЛ:

- фенотип сочетания астмы и ХОБЛ (asthma-COPD overlap - ACO) [8];
- фенотип эмфизематозный [9];
- фенотип бронхитический;
- фенотип смешанный [10].

Кроме того, свой вклад в тяжесть течения ХОБЛ вносят: коморбидная патология, часто встречающаяся у таких пациентов и представленная сердечно-сосудистыми заболеваниями, высоким индексом массы тела, диабетом, застойной сердечной недостаточностью и/или ишемической болезнью сердца [11, 12]; гериатрические синдромы, сопряженные с частыми обострениями и плохой функциональной способностью легких [13, 14], а также психосоматическая патология [13, 15].

Важнейшим методом диагностики ХОБЛ является спирометрия. Основными показателями, свидетельствующими о наличии бронхообструктивного синдрома, являются индексы Тиффно и Генслера, однако надо отметить, что их результаты могут не соответствовать клиническим проявлениям, что приводит к гиподиагностике [16].

Рак легкого (РЛ) считается одной из наиболее частых и смертельных форм злокачественных опухолей у взрослых, ассоциированных с воздействием экзогенных канцерогенов, среди которых наиболее распространенным является табачный дым [17]. Ежегодно в мире выявляется 1,8 млн новых случаев опухолей легкого. При этом в течение первого года после выявления погибает более половины больных. Отражением такой степени агрессивности течения является и 5-летняя выживаемость, которая для всех стадий заболевания не превышает 20 % [17].

Данные литературы, посвященные вопросам сочетания ХОБЛ и РЛ, противоречивы. Однако ученые все же склоняются к мысли о том, что сочетание обоих заболеваний может быть обусловлено общими факторами риска. Недав-

ний метаанализ показал, что риск развития РЛ в значительной степени связан с табакокурением и другими респираторными заболеваниями в анамнезе [18]. Аналогичная тенденция, как мы указывали выше, прослеживается и для ХОБЛ.

Некоторые исследователи считают, что фенотип ХОБЛ с преобладанием эмфиземы является независимым прогностическим фактором риска развития плоскоклеточного РЛ [19]. В то же время другие авторы делают выводы, что при сочетании эмфиземы и РЛ гистологическая структура опухоли чаще соответствует аденокарциноме [20].

Так или иначе, совокупность клинических данных на настоящий момент говорит о том, что максимальный риск возникновения опухолей легкого наблюдается у больных с эмфиземой и нарушением воздушного потока [21, 22]. При наличии этих паттернов возможно определить контингент лиц, которым необходима активная профилактика возникновения опухолей и которые должны подвергаться методам раннего выявления рака в обязательном порядке.

Тем не менее несмотря на сходство этиологических факторов, с точки зрения патогенеза возникновения ХОБЛ и РЛ имеют существенные различия. Так, в патогенезе ХОБЛ существенную роль играет дисфункция эндотелия — в частности, нарушение микроваскулярной реактивности (эндотелий-зависимая и эндотелий-независимая вазодилатация), которая обычно пропорциональна тяжести бронхиальной обструкции [23]. В тоже время опухоли легкого являются следствием накопления молекулярных нарушений в результате длительного взаимодействия клеток, выстилающих различные отделы легочного дерева, с повреждающими факторами [24].

На ранних стадиях курения защитные силы организма обеспечивают иммунный (окислительный) ответ и механизмы репарации ДНК и, вероятно, в определенной степени подавляют изменения, связанные с мутагенным фактором токсического влияния табака. Сигареты содержат примерно 10^{15} свободных радикалов (в расчете на одну затяжку), включая активные формы азота и кислорода. Эти активные формы повреждают клетки через ряд механизмов, включая повреждение ДНК (особенно митохондриальной ДНК), нарушая перекисное окисление липидов, окисление аминокислот и неорганических ферментных кофакторов [25]. Кроме того, широко известно, что табачный дым состоит из огромного количества канцерогенов (мышьяк, хром, никель и полициклические ароматические углеводороды: хризен, метилхолантрен, дибензантрацен, дибензакриден и др.), потенцирующих мутации, которые делают нормальной ткань потенциально иммуногенной [26].

Во время вдыхания табачного дыма первоначальная реакция организма связана с активацией врожденной иммунной системы, состоящей из эпителия, мукоцилиарного «лифта» и таких воспалительных клеток, как макрофаги и нейтрофилы, которые защищают дыхательные пути от химических и механических раздражителей и микробов (патоген-ассоциированных паттернов). Этот острый процесс в основном опосредуется сигнализацией Toll-подобного рецептора и рецептора интерлейкина-1 (interleukin-1, IL-1) с формированием комплекса (сигнасомы) с цитозольным адапторным белком MyD88 (myeloid differentiation factor 88 — миелоидный фактор дифференцировки 88). После стимуляции этот рецепторный комплекс активирует инфламмасому, высвобождая воспалительный интерлейкин-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β). Вторая линия защиты — адаптивный иммунитет, который в дыхательных путях в значительной степени опосредуется Т-лимфоцитами [27].

У большинства курильщиков бремя курения может быть нивелировано такими защитными механизмами организма, как антиоксиданты (супероксиддисмутаза, антипротеаза) и процессы репарации ДНК. Однако в случае и ХОБЛ, и РЛ защитные механизмы функционируют некорректно, что чаще всего и способствует возникновению обоих заболеваний [25]. Известно, что риск развития РЛ у пациентов с ХОБЛ в 2–5 раз выше по сравнению с курильщиками без ХОБЛ [28]. Было описано, что воспаление, обусловленное курением табака, может способствовать малигнизации через инфильтрацию слизистой воспалительными клетками, высвобождающими медиаторы воспаления (IL-1 β , интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)) и активные формы азота и кислорода [29]. Хроническое воспаление считается одним из механизмов патогенеза рака [30]. Бронхоальвеолярная лимфоидная ткань представлена множеством гемопоэтических воспалительных клеток и двумя барьерами, мешающими развитию эффективного противоопухолевого иммунитета. Одним из барьеров является иммуносупрессивное микроокружение, обусловленное альтернативной поляризацией, устанавливаемой моноцитарными и гранулоцитарными миелоидными супрессорными клетками (M2-макрофагами, регуляторными Т-клетками), приводящее к толерантности иммунной системы к потенциально злокачественным клеткам [31]. Другим препятствием является иммуноредакция рака, согласно концепции, впервые предложенной группой R.D. Schreiber и соавт. (2011) [31]. Система иммунного надзора выбирает трансформированные клетки, причем некоторые из них могут избежать иммунного клиренса; эти

выжившие клетки остаются в состоянии покоя до нескольких десятилетий (стадия равновесия), но дальнейшие итерации механизмов уклонения могут привести к подавлению иммунитета за пределами локальной микросреды, инициируя пролиферацию и канцерогенез [32, 33].

Также особое значение имеет метод определения эмфиземы у больных ХОБЛ, которая может быть фоном для развития опухолей легкого. В настоящее время общеизвестно, что компьютерная томография (КТ) является лучшим методом подтверждения эмфиземы легких при эмфизематозном и/или смешанном фенотипах ХОБЛ, но это также и лучший метод неинвазивной диагностики РЛ. Необходимо принимать во внимание различные методы выполнения КТ при этих двух нозологиях. Для ранней диагностики РЛ у больных ХОБЛ обсуждается широкое применение инспираторно-экспираторной компьютерной томографии, которая показывает большую выраженность структурных изменений со стороны пораженной опухолевым процессом эмфизематозной легочной ткани [34].

Генетические механизмы связи ХОБЛ и РЛ

Основным фактором риска обоих заболеваний, как с точки зрения влияния на возникновение, так и с точки зрения распространенности является курение табака, однако ХОБЛ, как правило, развивается лишь у 10–20 %, а РЛ — у 10–15 %, что подчеркивает значимость генетических нарушений [35].

Здесь необходимо сказать несколько слов о наследственной предрасположенности к ХОБЛ и РЛ. Т. Ingebrigtsen и соавт. (2010) изучили 22 422 датских и 27 668 шведских моно- и дизиготных пар близнецов и установили, что 60 % ХОБЛ имеет наследственную природу [36]. В исследованиях J.J. Zhou и соавт. (2013) установлено, что, по данным спирограммы, наследуемость обструктивных изменений в легких, обуславливающих скорость снижения объема форсированного выдоха в 1 сек. (ОФВ1) и отношению ОФВ1 к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), составляет около 37 %, в то время как наследуемость эмфизематозного фенотипа ХОБЛ (по данным КТ грудной клетки) составляет около 25 % [37]. Общегеномные ассоциативные исследования идентифицировали гены с однонуклеотидными полиморфизмами, связанные с ХОБЛ: *CHRNA3/CHRNA5* [38], *HHIP* [39], *FAM13A* [40] и *CYP2A6* [41]. Эти локусы восприимчивости коррелируют с различными фенотипами и тяжестью течения заболевания ХОБЛ. Одним из наиболее известных генетических факторов, непосредственно предрасполагающих к ХОБЛ, является дефицит α -1-антитрип-

сина (*SERPINA1*), вызывающий панлобулярную эмфизему у 1–3 % пациентов [42].

Также было проведено большое число исследований, направленных на выявление роли наследственного компонента в патогенезе опухолей легкого. Принято считать, что он проявляется в 15–25 % случаев РЛ. Так в одном из ранних исследований была показана связь между «семейным» РЛ и редким генетическим вариантом *6q23–25* [43]. Отдельную группу составляют опухоли легкого, возникающие у пациентов, которые никогда не курили, для этой группы среди наследственных факторов были предложены полиморфизмы *CYP1A1* и *GTSM1*, *MLH1* [44]. К сожалению, ни один из этих маркеров не используется для изменения характера наблюдения с целью более раннего выявления опухолей.

Тем не менее говоря о генетической предрасположенности важно сказать, что и первом случае (с ХОБЛ), и во втором, с опухолями легкого, значительно чаще может иметь место предрасположенность к формированию стереотипных изменений в легочной ткани в ответ на длительное воздействие табачного дыма, а не непосредственно к заболеванию. Длительное существование подобных структурных изменений, а также возникающие на их фоне функциональные отклонения (в частности, характеристик воздушного потока), и могут приводить к возникновению РЛ или ХОБЛ. Подобное сходство патогенетических этиологических механизмов может объяснять частичное совпадение генетических факторов предрасположенности, описанное для этих болезней [45]. Так, в нескольких исследованиях, проведенных с использованием метода полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS), были выявлены отдельные геномные варианты, определяющие повышенную предрасположенность и к ХОБЛ, и к РЛ [46, 47]. Некоторые из них, например, *rs7326277TT* вариант рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста 1 типа (VEGFR1) или полиморфизмы гена, кодирующего ИЛ10, связаны в т. ч. и с более активным протеканием эпителиально-мезенхимального перехода и воспаления в тканях в ответ на хроническое действие повреждающих агентов [48]. В одном из исследований, включившем более 250 000 человек были определены 35 генетических факторов, связанных с повышенным риском возникновения ХОБЛ [49]. Важно отметить, что из 35 факторов 13 играли существенную роль в функции легочной ткани, поэтому они могут в будущем рассматриваться как потенциальные терапевтические мишени. Тем не менее нерешенной задачей остается комплексный анализ связи генетических нарушений и вариантов с молекулярными процессами,

Таблица 1. Генетические факторы повышенного риска ХОБЛ и рака легкого

Ген	ХОБЛ	Рак легкого
SERPINA1 MZ A1AT	MZ гетерозиготы ассоциированы с ХОБЛ ($p = 0,04$)	A1AT превышена (12,3 %) ($p = 0,002$)
MMP1 MMP12	Комбинация MMP1 и MMP12 SNP связана с быстрым снижением легочной функции	MMP1 промотор, связанный с SNP с риском рака легких (ОШ 1,8; 95 % ДИ 1,3–2,4)
CYP1A1	Гомозиготная * 2A аллель	Обнаружен гомозиготный генотип M1 при 4,1 % случаев рака против 1,69 % контроля
EPHX1 и EPHX3	Экзон 3 как гетерозигота (ОШ 3; 95 % ДИ 1,2–7,1), так и гомозигота (ОШ 2,4; 95 % ДИ 1,1–5,1)	Риск рака легкого связан с высокой активностью EPHX ($p < 0,02$)
CHRNA3 и CHRNA5	CHRNA3 и CHRNA5 значимо связаны с эмфиземой ($p < 0,0002$) и бронхиальной обструкцией ($p = 0,004$)	CHRNA3 и CHRNA5 значимо связаны с раком легкого в трех независимых исследованиях
MPO	Нет данных	Снижение риска (ОШ 0,5; 95 % ДИ, 0,29–0,88) рака легкого с пониженной экспрессией A/G

SERPINA1 — Serpin peptidase inhibitor, clade A, member 1 — ингибитор пептидазы серпина, клада А, член 1; MZ — индивидуумы, имеющие один нормальный аллель и один аномальный аллель Z; A1AT — Alpha-1 antitrypsin deficiency — дефицит альфа-1 антитрипсина; MMP — matrix metalloproteinase — матриксная металлопротеиназа; SNP — single nucleotide polymorphism — олигонуклеотидный полиморфизм; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; CYP1A1 — cytochrome P450 subfamily 1, polypeptide 1 — цитохром 450, подсемейство 1, полипептид 1; EPHX1 — epoxide hydrolase 1 — микросомальная эпоксидгидролаза; CHRNA3 — cholinergic receptor, neuronal nicotinic, α -polypeptide 3 — субъединица альфа-3 никотиновых рецепторов ацетилхолина; CHRNA5 — cholinergic receptor, neuronal nicotinic, α -polypeptide 5 — субъединица альфа-5 никотиновых рецепторов ацетилхолина; MPO — myeloperoxidase — миелопероксидаза

предрасполагающими к возникновению ХОБЛ и РЛ. В табл. 1. представлены идентифицированные гены, связанные с повышенным риском возникновения ХОБЛ и рака легкого.

Биологические механизмы связи ХОБЛ и РЛ

Воспаление. Основой патогенеза ХОБЛ является воспаление, при этом выраженность воспалительной реакции тесно коррелирует с клинической выраженностью симптомов. В свою очередь, длительно существующее, деструктивное воспаление, наблюдаемое у пациентов с эмфиземой, может влиять на формирование канцерогенного микроокружения и возникновение опухолей легкого в проксимальных тканях этого органа [50]. В дальнейших исследованиях была представлена описательная картина иммунных клеток, специфичных для ХОБЛ, например, измененные альвеолярные макрофаги фенотипа M1. Высвобождаемые цитокины активируют CXCL10 (C-X-C motif chemokine ligand 10, лиганд 10 хемокина мотива C-X-C), который может, в свою очередь, индуцировать высвобождение макрофагальной эластазы из макрофагов. Высвобождение IL-8 из альвеолярных макрофагов совместно с эпителиальными клетками легких вызывает возникновение нейтрофильных инфильтратов. Этот цитотоксический профиль Th1, по-видимому, благоприятен для формирования иммуносупрессивного микроокружения и злокачественной трансформации клеток.

Различное микроокружение опухолевых структур, которому сейчас уделяется все более пристальное внимание, может быть также обусловлено разной природой воспалительных клеток, которые формируют клеточное микро-

окружение в эмфизематозных легких. Так было обнаружено, что при ХОБЛ цитотоксическая среда способствует возникновению опухоли из-за обеспечения генотоксического стресса через макрофаги и нейтрофилы, что приводит к образованию аддуктов ДНК и генетическим мутациям. Это позволяет новообразованиям на ранних стадиях выделять в окружающую среду хемокины и цитокины (TNF α , IL-1 β , IL-6 и NF- κ B), которые изменяют состав иммунных клеток и оказывают прямое воздействие на опухолевые клетки [51]. Кроме того, воспаление связано со многими аспектами прогрессирования РЛ, включая пролиферацию клеток, метастазирование и ответ на химиотерапевтическое лечение. Например, IL-17C, усиливающий рекрутирование нейтрофилов, может способствовать также воспалению в микроокружении опухоли и усиливать ее рост [52].

Независимо от мутагенного действия табачного дыма хроническое воспаление, наблюдаемое при ХОБЛ, является потенциальной движущей силой возникновения РЛ [53]. В патогенезе ХОБЛ и РЛ участвует ряд структурных и воспалительных клеток, в частности, нейтрофилы, макрофаги и CD4⁺ и CD8⁺ лимфоциты [54].

Эндотелиальная дисфункция. Системная эндотелиальная дисфункция является одним из универсальных звеньев патогенеза многих заболеваний. Было показано, что эндотелий-независимая вазодилатация значительно нарушается при ХОБЛ, а также изменяется пропорционально тяжести бронхиальной обструкции [55]. Эндотелин-1, наиболее мощный вазоконстриктор, обладает митогенными свойствами во многих сосудах, а также опухолевых клетках. Ранее сообщалось, что мРНК рецепторов эндотелина-1

экспрессируется в клетках карциномы легкого. Однако их биологическая роль при раке остается неясной [56]. Эндотелин-1 действует как фактор аутокринного роста и может усиливать пролиферацию клеток опухолей легкого, а также влиять на структуру капиллярной сети опухоли [57]. Тем не менее однозначных результатов, подтверждающих значение исследования этого белка, на настоящий момент не получено.

Прямого метода оценки выраженности эндотелиальной дисфункции нет. Тем не менее разработано и изучено несколько подходов для косвенной оценки выраженности этого феномена. Так маркером дисфункции эндотелия может быть повышение уровня в плазме молекул клеточной адгезии (cell adhesion molecules, CAMs), среди которых Е-селектин, молекула межклеточной адгезии 1 (endothelial intracellular adhesion molecule-1, ICAM-1), а также молекулы адгезии сосудистых клеток 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1). Известно, что молекулы клеточной адгезии, такие как ICAM-1 или VCAM-1, играют важную роль во многих видах межклеточных взаимодействий, например, в экстравазации лейкоцитов при их миграции в очаг воспаления [58].

Молекулы клеточной адгезии представляют собой гликопротеины, экспрессируемые на поверхности клеток и играющие важную роль как при воспалительных, так и при опухолевых заболеваниях [57]. Существует четыре основные группы: семейство интегринов, суперсемейство иммуноглобулинов, селектины и кадгерины. Семейство интегринов состоит из восьми подсемейств, обозначенных как $\beta 1$ - $\beta 8$. Суперсемейство иммуноглобулинов включает антиген функции лейкоцитов-2 (lymphocyte function-associated antigen, LFA-2, или cd2), антиген функции лейкоцитов-3 (LFA-3 или CD58), молекулы межклеточной адгезии (CAMs), молекулу адгезии сосудов-1 (VCAM-1), молекулу адгезии тромбоцитов и эндотелиальных клеток-1 (platelet/endothelial cell adhesion molecule 1, PE-CAM-1) и молекулу адгезии клеток адрина слизистой оболочки-1 (mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1, MAdCAM-1). Семейство селектинов включает L-селектин (CD62L), P-селектин (CD62P) и E-селектин (CD62E). Кадгерины являются основными молекулами межклеточной адгезии и включают эпителиальный (E), плацентарный (P) и нервный (N) подклассы. Сайты связывания (лиганды/рецепторы) различны для каждой из этих молекул и (например, ICAM связывается с CD11/CD18; VCAM-1 связывается с VLA-4). Обсуждаются специфические молекулы клеточной адгезии и их лиганды, которые могут быть вовлечены в патологические состояния и потенциальные терапевтические стратегии путем мо-

дуляции экспрессии этих молекул. Большинство молекул адгезии играют довольно широкую роль в генерации иммунных реакций. Три селектина действуют совместно с другими молекулами клеточной адгезии, например, с молекулой внутриклеточной адгезии (ICAM-1), молекулой адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1) и интегринами лейкоцитов для осуществления адгезивных взаимодействий лейкоцитов, тромбоцитов и эндотелиальных клеток [57]. Недавнее исследование показало, что ICAM-1 на опухолевых клетках влияет на противоопухолевый иммунный ответ. Сверхэкспрессия ICAM-1 увеличивает выживаемость без прогрессирования [59].

Таким образом, воспаление при ХОБЛ может оказывать воздействие на формирование РЛ, и это может усиливаться эндотелиальной дисфункцией, но эта проблема требует дополнительного изучения.

Выводы

Многочисленные исследования продемонстрировали наличие общих патофизиологических механизмов возникновения ХОБЛ и РЛ. Складывается впечатление, что именно персистирующее воспаление у пациентов с ХОБЛ является независимым фактором, повышающим вероятность возникновения онкологического процесса. Понимание патогенетических связей этих двух заболеваний крайне важно для точного представления о канцерогенезе опухолей легкого и, возможно, оно позволит оптимизировать клинические рекомендации по ведению пациентов с ХОБЛ для более раннего выявления РЛ и разработки мер профилактики его возникновения.

Лечить РЛ сложно, но ранняя диагностика, хирургическое вмешательство и комплексное лечение с помощью комбинации химиотерапии, лучевой терапии, таргетной и иммунотерапии в зависимости от стадии процесса могут принести свои результаты. Поскольку мы показали насколько значимым является наличие ХОБЛ при опухолях легкого, представляется важным адекватная терапия ХОБЛ в соответствии с клиническими рекомендациями, которая должна занять важное место в комплексном лечении РЛ. Это должно быть предметом постоянного внимания клиницистов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301).

Funding

The study was funded by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement number 075-15-2022-301).

Участие авторов:

Шугина Т.Н., Симакова М.А., Моисеенко Ф.В. — концепция и дизайн исследования;
Шугина Т.Н., Моисеенко Ф.В. — сбор и обработка материала (обзор публикаций по теме);
Шугина Т.Н. — написание текста;
Шапорова Н.Л., Моисеенко Ф.В., Симакова М.А. — научное редактирование статьи.

Authors' contributions

Shuginova T.N., Simakova M.A., Moiseenko F.V. — provided study concept and design;
Shuginova T.N., Moiseenko F.V. — engaged in data collection and processing (performed a review of publications on the topic);
Shuginova T.N. — contributed to manuscript writing;
Shaporova N.L., Moiseenko F.V., Simakova M.A. — provided scientific editing of the article.

ЛИТЕРАТУРА

- GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med.* 2020;8(6):585-596. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30105-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30105-3).
- Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения. Пульмонология. 2013;3:5-19 [Avdeev SN. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology.* 2013;(3):5-19 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-3-5-19>.
- Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, et al. Importance of early COPD in young adults for development of clinical COPD: Findings from the Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(10):1245-1256. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0532OC>.
- Айсанов З.Р., Чучалин А.Г., Калманова Е.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность. Кардиология. 2019;59(8S):24-36 [Aisanov ZR, Chuchalin AG, Kalmanova EN. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular comorbidity. *Kardiologiya.* 2019;59(8S):24-36 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2572>.
- Flenley DC. Chronic obstructive pulmonary disease. *Dis Mon.* 1988;34(9):537-99. [https://doi.org/10.1016/0011-5029\(88\)90015-6](https://doi.org/10.1016/0011-5029(88)90015-6).
- Kim V, Crapo J, Zhao H, et al. Comparison between an alternative and the classic definition of chronic bronchitis in COPDGene. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(3):332-9. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201411-518OC>.
- Хроническая обструктивная болезнь легких: клинические рекомендации, 2021. Министерство здравоохранения РФ [официальный сайт]. [Chronic obstructive pulmonary disease: clinical guidelines [Internet]. Ministry of Health of the Russian Federation (In Russ.)]. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/603_2.
- Global Initiative for Asthma [Internet]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2019;119-128. Available from: www.ginasthma.org.
- Kim WD. Phenotype of chronic obstructive pulmonary disease based on computed tomography-defined underlying pathology. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2022;85(4):302-312. <https://doi.org/10.4046/trd.2022.0029>.
- Lim JU, Kim EK, Lim SY, et al. Mixed phenotype of emphysema and airway wall thickening is associated with frequent exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:3035-3042. <https://doi.org/10.2147/COPD.S227377>.
- Koskela J, Kilpeläinen M, Kupiainen H, et al. Co-morbidities are the key nominators of the health related quality of life in mild and moderate COPD. *BMC Pulm Med.* 2014;14:102. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-102>.
- Mirza S, Benzo R. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: implications for care. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(7):1104-1112. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.03.020>.
- Lahousse L, Ziere G, Verlinden VJ, et al. Risk of frailty in elderly with COPD: A population-based study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71(5):689-95. <https://doi.org/10.1093/gerona/glv154>.
- Mittal N, Raj R, Islam EA, et al. The frequency of frailty in ambulatory patients with chronic lung diseases. *J Prim Care Community Health.* 2016;7(1):10-5. <https://doi.org/10.1177/2150131915603202>.
- Laurin C, Moullec G, Bacon SL, et al. Impact of anxiety and depression on chronic obstructive pulmonary disease exacerbation risk. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(9):918-23. <https://doi.org/10.1164/rccm.201105-0939PP>.
- Rossi A, Butorac-Petanjek B, Chilosi M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease with mild airflow limitation: current knowledge and proposal for future research - a consensus document from six scientific societies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:2593-2610. <https://doi.org/10.2147/COPD.S132236>.
- Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 г. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2018 [Kaprin AD. The state of cancer care in Russia in 2017. AD Kaprin, VV Starinskij, GV Petrova, eds. Moscow: FSBI P. Herzen Moscow Oncology Research Institute of the Ministry of Health of Russia. 2018 (In Russ.)].
- Ang L, Ghosh P, Seow WJ. Association between previous lung diseases and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Carcinogenesis.* 2021;42(12):1461-1474. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgab082>.
- Wang W, Dou S, Dong W, et al. Impact of COPD on prognosis of lung cancer: from a perspective on disease heterogeneity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:3767-3776. <https://doi.org/10.2147/COPD.S168048>.
- Tubío-Pérez RA, Torres-Durán M, Pérez-Ríos M, et al. Lung emphysema and lung cancer: what do we know about it? *Ann Transl Med.* 2020;8(21):1471. <https://doi.org/10.21037/atm-20-1180>.
- Amundson WH, Swanson EJ, Petersen A, et al. Quantification of perinodular emphysema in high-risk patients offers no benefit in lung nodule risk-stratification of malignancy potential. *J Thorac Imaging.* 2020;35(2):108-114. <https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000465>.
- Wilson DO, Weissfeld JL, Balkan A, et al. Association of radiographic emphysema and airflow obstruction with lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(7):738-44. <https://doi.org/10.1164/rccm.200803-435OC>.
- Theodorakopoulou MP, Alexandrou ME, Bakaloudi DR, et al. Endothelial dysfunction in COPD: a systematic review and meta-analysis of studies using different functional assessment

- methods. *ERJ Open Res.* 2021;7(2):00983-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00983-2020>.
24. Kadara H, Scheet P, Wistuba II. Early events in the molecular pathogenesis of lung cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2016;9(7):518-27. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-15-0400>.
 25. Durham AL, Adcock IM. The relationship between COPD and lung cancer. *Lung Cancer*. 2015;90(2):121-7. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.08.017>.
 26. Proctor RN. The history of the discovery of the cigarette-lung cancer link: evidentiary traditions, corporate denial, global toll. *Tob Control*. 2012;21(2):87-91. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2011-050338>.
 27. Oh JY, Sin DD. Lung inflammation in COPD: why does it matter? *F1000 Med Rep.* 2012;4:23. <https://doi.org/10.3410/M4-23>.
 28. Raviv S, Hawkins KA, DeCamp MM Jr, et al. Lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease: enhancing surgical options and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(9):1138-46. <https://doi.org/10.1164/rccm.201008-1274CI>.
 29. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
 30. Szebeni GJ, Vizler C, Kitajka K, et al. Inflammation and cancer: extra- and intracellular determinants of tumor-associated macrophages as tumor promoters. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:9294018. <https://doi.org/10.1155/2017/9294018>.
 31. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011;331(6024):1565-70. <https://doi.org/10.1126/science.1203486>.
 32. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:329-60. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.22.012703.104803>.
 33. Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT, et al. IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature*. 2001;410(6832):1107-11. <https://doi.org/10.1038/35074122>.
 34. Шугинова Т.Н., Мелдо А.А., Шапорова Н.Л. и др. Особенности функции внешнего дыхания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с немелкоклеточным раком легкого. *Терапия* №8, 2021 [Shuginova TN, Meldo AA, Shaporova NL, et al. Pulmonary function test for chronic obstructive pulmonary disease patients with non-small cell lung cancer. (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.46-53>.
 35. Turner MC, Chen Y, Krewski D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(3):285-90. <https://doi.org/10.1164/rccm.200612-1792OC>.
 36. Ingebrigtsen T, Thomsen SF, Vestbo J, et al. Genetic influences on Chronic Obstructive Pulmonary Disease - a twin study. *Respir Med*. 2010;104(12):1890-5. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.05.004>.
 37. Zhou JJ, Cho MH, Castaldi PJ, et al. Heritability of chronic obstructive pulmonary disease and related phenotypes in smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):941-7. <https://doi.org/10.1164/rccm.201302-0263OC>.
 38. Pillai SG, Ge D, Zhu G, et al. A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci. *PLoS Genet*. 2009;5(3):e1000421. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000421>.
 39. Wilk JB, Chen TH, Gottlieb DJ, et al. A genome-wide association study of pulmonary function measures in the Framingham Heart Study. *PLoS Genet*. 2009;5(3):e1000429. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000429>.
 40. Cho MH, Boutaoui N, Klanderman BJ, et al. Variants in FAM13A are associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Genet*. 2010;42(3):200-2. <https://doi.org/10.1038/ng.535>.
 41. Cho MH, Castaldi PJ, Wan ES, et al. A genome-wide association study of COPD identifies a susceptibility locus on chromosome 19q13. *Hum Mol Genet*. 2012;21(4):947-57. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr524>.
 42. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet*. 2005;365(9478):2225-36. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66781-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66781-5).
 43. Bailey-Wilson JE, Amos CI, et al. A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23-25. *Am J Hum Genet*. 2004;75(3):460-74. <https://doi.org/10.1086/423857>.
 44. Lo Iacono M, Monica V, Saviozzi S, et al. p63 and p73 isoform expression in non-small cell lung cancer and corresponding morphological normal lung tissue. *J Thorac Oncol*. 2011;6(3):473-81. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31820b86b0>.
 45. Bechtel JJ, Kelley WA, Coons TA, et al. Lung cancer detection in patients with airflow obstruction identified in a primary care outpatient practice. *Chest*. 2005;127(4):1140-5. <https://doi.org/10.1378/chest.127.4.1140>.
 46. Amos CI, Wu X, Broderick P, et al. Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25.1. *Nat Genet*. 2008;40(5):616-22. <https://doi.org/10.1038/ng.109>.
 47. Hancock DB, Eijgelsheim M, Wilk JB, et al. Meta-analyses of genome-wide association studies identify multiple loci associated with pulmonary function. *Nat Genet*. 2010;42(1):45-52. <https://doi.org/10.1038/ng.500>.
 48. Wang X, Li W, Huang K, et al. Genetic variants in ADAM33 are associated with airway inflammation and lung function in COPD. *BMC Pulm Med*. 2014;14:173. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-173>.
 49. Sakornsakolpat P, Prokopenko D, Lamontagne M, et al.; SpiroMeta consortium; international COPD Genetics Consortium. Genetic landscape of chronic obstructive pulmonary disease identifies heterogeneous cell-type and phenotype associations. *Nat Genet*. 2019;51(3):494-505. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0342-2>.
 50. Houghton AM. Mechanistic links between COPD and lung cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(4):233-45. <https://doi.org/10.1038/nrc3477>.
 51. Chen J, Li X, Huang C, et al. change of serum inflammatory cytokines levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease, pneumonia and lung cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2020;19:1533033820951807. <https://doi.org/10.1177/1533033820951807>.
 52. Jungnickel C, Schmidt LH, Bittigkoffer L, et al. IL-17C mediates the recruitment of tumor-associated neutrophils and lung tumor growth. *Oncogene*. 2017;36(29):4182-4190. <https://doi.org/10.1038/ncr.2017.28>.
 53. de-Torres JP, Wilson DO, Sanchez-Salcedo P, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Development and validation of the COPD Lung Cancer Screening Score. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(3):285-91. <https://doi.org/10.1164/rccm.201407-1210OC>.
 54. Gomes M, Teixeira AL, Coelho A, et al. The role of inflammation in lung cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2014;816:1-23. https://doi.org/10.1007/978-3-0348-0837-8_1.

55. Moro L, Pedone C, Scarlata S, et al. Endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Angiology*. 2008;59(3):357-64. <https://doi.org/10.1177/0003319707306141>.
56. Zhang WM, Zhou J, Ye QJ. Endothelin-1 enhances proliferation of lung cancer cells by increasing intracellular free Ca²⁺. *Life Sci*. 2008;82(13-14):764-71. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2008.01.008>.
57. Kobayashi H, Boelte KC, Lin PC. Endothelial cell adhesion molecules and cancer progression. *Curr Med Chem*. 2007;14(4):377-86. <https://doi.org/10.2174/092986707779941032>.
58. Elangbam CS, Qualls CW, Dahlgren RR. Cell adhesion molecules--update. *Vet Pathol*. 1997;34(1):61-73. <https://doi.org/10.1177/030098589703400113>.
59. Bai X, Guo ZQ, Zhang YP, et al. CDK4/6 inhibition triggers ICAM1-driven immune response and sensitizes LKB1 mutant lung cancer to immunotherapy. *Nat Commun*. 2023;14(1):1247. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36892-4>.

Поступила в редакцию 26.03.2023

Прошла рецензирование 13.04.2023

Принята в печать 15.06.2023

Сведения об авторах

Шугинова Татьяна Николаевна / Shuginova Tatyana Nikolaevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4428-8045>.

Симакова Мария Александровна / Simakova Maria Aleksandrovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9478-1941>.

Моисеенко Федор Владимирович / Moiseenko Fedor Vladimirovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2544-9042>.

Шапорова Наталия Леонидовна / Shaporova Nataliya Leonidovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6457-5044>.



А.Ю. Дмитриев^{1,2}, В.Г. Дашьян^{1,2}, А.В. Природов^{1,3}, Л.Т. Хамидова¹, К.И. Саидова¹

Резекция диффузных глиом, накапливающих контрастный препарат при магнитно-резонансной томографии, и церебральных метастазов под контролем интраоперационной сонографии или флуоресценции с 5-аминолевулиновой кислотой: протокол рандомизированного клинического исследования не меньшей эффективности

¹ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва

²ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

³ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

A.Yu. Dmitriev^{1,2}, V.G. Dashyan^{1,2}, A.V. Prirodov^{1,3}, L.T. Khamidova¹, K.I. Saidova¹

Intraoperative Sonographically Guided Versus 5-Aminolevulinic Acid Fluorescence Guided Resection of Diffuse Contrast-Enhancing Gliomas and Brain Metastases: Protocol of Randomized, Noninferiority Trial

¹N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, the Russian Federation

²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

Введение. Для интраоперационной оценки радикальности резекции глиом, накапливающих контрастный препарат при магнитно-резонансной томографии, и церебральных метастазов обычно применяют флуоресценцию с 5-аминолевулиновой кислотой. Сонографию используют реже из-за снижения ее специфичности в процессе удаления опухоли и неудобства переключения взгляда с операционного поля на монитор ультразвукового аппарата. Вместе с тем преимуществом ультразвукового исследования (УЗИ) перед флуоресценцией является возможность обнаружить опухоль, прикрытую нормальной мозговой тканью. В настоящий момент нет опубликованных рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность флуоресценции и УЗИ при интраоперационной оценке радикальности удаления опухолей головного мозга.

Материал и методы. Нами запланировано рандомизированное одноцентровое исследование на неуступающую эффективность со слепой оценкой исходов у 134 больных с двумя группами и распределением участников 1:1. Первичный исход — радикальность резекции глиомы или метастаза (да или нет). Гипотеза исследования: интраоперационная сонография не хуже флуоресценции позволяет интраоперационно оценить радикальность резекции внутримозговых опухолей. Выполнена блоковая стратифицированная рандомизация, стратифицирующая переменная — расположение опухоли рядом с двигательной или речевой зоной головного мозга. Под рандомизацию попадают больные с одиночными супратенториальными глиомами, накапливающими контрастный препарат при магнитно-резонансной томографии, или метастазами в возрасте 18–79 лет и индексом по шкале Карновского 60–100 %. В основной группе для интраоперационной оценки радикаль-

Introduction. Fluorescence with 5-aminolevulinic acid is usually used for intraoperative assessment of the extent of contrast-enhancing glioma and cerebral metastases resection. Sonography is less frequently used due to its reduced specificity during tumor removal and the inconvenience of shifting focus from the surgical field to the ultrasound monitor. However, the advantage of ultrasound over fluorescence is the ability to detect tumors hidden within normal brain tissue. Currently, there are no published randomized trials comparing the effectiveness of fluorescence and ultrasound in the intraoperative assessment of the extent of brain tumor removal.

Materials and methods. We have planned a randomized single-center, blinded outcome study in 134 patients with two arms and a participant distribution of 1:1. The primary outcome is the extent of glioma or metastasis resection (yes or no). The hypothesis of the trial is that intraoperative sonography is not inferior to fluorescence in intraoperatively assessing the extent of intracranial tumor resections. Block stratified randomization has been performed, with the stratifying variable as the location of the tumor near the motor or speech area of the brain. Patients with single supratentorial contrast-enhancing gliomas or metastases aged 18–79 years with a Karnofsky performance status index of 60–100 % are eligible for randomization. In the study group, sonography will be used for intraoperative assessment of the extent of tumor resection, while in the control group, fluorescence with 5-aminolevulinic acid will be used. Intraoperative magnetic resonance imaging is not planned.

ности удаления опухоли будет использована сонография, в контрольной — флуоресценция с 5-аминолевулиновой кислотой. Выполнять интраоперационную магнитно-резонансную томографию не запланировано.

Выводы. При подтверждении первичной гипотезы интраоперационная сонография может стать достойной альтернативой флуоресцентной хирургии с 5-аминолевулиновой кислотой. Исследование зарегистрировано в реестре ClinicalTrials.gov под номером NCT05475522 (SONOFLUO).

Ключевые слова: глиома высокой степени злокачественности; метастаз; сонография; УЗИ; флуоресценция; 5-аминолевулиновая кислота; радикальность резекции

Для цитирования: Дмитриев А.Ю., Дашьян В.Г., Природов А.В., Хамидова Л.Т., Саидова К.И. Резекция диффузных глиом, накапливающих контрастный препарат при магнитно-резонансной томографии, и церебральных метастазов под контролем интраоперационной сонографии или флуоресценции с 5-аминолевулиновой кислотой: протокол рандомизированного клинического исследования не меньшей эффективности. Вопросы онкологии. 2023;69(5):844–849. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-844-849

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

Введение

Большую часть диффузных глиом, накапливающих контрастный препарат при магнитно-резонансной томографии (МРТ), составляют глиомы высокой степени злокачественности. К ним относят астроцитомы grade 3-4, олигодендроглиомы grade 3 с мутацией в гене изоцитратдегидрогеназы и глиобластомы без данной мутации [1, 2]. Скорость роста таких опухолей достигает 9 мм в месяц [3]. Церебральные метастазы встречаются в 10 раз чаще, чем первичные злокачественные внутримозговые опухоли. Наиболее частые источники метастазирования в головной мозг: рак кожи (40–60 %), легкого (20–45 %) и молочной железы (5–30 %) [4].

Для интраоперационной оценки радикальности резекции внутримозговых опухолей обычно применяют флуоресценцию с 5-аминолевулиновой кислотой (5-АЛК) и сонографию [5, 6]. В ходе рандомизированного исследования установлено, что применение метаболической навигации с 5-АЛК повышает радикальность резекции глиом высокой степени злокачественности с 36 % до 65 % [7]. Механизм флуоресценции обусловлен, преимущественно, повышенным захватом 5-АЛК опухолевыми клетками и ингибированием в них фермента феррохелатазы [8]. Чувствительность и специфичность метода в обнаружении глиом высокой степени злокачественности достигает 90 % [9].

Интраоперационная сонография обладает схожей чувствительностью в обнаружении внутримозговых опухолей (88 %), но более низкой специфичностью (42 %), что может быть обусловлено УЗ-артефактами, возникающими в процессе резекции новообразований [10]. Другими недостатками УЗИ являются его меньшая разрешающая способность, визуализация лишь

Conclusion. If the primary hypothesis is confirmed, intraoperative sonography may become a worthy alternative to fluorescent-guided surgery based on 5-aminolevulinic acid. The trial is registered with the ClinicalTrials.gov registry as NCT05475522 (SONOFLUO).

Keywords: high-grade glioma; metastasis; sonography; ultrasound; fluorescence, 5-aminolevulinic acid; extent of resection

For citation: Dmitriev AYu, Dashyan VG, Prirodov AV, Khamidova LT, Saidova KI. Intraoperative sonographically guided versus 5-aminolevulinic acid fluorescence guided resection of diffuse contrast-enhancing gliomas and brain metastases: protocol of randomized, noninferiority trial. Voprosy Onkologii. 2023;69(5):844–849 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-844-849

части мозга, зависимость от оператора и необходимость переключения взгляда между микроскопом и экраном УЗ-монитора, что делает процесс удаления опухоли менее удобным для хирурга [11]. Из-за указанных недостатков интраоперационное УЗИ реже используют в хирургии внутримозговых опухолей, чем флуоресценцию, хотя при сонографии можно обнаружить опухоль, прикрытую неизменной мозговой тканью [12].

В настоящий момент не опубликованы рандомизированные исследования, сравнивающие эффективность флуоресценции и сонографии при удалении глиом, накапливающих контрастный препарат при МРТ, и метастазов головного мозга.

Цель исследования. Сравнить радикальность резекции диффузных глиом головного мозга, накапливающих контрастный препарат при МРТ, и церебральных метастазов при применении флуоресценции с 5-АЛК и интраоперационной сонографии. Гипотеза исследования предполагает, что применение интраоперационной сонографии при удалении диффузных глиом, накапливающих контрастный препарат при МРТ, и церебральных метастазов позволяет достичь не меньшей радикальности их резекции, чем применение флуоресценции с 5-АЛК. Для подтверждения гипотезы выбран дизайн рандомизированного одноцентрового исследования на неуступающую эффективность со слепой оценкой исходов у 134 больных с двумя группами и распределением участников 1:1.

Материал и методы

Участники. Клиническое исследование запланировано в отделении неотложной нейрохирургии Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (НИИ СП) (Москва), представляющее собой

медицинское учреждение 3 уровня (специализированный городской медицинский центр).

Критерии включения. Критерии включения участников в исследование:

- наличие одной впервые выявленной диффузной глиомы супратенториальной локализации, накапливающей контрастный препарат при МРТ;
- один или несколько церебральных метастазов;
- отсутствие предшествующей резекции, радиохирургии или радиотерапии глиомы или церебральных метастазов;
- отсутствие химио- и иммунотерапии глиомы;
- клиническое состояние по шкале Карновского 60–100 %;
- возраст 18–79 лет;
- наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения участников из исследования:

- распространение опухоли на подкорковые ядра, мозолистое тело или ствол мозга;
- предшествующая резекции или радиотерапия головного мозга;
- предполагаемая супратотальная резекция опухоли;
- аллергия на 5-АЛК или порфирины;
- печеночная или почечная недостаточность;
- порфирия;
- беременность;
- грудное вскармливание.

Критерий включения хирургов в исследование:

- опыт хирургии опухолей головного мозга не менее 5 лет.

Критерий включения рентгенологов в исследование:

- опыт работы с МРТ не менее 3 лет.

Критерий включения неврологов в исследование:

- опыт работы не менее 2 лет.

Вмешательства. Резекция опухолей головного мозга у всех пациентов будет выполнена с соблюдением принципом микрохирургии. При локализации новообразования около двигательной зоны планируется проведение нейрофизиологического мониторинга. При расположении опухоли рядом с речевой зоной возможно интраоперационное пробуждение больного с электростимуляцией речевых центров и проводящих путей. Радикальность резекции у пациентов основной группы интраоперационно будет оценена при помощи УЗИ, а в контрольной группе — флуоресценции с 5-АЛК. Интраоперационная МРТ применяться не будет.

Сонографию у участников основной группы запланировано выполнять в В-режиме с использованием линейного и конвексного датчиков. Для обнаружения сосудов возможно применение режима цветного доплеровского картирования или энергетической доплерографии. Способ и периодичность УЗ-сканирований будет определять оперирующий хирург совместно с врачом ультразвуковой диагностики в зависимости от размеров, расположения опухоли и личных предпочтений.

Хирург и врач ультразвуковой диагностики на момент начала операции будут знать, в какую группу распределен больной. Это даст возможность выполнять УЗИ в динамике и облегчит дифференцировку остаточной опухоли от артефактов.

Исходы. Первичный исход:

- Радикальная резекция (да или нет). Под радикальной резекцией подразумевают полное удаление солидного компонента опухоли, о чем свидетельствует отсутствие накопления контрастного препарата при МРТ в режиме T1, выполненной в первые 48 часов после операции (удаление 100 % опухоли). Неполное удаление опухоли означает наличие остаточной опухоли любого объема (удаление менее 100 % опухоли) [13].

Вторичные исходы:

- Радикальность резекции (%), рассчитанная по формуле: предоперационный объем опухоли – послеоперационный объем опухоли / предоперационный объем опухоли × 100 % [14]. Большее значение означает более радикальную резекцию. Объем опухоли планируется измерять при МРТ с контрастированием в режиме T1 до и в первые 48 часов после операции.

- Двигательная функция будет оценена по шкале Medical Research Council (1976) [15] до операции и в первые 10 дней после нее. Силу мышц оценивают в баллах, от 0 до 5, меньшее значение свидетельствует о более грубой мышечной дисфункции. Будет выполнен анализ парезов после хирургического вмешательства и динамика мышечной силы до и после операции.

- Речевая функция. Ее оценка запланирована по шкале Hendrix P. (2017) [16] до и в первые 10 дней после операции. Эта шкала подразумевает оценку речи от 0 до 3 баллов, большее значение соответствует более грубой афазии. Планируется выявление речевых нарушений после операции и оценка динамики речи до и после удаления опухоли.

- Способность к самообслуживанию. Будет оценена в процентах по шкале Карновского (1948) [17] до

Таблица 1. Процедуры исследования
Table 1. Protocol schedule

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

*Примечание: при выполнении МРТ до госпитализации в институт повторное исследование проводиться не будет

и в первые 10 дней после операции. Градация состояния пациента по данной шкале варьирует от 0 до 100 %, меньшее значение означает более грубую инвалидизацию (0 — смерть). Планируется учитывать, как абсолютное значение после хирургического вмешательства, так и динамику в ходе лечения.

— Церебральные осложнения. Сюда будут включены все мозговые осложнения с момента поступления больного в отделение реанимации после операции до выписки из стационара (до 365 дней). Они включают в себя внутрисерпные гематомы, ишемию мозга и гнойно-воспалительные осложнения.

Процедуры исследования. График выполнения процедур исследования представлен в табл. 1.

Размер выборки. Для расчета размера выборки использовали первичную гипотезу. По данным W. Stummer с соавт. (2006) применение флуоресценции с 5-АЛК увеличило количество радикальных резекций глиом с 36 % (47/131) до 65 % (90/139). Относительный риск составил 1,8, 95 % доверительный интервал [1,39; 2,34] [7]. Таким образом, за границу M1 приняли значение 1,39. Было предположено, что предполагаемая эффективность сонографии должна в увеличении частоты радикальных резекций глиом должна составить хотя бы 50 % от флуоресценции. Поэтому граница M2 составила 1,18. Согласно систематическому обзору S. Mahboob с соавт. (2016) количество радикальных резекций глиом, накапливающих контрастный препарат, под контролем интраоперационной сонографии составило 72 %, 95 % доверительный интервал [64 %; 80 %] [18]. Одностороннее значение $\alpha = 0,025$, $\beta = 0,2$, количество участников, нарушивших протокол, 5 %. В результате, суммарный размер выборки составил 134 пациента, по 67 в каждой группе.

Набор участников. В отделении неотложной нейрохирургии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского каждый год оперируют около 50 больных с глиомами высокой степени злокачественности и метастазами головного мозга. Учитывая тот факт, что часть больных с такими опухолями будут участвовать в других параллельно проводимых исследованиях, для достижения нужной выборки исследование будет проводиться в течение 5 лет.

Процедура рандомизации. Случайная последовательность реализована при помощи компьютерной программы «Randomizer» (<https://github.com/dmalex777/Ramdomizer>) с применением стратифицированной блоковой рандомизации и симметричным распределением по группам (1:1). Переменной стратификации является расположение опухоли (в значимой зоне или нет). Предполагается, что опухоль расположена в значимой зоне при расстоянии 1 см и менее от ее края до корковых центров движения, речи или одноименных проводящих путей [19].

Маскировка. Рентгенологу, описывающему послеоперационную МРТ, и неврологу, оценивающему клиническое состояние пациента до и после операции, не будет сообщено о распределении больных. Им также будет рекомендовано не уточнять данную информацию до написания заключения из медицинской карты пациента. Пациент, лечащий врач, хирург, врач ультразвуковой диагностики и главный исследователь будут знать об этом, но им будет рекомендовано не разглашать данную информацию. Экстренная размаскировка не запланирована.

Наблюдение за участниками. Наблюдение за участниками исследования будет проводиться лишь на протяжении их госпитализации (включая повторную госпитализацию при возникновении церебральных осложнений). В случае отзыва больным своего информированного согласия, предусмотрена возможность анализа уже собранной информации при согласии участника на это.

Статистические методы анализа первичных и вторичных исходов. Данные будут описаны при помощи ме-

дианы, минимального и максимального значения признака или процентилей. Запланированные методы статистического анализа: Манна – Уитни, хи-квадрат, точный критерий Фишера, отношение шансов вместе с 95 % доверительным интервалом и поправкой Холдейна – Энскомба, корреляционный анализ Спирмена и регрессионный анализ. Подгрупповые анализы будут выполнены при помощи тестов взаимодействия. Ковариационный анализ и тест Мантеля – Хензеля будут использованы для поправки с учетом ковариат. Статистический анализ будет выполнен главным исследователем.

Статистические методы дополнительных анализов.

Подгрупповые анализы будут проведены по следующим переменным: возраст, мышечная сила и речь при поступлении, оценка по шкале Карновского, размер опухоли, ее расположение и степень поперечной дислокации головного мозга. При выявлении различий между группами по данным признакам запланирована корректировка первичного и вторичных исходов по локализации опухоли и наличию очаговых неврологических нарушений перед операцией.

Статистический анализ при нарушении протокола исследования и методы анализа отсутствующих данных. Статистический анализ будет проведен по типу «intention-to-treat». В случае случайного отсутствия данных будет использован метод множественной приписки.

Промежуточный анализ данных. Проблемно-плановая комиссия института будет следить за ходом исследования. Промежуточный анализ данных главным исследователем запланирован после набора 50 % участников. Досрочная остановка исследования по причине превосходства не предусмотрена. Остановка исследования из-за тщетности возможна при показателе условной мощности менее 15 %.

Анализ чувствительности. При нарушении протокола более 5 % участников будет выполнен анализ чувствительности по влиянию отклонений от протокола на исход. В случае отсутствия более 10 % данных первичных или вторичных исходов запланирован анализ чувствительности по влиянию отсутствующих данных на результат. При дисбалансе по базовым характеристикам будет проведен анализ чувствительности с их корректировкой.

Побочные эффекты. Будут проанализированы следующие побочные эффекты: летальность, нарастание парезов, нарушений речи, снижение способности к самообслуживанию, геморрагические, ишемические, гнойно-воспалительные мозговые осложнения и продолжительность госпитализации. Эти осложнения можно будет выявить при послеоперационном неврологическом осмотре, МРТ, компьютерной томографии и люмбальной пункции.

Обсуждение

Термин «глиомы, накапливающие контрастный препарат при МРТ» более предпочтительный для отбора пациентов в наше исследование. Контрастирование новообразования можно сразу обнаружить при предоперационной МРТ, тогда как оценить степень злокачественности опухоли возможно лишь при гистологическом исследовании. Выполнение экспресс-биопсии не поможет при назначении участников в группы, т. к. 5-АЛК следует принимать за несколько часов до начала операции.

В исследовании запланирован анализ двух нозологий: глиом головного мозга, накаплива-

ющих контрастный препарат при МРТ, и церебральных метастазов. С одной стороны, эти опухоли имеют разное происхождение, но, с другой, обладают схожими признаками при пред- и интраоперационной визуализации. Из-за высокой плотности клеток обе нозологии имеют гиперэхогенную плотность при УЗИ [20] и обычно хорошо флуоресцируют при приеме 5-АЛК [21]. Эти схожие ключевые для данного исследования особенности дают возможность объединить данные нозологии вместе, ускорив набор участников.

Глиомы высокой степени злокачественности и метастазы хорошо накапливают контрастный препарат при МРТ и формируют выраженный перифокальный вазогенный отек. Несмотря на ряд отличительных признаков (локализация, форма, плотность и гетерогенность контуров) в некоторых случаях не представляется возможным отличить при МРТ глиому от метастаза. При отсутствии онкологического анамнеза солитарный метастаз головного мозга можно принять за глиобластому. Возможна и обратная ситуация, когда у пациента с внецеребральным раком развивается глиома, которую принимают за метастаз. По этой причине разделение опухолей может увеличить количество «перебежчиков», снижая статистическую мощность исследования.

Большинство больных после удаления глиом и метастазов головного мозга после операции получают радио-, химио- и иммунотерапию [4, 22]. Такое лечение может имитировать псевдопрогрессию или псевдоответ опухоли при МРТ, что бывает невозможно отличить от истинного роста опухоли или стабилизации заболевания. Позитронно-эмиссионную томографию с ¹¹C-метионином или ¹⁸F-фторэтилтирозинном выполняют не всем больным с подозрением на продолженный рост опухоли. Поэтому включение таких пациентов с глиомами головного мозга может снизить силу исследования.

Несколько другая ситуация обстоит с церебральными метастазами. Мы не планируем включать участников с ранее проведенной резекцией или облучением метастазов головного мозга. Предшествующая резекция основного очага, вне мозговых метастазов и облучение других органов (не головного мозга) не может снизить специфичность МРТ при оценке церебральных новообразований. Это возможно при проведении химиотерапии метастазов, которая обычно не отличается от терапии основного очага [4]. Однако мы посчитали ее влияние менее значимым и решили не отказываться от таких пациентов для ускорения набора нужного количества участников.

Заключение

Подтверждение первичной гипотезы позволит более широко внедрить интраоперационную сонографию для интраоперационной оценки радикальности резекции глиом, накапливающих контрастный препарат при МРТ, и церебральных метастазов. Это может быть наиболее востребовано при невозможности проведения флуоресцентной диагностики с 5-АЛК: при отсутствии необходимого оборудования, наличии порфирии или гиперчувствительности к 5-АЛК или порфиру у больного.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование было одобрено этическим комитетом НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (протокол № 3-22 от 29.03.2022).

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The trial was approved by the ethics committee of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. Protocol № 3-22 dated 29.03.2022.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding

The trial was performed without external funding.

Работа не была ранее опубликована в других изданиях.

The manuscript has not been previously published.

Участие авторов:

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

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

Природов А.В. — редактирование статьи;

Хамидова Л.Т. — редактирование статьи;

Саидова К.И. — редактирование статьи.

Authors' contributions

Dmitriev A.Yu. — participated in developing the research design, reviewing publications of the topic of the article, article writing.

Dashyan V.G. — contributed to the development of the research design, performed article editing.

Prirodov A.V. — performed article editing.

Khamidova L.T. — performed article editing.

Saidova K.I. — performed article editing.

ЛИТЕРАТУРА

1. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231-51. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>.
2. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol.* 2010;28(11):1963-72. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.3541>.

3. Silbergeld DL, Chicoine MR. Isolation and characterization of human malignant glioma cells from histologically normal brain. *J Neurosurg.* 1997;86(3):525-531. <https://doi.org/10.3171/jns.1997.86.3.0525>.
4. Le Rhun E, Guckenberger M, Smits M, et al. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. *Ann Oncol.* 2021;32(11):1332-47. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.016>.
5. Потапов А.А., Горайнов С.А., Охлопков В.А., и др. Клинические рекомендации по использованию интраоперационной флуоресцентной диагностики в хирургии опухолей головного мозга. *Вопросы нейрохирургии.* 2015;79(5):91-101 [Potapov AA, Goriainov SA, Okhlopov VA, et al. Clinical guidelines for the use of intraoperative fluorescence diagnosis in brain tumor. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko.* 2015;79(5):91-101 (In Russ., In Eng.)]. <https://doi.org/10.17116/neiro201579591-101>.
6. Weller M, van den Bent M, Preusser M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(3):170-186. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-00447-z>.
7. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomized controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.* 2006;7(5):392-401. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70665-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70665-9).
8. Ma R, Watts C. Selective 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX fluorescence in gliomas. *Acta Neurochir.* 2016;158(10):1935-1941. <https://doi.org/10.1007/s00701-016-2897-y>.
9. Hadjipanayis CG, Widhalm G, Stummer W. What is the surgical benefit of utilizing 5-aminolevulinic acid for fluorescence-guided surgery of malignant gliomas? *Neurosurgery.* 2015;77(5):663-73. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000929>.
10. Rygh OM, Selbekk T, Torp SH, et al. Comparison of navigated 3D ultrasound findings with histopathology in subsequent phases of glioblastoma resection. *Acta Neurochir (Wien).* 2008;150(10):1033-1042. <https://doi.org/10.1007/s00701-008-0017-3>.
11. Policicchio D, Doda A, Sgaramella E, et al. Ultrasound-guided brain surgery: echographic visibility of different pathologies and surgical applications in neurosurgical routine. *Acta Neurochir.* 2018;160(6):1175-1185. <https://doi.org/10.1007/s00701-018-3532-x>.
12. Prada F, Perin A, Martegani A, et al. Intraoperative contrast-enhanced ultrasound for brain tumor surgery. *Neurosurgery.* 2014;74(5):542-552. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000301>.
13. Wu JS, Gong X, Song YY, et al. 3.0-T intraoperative magnetic resonance imaging-guided resection in cerebral glioma surgery: interim analysis of a prospective, randomized, triple-blind, parallel-controlled trial. *Neurosurgery.* 2014;61(Suppl_1):145-54. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000372>.
14. Sanai N, Polley M, McDermott M, et al. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg.* 2011;115(1):3-8. <https://doi.org/10.3171/2011.2.jns10998>.
15. Medical Research Council. Aids to the examination of the peripheral nervous system (Memorandum No. 45). London: H.M.S.O. 1976:1-64.
16. Hendrix P, Senger S, Simgen A, et al. Preoperative rTMS language mapping in speech-eloquent brain lesions resected under general anesthesia: a pair-matched cohort study. *World Neurosurg.* 2017;100:425-433. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.01.041>.
17. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, et al. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma with particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer.* 1948;634-56. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(194811\)1:4%3C634::AID-CNCR2820010410%3E3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/1097-0142(194811)1:4%3C634::AID-CNCR2820010410%3E3.0.CO;2-L).
18. Mahboob S, McPhillips R, Qiu Z. Intraoperative ultrasound-guided resection of gliomas: a meta-analysis and review of the literature. *World Neurosurg.* 2016;92:255-63. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.05.007>.
19. Seidel K, Beck J, Stieglitz L, et al. The warning-sign hierarchy between quantitative subcortical motor mapping and continuous motor evoked potential monitoring during resection of supratentorial brain tumors. *J Neurosurg.* 2013;118(2):287-96. <https://doi.org/10.3171/2012.10.JNS12895>.
20. Selbekk T, Jakola AS, Solheim O, et al. Ultrasound imaging in neurosurgery: approaches to minimize surgically induced image artifacts for improved resection control. *Acta Neurochir.* 2013;155(6):973-80. <https://doi.org/10.1007/s00701-013-1647-7>.
21. Lau D, Hervey-Jumper SL, Chang S. A prospective Phase II clinical trial of 5-aminolevulinic acid to assess the correlation of intraoperative fluorescence intensity and degree of histologic cellularity during resection of high-grade gliomas. *J Neurosurg.* 2016;124(5):1300-9. <https://doi.org/10.3171/2015.5.JNS1577>.
22. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):459-66. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70025-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70025-7).

Сведения об авторах

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

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

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

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

Саидова Камила Имомалиевна / Saidova Kamila Imomalievna / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-8719-4085>.



С.С. Круглов, А.В. Панченко, Т.Л. Нехаева, М.Л. Тындык, Е.И. Федорос

Эффективность комбинированного применения фотодинамической терапии с цисплатином при терапии меланомы B16 у мышей линии C57BL/6

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

S.S. Kruglov, A.V. Panchenko, T.L. Nekhaeva, M.L. Tyndyk, E.I. Fedoros

Efficiency of the Combined Photodynamic Therapy with Cisplatin in the Treatment of B16 Melanoma in C57BL/6 Mice

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

Введение. Фотодинамическая терапия — один из современных методов лечения опухолевых и предопухолевых заболеваний. Данный метод имеет ряд ограничений, одним из направлений преодоления которых может быть его комбинирование с химиотерапевтическими противоопухолевыми средствами.

Цель исследования. Изучить возможности сочетания фотодинамической терапии с цисплатином на модели меланомы B16 у мышей линии C57BL/6.

Материалы и методы. Нами проведена оценка возможности сочетания фотодинамического противоопухолевого воздействия с использованием фотосенсибилизатора хлоринового ряда Радахлорина® и цисплатина на модели меланомы B16 у мышей линии C57BL/6. Фотоактивацию проводили лазерным излучением с длиной волны 662 нм с дозой облучения 300 Дж/см².

Результаты. Торможение роста опухоли по сравнению с контрольной группой было максимальным на 7 сутки и составило 42 % в группе фотодинамической терапии ($p < 0,01$), 60 % в группе с введением цисплатина за 30 минут до фотодинамической терапии ($p < 0,001$), 57 % в группе с введением цисплатина через 24 часа после фотодинамической терапии ($p < 0,001$) и 31 % ($p < 0,05$) в группе с введением только цисплатина. Средняя продолжительность жизни животных до достижения опухолью объема 4 см³ составила $9,8 \pm 0,6$ суток в контроле, $9,3 \pm 1,7$ суток в группе с фотодинамической терапией ($p = 0,9829$), $8,9 \pm 0,8$ суток в группе, получавшей цисплатин ($p = 0,3247$), $10,3 \pm 2,8$ суток при введении цисплатина за 30 минут до фотодинамической терапии ($p = 0,1309$) и $12,7 \pm 2,1$ суток при введении цисплатина через 24 часа после проведения фотодинамической терапии ($p = 0,0214$).

Заключение. Комбинированное применение фотодинамической терапии Радахлорином® с введением цисплатина на модели меланомы B16 позволило получить аддитивный противоопухолевый эффект и увеличение продолжительности жизни.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия; меланома B16; мышь; цисплатин; Радахлорин®

Для цитирования: Круглов С.С., Панченко А.В., Нехаева Т.Л., Тындык М.Л., Федорос Е.И. Эффективность комбинированного применения фотодинамической терапии

Introduction. Photodynamic therapy is one of the modern methods for treating tumor and pre-tumor diseases. This method has several limitations, which may be overcome by combining it with chemotherapeutic antitumor agents.

Aim. To investigate the potential of combining photodynamic therapy with cisplatin in a B16 melanoma model in C57BL/6 mice.

Materials and methods. We evaluated the possibility of combining photodynamic antitumor treatment using the chlorine photosensitizer Radachlorin® and cisplatin in a B16 melanoma model in C57BL/6 mice. Photoactivation was performed using 662 nm laser irradiation at a dose of 300 J/cm².

Results. Tumor growth inhibition compared to the control group was maximal at 7 days and amounted to 42 % in the photodynamic therapy group ($p < 0.01$), 60 % in the cisplatin group administered 30 minutes before photodynamic therapy ($p < 0.001$), 57 % in the cisplatin group administered 24 hours after photodynamic therapy ($p < 0.001$), and 31 % ($p < 0.05$) in the cisplatin-only group. The mean survival time of animals until the tumor reached a volume of 4 cm³ was 9.8 ± 0.6 days in the control group, 9.3 ± 1.7 days in the photodynamic therapy group ($p = 0.9829$), 8.9 ± 0.8 days in the cisplatin group ($p = 0.3247$), 10.3 ± 2.8 days when cisplatin was administered 30 minutes before photodynamic therapy ($p = 0.1309$), and 12.7 ± 2.1 days when cisplatin was administered 24 hours after photodynamic therapy ($p = 0.0214$).

Conclusion. The combined use of Radachlorin® photodynamic therapy with cisplatin in the B16 melanoma model resulted in an additive anti-tumor effect and an increase in survival.

Keywords: photodynamic therapy; B16 melanoma; mouse; cisplatin; Radachlorin®

For citation: Kruglov SS, Panchenko AV, Nekhaeva TL, Tyndyk ML, Fedoros EI. Efficiency of the combined photodynamic therapy with cisplatin in the treatment of B16 melanoma

с цисплатином при терапии меланомы B16 у мышей линии C57BL/6. Вопросы онкологии. 2023;69(5):850–854. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-850-854

in C57BL/6 mice. Voprosy Onkologii. 2023;69(5):850–854. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-850-854

✉ Контакты: Круглов Степан Сергеевич, oncokss@gmail.com

Введение

Фотодинамическая терапия (ФДТ) — современный метод лечения опухолевых и предопухолевых заболеваний, применяемый в клинической практике. Он основан на накоплении фотосенсибилизатора (ФС) в ткани с последующим воздействием оптическим излучением на длине волны поглощения ФС [1]. Данный метод может быть применен как радикальный в лечении предопухолевых заболеваний и на начальных стадиях злокачественных новообразований (рак кожных покровов и слизистых оболочек и др.) или как паллиативный в схемах комбинированного и комплексного лечения поздних стадий злокачественных новообразований [1]. В основном ФДТ применяется в лечении предопухолевых заболеваний полости рта, вульвы и шейки матки, доброкачественных и злокачественных новообразований кожи, злокачественных новообразований головы и шеи, легкого, пищевода, при терапии меланомы и её метастазов, а также злокачественных образований других локализаций [1, 2]. Сравнительные клинические исследования эффективности и безопасности применения ФДТ у пациентов с меланомой отсутствуют [2]. Опыт применения ФДТ при меланомах свидетельствует о необходимости исследований модификации метода для повышения его эффективности [3, 4]. Одним из направлений повышения эффективности метода ФДТ является его комбинирование с химиотерапевтическими противоопухолевыми средствами. В качестве перспективного средства в сочетании с ФДТ в лечении опухолей рассматривается цисплатин и его модификации [5]. При этом органические комплексы платины способны сами выступать в качестве фотосенсибилизаторов [6]. При моделировании опухолевого роста на лабораторных животных одной из распространенных перевиваемых опухолей является меланома B16, которая также рекомендована для оценки эффективности фотосенсибилизаторов. Целью данной работы была оценка эффективности комбинированного лечения меланомы B16 при различном временном сочетании ФДТ и цисплатина у мышей линии C57BL/6.

Материалы и методы

Животные. Исследование проведено на 46 мышах самцах линии C57BL/6 средним весом $19,7 \pm 0,6$ г (Филиал НИЦ «Курчатовский Институт» — ПИЯФ — питомник лабораторных животных «Раполово», Россия). Живот-

ных содержали в пластиковых клетках (тип II) во внутреннем помещении со стандартизированными условиями (12:12 часовой режим искусственного освещения, приточно-вытяжная вентиляция, температура воздуха 20–25 °C). Мыши получали стандартный комбинированный корм для лабораторных грызунов и питьевую воду ad libitum. Все манипуляции с животными осуществлялись в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, использующихся в экспериментальных и прочих научных целях (Страсбург, 1986 г.). Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол № 20 от 19.11.2020).

Гуманные критерии. Для уменьшения страдания животных в эксперименте мы использовали ряд критериев, при выявлении которых выполняли эвтаназию: достижение опухолью объема 4 см³ и более, полная анорексия в течение 24 ч., слабость/невозможность получения корма или воды, потеря более 15 % исходной массы тела [7]. Если животное подвергалось эвтаназии до конца эксперимента, эта дата считалась датой гибели. Эвтаназия проводилась методом ингаляции CO₂. За животными вели ежедневное наблюдение.

Моделирование опухолевого процесса. Штамм меланомы B16 (коллекция ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России) размораживали и вводили внутримышечно двум мышам-донорам C57BL/6. Через 10 дней после трансплантации клеток сформировавшуюся опухоль иссекали в асептических условиях, измельчали протираем через металлическое сито, готовили 10 % взвесь опухолевых клеток в 0,9 % NaCl и немедленно перевивали мышам-реципиентам в объеме 0,2 мл путем подкожной инъекции. Использовали инсулиновый шприц с иглой размером 26 G, срез иглы обращали к наружной поверхности тела. После перевивки регистрировали размеры опухоли, при достижении опухолью линейного размера в одном из измерений 10 мм животных рандомизированно распределяли в опытные группы (соответствует среднему объему опухоли в группах 0,4 см³). Такой размер опухоли был выбран для уменьшения погрешности измерения при подкожной локализации опухоли и стандартизации оценки эффективности воздействий, применяемых в лаборатории.

Таким образом были сформированы пять групп животных: «Контроль» (без дополнительных воздействий), группа «ФДТ» (выполнялось введение фотосенсибилизатора и его фотоактивация в день включения в группу), группа «ЦП + ФДТ» (введение цисплатина за 30 мин. до выполнения фотоактивации фотосенсибилизатора), группа «ФДТ+ЦП» (введение цисплатина через 24 ч. после фотоактивации фотосенсибилизатора) и группа «ЦП» (введение цисплатина в день включения в группу).

Результаты оценивали по общепринятым показателям [8]: измеряли и рассчитывали объем опухолевого узла, торможение роста опухоли (T%), продолжительность жизни. День рандомизации принят за нулевой для расчетов показателей.

Препараты. Цисплатин в виде раствора для инъекций 0,5 мг/мл вводили внутривенно в дозе 4 мг/кг, в группе «ЦП + ФДТ» за 30 мин. до ФДТ, в группе «ФДТ + ЦП» через 24 ч. после ФДТ, в группе «ЦП» в день включения в группу.

В качестве фотосенсибилизатора был использован препарат хлоринового ряда Радахлорин®. Дозу применяли на

основании ранее проведенных нами исследований [9]. Радаклорин® в дозе 10 мг/кг вводили интратрибушино за 6 ч. до проведения фотоактивации.

Лазерное облучение опухолей выполняли аппаратом Алод. Лазерное излучение с длиной волны 662 нм подводили световодом с линзой для наружного облучения, которым формировали равномерное пятно в зоне воздействия необходимого диаметра с перекрытием краев опухоли по 1 мм. Плотность мощности не превышала 700 мВт/см², мощность излучения составляла 1 Вт, время воздействия от 13 до 18 мин. (в зависимости от размера опухоли). Плотность энергии, или доза облучения во всех сеансах составила 300 Дж/см². Наркоз во время ФДТ проводили изофлураном наркозным аппаратом Ugo Basile Gas Anesthesia machine.

Статистическая обработка данных. Данные исследования обрабатывали с помощью программного обеспечения MS Excel 2016, GraphPad Prism 7.0. Анализ выживаемости проводили построением кривых Каплана – Майера с применением логрангового критерия (Мантеля – Кокса). Множественные сравнения групп проведены с применением дисперсионного анализа с поправкой на множественные сравнения в пост-тесте Туки. Минимальный уровень значимости принят $p < 0,05$.

Результаты

Развитие опухоли в контрольной группе после рандомизации характеризовалось погружным ростом в направлении к подлежащим тканям, быстрым увеличением объема, что отразилось в выживаемости животных до достижения опухоли 4 см³: СПЖ = $9,8 \pm 0,6$ сут., медиана — 10 сут. (рис. 1). Выживаемость животных в группе ФДТ статистически значимо не отличалась от контрольной группы: СПЖ = $9,3 \pm 1,7$ сут., ме-

диана — 11 сут. ($p = 0,9829$, логранговый тест по сравнению с контрольной группой). Сходной были показатели выживаемости и в группе, получавшей цисплатин: СПЖ = $8,9 \pm 0,8$ сут., медиана — 9 сут. ($p = 0,3247$, логранговый тест по сравнению с контрольной группой). При комбинированном воздействии цисплатином за 30 мин. и проведении ФДТ наблюдали тенденцию по увеличению показателей выживаемости: СПЖ = $10,3 \pm 2,8$ сут., медиана — 13 сут. ($p = 0,1309$, логранговый тест по сравнению с контрольной группой). Статистически значимое увеличение выживаемости было получено при выполнении ФДТ с введением цисплатина через 24 ч.: СПЖ = $12,7 \pm 2,1$; медиана — 11 сут. ($p = 0,0214$, логранговый тест по сравнению с контрольной группой). Комбинирование ФДТ с последующим введением цисплатина увеличивало продолжительность жизни экспериментальных животных.

Изменения объема опухоли согласуются с данными продолжительности жизни животных с меланомой В16 (табл. 1). Максимальное ТРО отмечали на 7 сут.: 42 % — в группе ФДТ ($p < 0,01$), 60 % — в группе ЦП + ФДТ ($p < 0,001$), 57 % — в группе ФДТ + ЦП ($p < 0,001$) и 31 % — ($p < 0,05$) в группе ЦП. На 11 сут. ТРО статистически значимо было больше в обеих группах комбинированного применения ФДТ и цисплатина по сравнению с группами ФДТ и ЦП отдельно (табл. 1). Эффект комбинированного применения ФДТ и ЦП по ТРО является аддитивным.

Таблица 1. Параметры роста меланомы В16 и численность животных в группах на разных сроках опыта

Группа	Параметры	Сутки опыта					
		0	4	7	11	14	18
Контроль	Средний объем, см ³	$0,43 \pm 0,04$	$1,32 \pm 0,13$	$2,99 \pm 0,24$	$4,32 \pm 0,43$	$3,24 \pm 0,00$	-
	N	15	15	13	8	1	0
ФДТ	Средний объем, см ³	$0,36 \pm 0,08$	$1,41 \pm 0,16$	$1,73 \pm 0,26$ **	$2,89 \pm 0,35$ **	$4,00 \pm 0,12$	$4,20 \pm 0,00$
	N	7	5	5	5	3	1
	ТРО, %	15	-7	42	33	-23	-
ЦП+ФДТ	Средний объем, см ³	$0,36 \pm 0,10$	$1,19 \pm 0,29$	$1,19 \pm 0,29$ ***, #	$1,83 \pm 0,28$ ***, &, ###	$2,69 \pm 0,40$	$3,63 \pm 0,79$
	N	6	4	4	4	4	4
	ТРО, %	15	10	60	58	17	-
ФДТ+ЦП	Средний объем, см ³	$0,35 \pm 0,08$	$1,13 \pm 0,20$	$1,29 \pm 0,32$ ***, #	$1,99 \pm 0,36$ ***, &, ###	$2,25 \pm 0,54$	$2,63 \pm 0,58$
	N	7	7	6	6	4	3
	ТРО, %	19	14	57	54	31	-
ЦП	Средний объем, см ³	$0,44 \pm 0,12$	$1,23 \pm 0,15$	$2,06 \pm 0,3$ *	$4,37 \pm 0,78$	-	-
	N	7	7	7	5	0	0
	ТРО, %	-2	7	31	-1		-

Примечание:

*, **, *** — различия с контрольной группой при $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$;

& — различия с группой ФДТ при $p < 0,05$;

— различия с группой ЦП при $p < 0,001$.

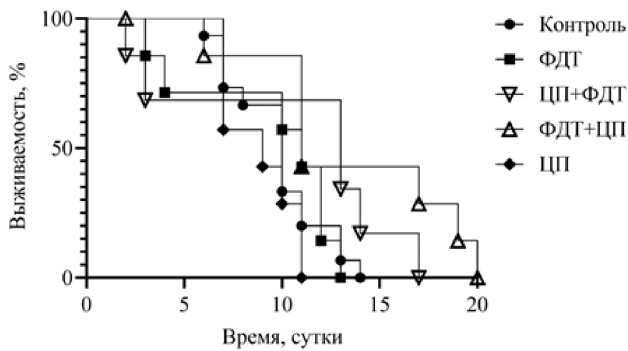


Рис. 1. Выживаемость мышей с меланомой B16 в различных группах (при достижении опухолью объема 4 см³ выполняли эвтаназию). Контроль — группа без дополнительных воздействий; ЦП + ФДТ — группа с введением цисплатина за 30 мин до ФДТ; ФДТ + ЦП — группа с введением цисплатина через 24 ч после ФДТ; ФДТ — группа с введением фотосенсибилизатора и его фотоактивации; ЦП — группа с введением цисплатина

Таким образом, проведенное исследование показало значительное увеличение эффективности лечения при комбинации ФДТ с цисплатином. При этом наибольшей эффективностью обладало введение цисплатина после ФДТ. Сами ФДТ и введение ЦП не оказали значимого противоопухолевого эффекта в этой модели.

Обсуждение

В нашем исследовании меланома B16 оказалась малочувствительной к воздействию ФДТ. Это может быть обусловлено тем, что поражение опухоли зависит от глубины проникновения света (в зависимости от длины волны и ФС от нескольких миллиметров до одного сантиметра) — основного фактора, ограничивающего возможности метода [1]. Мы начинали воздействие ФДТ при достижении опухолью линейного размера 10 мм, что соответствует максимальному проникновению света. Кроме того, при меланоме снижение эффективности ФДТ связано с содержанием меланина, поглощающего свет и оказывающему антиоксидантный эффект [4]. Однако применение ФДТ может иметь преимущества у пожилых пациентов, т. к. метод показывает лучшую переносимость, в частности у таких пациентов с базальноклеточной карциномой на нижних конечностях [10].

Также в нашей модели меланома B16 обладала низкой чувствительностью к действию цисплатина, однако комбинированное воздействие цисплатином как до, так и после ФДТ обладало значительным аддитивным эффектом. Это может быть обусловлено сочетанием различных механизмов противоопухолевого действия комбинантов. Важно отметить, что фармакокинетика платины характеризуется быстрым достижением максимальной концентрации при внутрибрюшинном введении [11]. Т. е. при вве-

дении цисплатина за 30 мин. до ФДТ можно ожидать его накопления в опухоли на момент проведения ФДТ. Известно, что комплексы платины с органическими лигандами являются активными фотосенсибилизаторами, причем применение таких комплексов эффективно и в отношении резистентных к цисплатину опухолей, в частности клеток EJ-R [6]. При ФДТ механизм противоопухолевого действия включает непосредственное повреждение клеточных структур с запуском апоптоза или приводящее к некрозу опухолевой клетки (в течение минут от начала облучения), повреждения сосудистой системы опухолевого очага и окружающих тканей (возникновение в них стаза и тромбоза), а также активацию противоопухолевого иммунитета, торможение развития иммунодефицитных состояний [12, 13]. Поскольку торможение роста опухоли при сочетании ФДТ с цисплатином отмечалось не на первых сутках после воздействия, а на 7 и 11 сутки, то можно предполагать, что эффект комбинации мог быть реализован за счет механизмов с отдаленным временным действием, вероятно иммунных. Таким образом, проведенное нами исследование указывает на возможность значительного увеличения эффективности современных методов лечения злокачественных новообразований путем их рационального сочетания, что требует дальнейших доклинических и клинических исследований в данном направлении.

Заключение

Комбинированное применение ФДТ фотосенсибилизатором хлоринового ряда Радахлорином® с введением цисплатина позволяет получить аддитивный противоопухолевый эффект и увеличение продолжительности жизни на модели меланомы B16.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при проведении исследования.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов:

Круглов С.С. — проведение экспериментов, сбор и первичная обработка материала, статистический анализ и интерпретация данных, подготовка иллюстраций; Панченко А.В. — анализ и интерпретация данных, написание черновика рукописи, окончательное одобрение статьи; Нехаева Т.Л. — идея исследования, критический пересмотр рукописи, окончательное одобрение статьи;

Тындык М.Л. — проведение экспериментов, сбор и первичная обработка материала, статистический анализ и интерпретация данных, подготовка иллюстраций;
Федорос Е.И. — идея исследования, критический просмотр рукописи, окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

Kruglov S.S. — conducted experiments, collected and initially processed materials, performed statistical analysis and data interpretation, prepared illustrations;
Panchenko A.V. — analyzed and interpreted the data, drafted the manuscript, provided final article approval;
Nekhaeva T.L. — conceived the research idea, critically reviewed the manuscript, and provided final article approval;
Tyndyk M.L. — conducted experiments, collected and initially processed materials, performed statistical analysis and data interpretation, prepared illustrations;
Fedoros E.I. — conceived the research idea, critically reviewed the manuscript, and provided final article approval.

ЛИТЕРАТУРА

- Дунаевская ВВ, Церковский ДА, Татарчук ТФ, Гончарук ИВ. Фотодинамическая терапия в клинической онкологии (аналитический обзор и собственный опыт). *Клінічна онкологія*. 2020;39(3):1-8 [Dunaevskaya VV, Tzerkovsky DA, Tatarchuk TF, Goncharuk IV. Photodynamic therapy in clinical oncology. *Clinical Oncology*. 2020;39(3):1-8 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466X.39-3.27393>.
- Кирсанова ОВ. Обзор эффективности применения фотодинамической терапии для лечения взрослых пациентов с онкологическими заболеваниями кожи // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019;12(1):42-7 [Kirsanova OV. Efficacy of photodynamic therapy in treatment of adult patients with skin cancer. *Farmakoekonomika Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoeconomics*. 2019;12(1):42-7 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.1.42-47>.
- Балдueva ИА, Новик АВ, Нехаева ТЛ, и др. Перспективы активной специфической иммунотерапии аутологичными незрелыми костномозговыми дендритными клетками с фотодинамической терапией и циклофосфамидом у больных диссеминированной меланомой, резистентных к стандартным методам лечения. *Вопросы онкологии*. 2017;63(2):336-45 [Baldueva IA, Novik AV, Nekhaeva TL, et al. Perspectives in active specific immunotherapy with autologous immature dendritic cells combined with photodynamic therapy and cyclophosphamide in patients with disseminated melanoma resistant to standard therapy. *Voprosy Onkologii*. 2017;63(2):336-45 (In Russ.)].
- Гельфонд МЛ, Барчук АС, Васильев ДВ, Стуков АН. Возможности фотодинамической терапии в онкологической практике. *Российский биотерапевтический журнал*. 2003;2(4):67-71 [Gelfond ML, Barchuk AS, Vasiljev DV, Stukov AN. PDT opportunities in oncology practice. *Russian Journal of Biotherapy*. 2003;2(4):67-71 (In Russ.)].
- Gusti-Ngurah-Putu EP, Huang L, Hsu YC. Effective combined photodynamic therapy with lipid platinum chloride nanoparticles therapies of oral squamous carcinoma tumor inhibition. *J. Clin Med*. 2019;8(12):2112. <https://doi.org/10.3390/jcm8122112>.
- Doherty RE, Sazanovich IV, McKenzie LK, et al. Photodynamic killing of cancer cells by a Platinum (II) complex with cyclometallating ligand. *Sci. Rep*. 2016;6(1):22668. <https://doi.org/10.1038/srep22668>.
- Wallace J. Humane endpoints and cancer research. *ILAR Journal*. 2000;41(2):87-93. <https://doi.org/10.1093/ilar.41.2.87>.
- Трещалина ЕМ, Жукова ОС, Герасимова ГК, и др. Методические рекомендации по доклиническому изучению противоопухолевой активности лекарственных средств. В кн.: *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1*. Москва: Гриф и К. 2012:640-54 [Treshchalina EM, Zhukova OS, Gerasimova GK et al. Guidelines for the preclinical study of the antitumor activity of drugs. In: *Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part 1*. Moscow: Grif and K. 2012:640-54 (In Russ.)].
- Круглов СС, Гельфонд МЛ, Тындык МЛ, и др. Методические аспекты проведения фотодинамической терапии солидной карциномы Эрлиха у мышей линии BALB/C с различной локализацией опухоли. *Сибирский онкологический журнал*. 2020;19(6):82-92 [Kruglov SS, Gelfond ML, Tyndyk ML et al. Methodological Aspects of Photodynamic Therapy of Ehrlich Solid Carcinoma in BALB/C Mouse Strain with Various Tumor Localization. *Siberian Journal of Oncology*. 2020;19(6):82-92 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-6-82-92>.
- Roozeboom MH, Nelemans PJ, Mosterd K, et al. Photodynamic therapy vs. topical imiquimod for treatment of superficial basal cell carcinoma: A subgroup analysis within a noninferiority randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2015;172(3):739-45. <https://doi.org/10.1111/bjd.13299>.
- Kireeva G, Kruglov S, Maydin M, et al. Modeling of chemoperfusion vs. intravenous administration of cisplatin in Wistar rats: Adsorption and tissue distribution. *Molecules*. 2020;25(20):4733. <https://doi.org/10.3390/molecules25204733>.
- Castano AP, Demidova TN, Hamblin MR. Mechanisms in photodynamic therapy: Part two – cellular signaling, cell metabolism and modes of cell death. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2005;2(1):1-23. [https://doi.org/10.1016/S1572-1000\(05\)00030-X](https://doi.org/10.1016/S1572-1000(05)00030-X).
- Коршунова ОВ, Плехова НГ. Фотодинамическая терапия в онкологии: настоящее и будущее. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;4:15-9. [Korshunova OV, Plekhova NG. Photodynamic therapy in oncology: Present and future. *Pacific Medical Journal*. 2020;4(15-9 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2020-4-15-19>.

Поступила в редакцию 31.03.2023
Прошла рецензирование 01.06.2023
Принята в печать 15.06.2023

Сведения об авторах

Круглов Степан Сергеевич / Kruglov Stepan Sergeevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1214-4637>, эл. почта: oncokss@gmail.com.

Панченко Андрей Владимирович / Panchenko Andrey Vladimirovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5346-7646>.

Нехаева Татьяна Леонидовна / Nekhaeva Tatyana Leonidovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7826-4861>.

Тындык Маргарита Леонидовна / Tyndyk Margarita Leonidovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4755-9317>.

Федорос Елена Ивановна / Fedoros Elena Ivanovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2426-9843>.



*Е.О. Родионов^{1,2}, В.И. Чернов^{1,3}, Д.Е. Кульбакин¹, Е.В. Обходская⁴, А.В. Обходский^{3,4},
В.И. Сачков⁴, С.В. Миллер¹*

Сенсорный газоаналитический комплекс в диагностике рака легкого

¹НИИ онкологии Томского НИМЦ, г. Томск

²ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск

³ФГАОУ ВО НИ ТПУ, г. Томск

⁴Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск

*E.O. Rodionov^{1,2}, V.I. Chernov^{1,3}, D.E. Kulbakin¹, E.V. Obkhodskaya⁴, A.V. Obkhodsky^{3,4},
V.I. Sachkov⁴, S.V. Miller¹*

Sensor-Based Gas Analysis System for Lung Cancer Diagnosis

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, the Russian Federation

²Siberian State Medical University, Tomsk, the Russian Federation

³National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, the Russian Federation

⁴National Research Tomsk State University, Tomsk, the Russian Federation

Цель исследования. Изучить образцы выдыхаемого воздуха, полученных от больных раком легкого, а также найти общие сигнальные маркеры, которые можно выявить с помощью искусственной нейронной сети, обеспечивающей единообразие процедуры отбора проб на основе стандартизированной сенсорной системы газоанализа.

Материалы и методы. В ходе исследования образцы выдыхаемого воздуха были взяты у 90 человек в возрасте от 22 до 95 лет за период 2020–2021 гг. Все испытуемые, участвовавшие в исследовании, были разделены на две группы: первую — тестовую и вторую — контрольную. В основную группу вошли пациенты с морфологически верифицированным злокачественным новообразованием легких стадии T1-4N0-3M0-1 (21 человек). В контрольную группу вошли лица, у которых на момент исследования не было клинических данных о наличии злокачественной патологии (из анамнеза или по данным ранее проведенного обследования, если таковые имеются). Разработан газоаналитический комплекс, способный анализировать газовые пробы в двух режимах — прямое вдыхание в камеру или использование мешков для газовых проб. В данной работе мы использовали дистанционный отбор проб из мешков в связи с пандемией COVID-19.

Результаты. Точность диагностики рака легкого составила 85,71 %, чувствительность — 95,24 % и специфичность — 76,19 %. К отличительным особенностям изученного нами метода можно отнести мобильность используемого оборудования и возможность размещения в медицинских учреждениях разного уровня, простота и относительная дешевизна диагностики, возможность беспрепятственного использования с целью скрининга опухолевых процессов в широкой популяции.

Ключевые слова: сенсорный газоаналитический комплекс; рак легкого; неинвазивная диагностика; выдыхаемый воздух; нейронная сеть

Для цитирования: Родионов Е.О., Чернов В.И., Кульбакин Д.Е., Обходская Е.В., Обходский А.В., Сачков В.И.,

Aim. To examine exhaled air samples from lung cancer patients and identify shared signal markers detectable through an artificial neural network that ensures uniformity in the sampling process using a sensor-based gas analysis system.

Materials and methods. During the study, samples of exhaled air were collected from 90 individuals aged 22 to 95 years for the period of 2020–2021. All participants in the study were divided into two groups: the test and the control group. The main group included patients with morphologically verified lung malignancies at stage T1-4N0-3M0-1 (n = 21). The control group included individuals with no clinical data of malignant pathology at the time of the study (based on medical history or previous examination data, if available). A gas analysis system capable of analyzing gas samples in two modes - direct inhalation into the chamber or the use of gas sample bags was developed. This study used remote sampling from bags due to the COVID-19 pandemic.

Results. The accuracy of lung cancer diagnosis was 85.71 %, sensitivity was 95.24 %, and specificity was 76.19 %. The lung cancer diagnosis accuracy reached 85.71 %, with sensitivity at 95.24 % and specificity at 76.19 %. Key attributes of our method comprise equipment mobility, adaptability to various medical facilities, simplicity, cost-effectiveness, and unhindered tumor screening potential in a broad population.

Keywords: sensor-based gas analysis system; lung cancer; noninvasive diagnostics; exhaled air; neural network

For citation: Rodionov EO, Chernov VI, Kulbakin DE, Obkhodskaya EV, Obkhodsky AV, Sachkov VI, Miller SV.

Миллер С.В. Сенсорный газоаналитический комплекс в диагностике рака легкого. Вопросы онкологии. 2023; 69(5):855–862. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-855-862

Sensor-based gas analysis system for lung cancer diagnosis. Voprosy Onkologii. 2023;69(5):855–862. (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-855-862

✉ Контакты: Родионов Евгений Олегович, rodionov_eo@oncology.tomsk.ru

Введение

Заболеваемость раком легкого в мире составляет 2,2 млн новых случаев и 1,8 млн смертей ежегодно, что является вторым наиболее часто диагностируемым раком и основной причиной смерти, составляя примерно одно из 10 (11,4 %) диагностированных случаев рака и одно из 5 (18,0 %) смертей. Злокачественные новообразования легкого являются ведущей причиной онкологической заболеваемости и смертности у мужчин, тогда как у женщин он занимает третье место по заболеваемости после рака молочной железы и колоректального рака и второе место по смертности после рака молочной железы [1]. При этом более двух третей случаев рака легкого выявляют на поздних и неизлечимых стадиях из-за нераспознаваемых симптомов на ранней стадии и скрытого течения; только 4,7 % пациентов с метастатическим раком легкого выживают в течение пяти лет по сравнению с 56,3 % пациентов с раком легкого I стадии [2].

Одной из главных причин такого высокого уровня смертности является отсутствие широко распространенных и доступных стратегий раннего выявления. Ранняя диагностика и своевременное хирургическое вмешательство помогают улучшить показатели излечения и, таким образом, снизить уровень смертности. Ежегодная низкодозная компьютерная томография (НДКТ) является эффективной программой скрининга рака легких для групп высокого риска [3]. Программы скрининга групп риска, основанные на низкодозной компьютерной томографии, действительно могли бы помочь снизить смертность от рака легких, но их применение далеко от реальности, в основном из-за экономической нагрузки, которую этот метод накладывает на национальные системы здравоохранения. Высокая частота ложноположительных результатов НДКТ, избыточная диагностика и доза облучения, связанные с исследованием, представляют собой и другие потенциальные вредные последствия скрининга [4].

В настоящее время активно развивается волатоломика — область науки, которая включает анализ летучих органических соединений (ЛОС), выделяемых раковыми клетками, которые могут быть обнаружены в различных жидкостях организма, включая кровь, мочу, выдыхаемый воздух и пот. Данные неинвазивные биомаркеры могут улучшить выживаемость при злокачественных новообразованиях за счет сокращения времени

постановки диагноза или выявления пациентов с повышенным риском. Биомаркеры также могут предостеречь от инвазивных диагностических процедур у пациентов с доброкачественными новообразованиями [5].

Основной характеристикой раковой опухоли является неконтролируемый рост клеток внутри организма, изменение обмена веществ в организме и выброс ЛОС. В зависимости от того, где расположены раковые клетки, они имеют разные характерные профили выделяемых ЛОС, которые используются для дифференциации по сравнению с нормальными клетками. Из-за низкой растворимости в крови ЛОС легко диффундируют в альвеолярный воздух и впоследствии выделяются с выдыхаемым воздухом, что позволяет их обнаружить. В связи с этим анализ летучих органических соединений в выдыхаемом воздухе в последнее время привлек повышенное внимание в связи с его применением для раннего скрининга рака легких благодаря его удобству и неинвазивности [6]. Вдохновленный необычным запахом пациентов с сахарным диабетом, циррозом печени, почечной недостаточности и других заболеваний, S.M. Gordan успешно обнаружил ЛОС в выдыхаемом воздухе для диагностики рака легких в 1985 г. Результаты исследования показали, что ЛОС в выдыхаемом воздухе 12 пациентов с распространенным раком легкого отличались от таковых у 17 здоровых людей, а диагностическая модель, построенная с использованием ацетона, метилэтилкетона и *n*-пропанола, позволила полностью отличить группу больных раком легких от здоровых людей [7].

На сегодняшний день идентифицировано около 83 ЛОС рака легкого. Наиболее точным методом определения ЛОС является комбинация газовой хроматографии и масс-спектрометрии (ГХ-МС), которая отличается высокой точностью и позволяет селективно обнаруживать отдельные ЛОС [8, 9].

Относительно новый, появляющийся метод анализа ЛОС в выдыхаемом воздухе может выполняться с помощью электронных носов. Электронные носы — это портативные, дешевые и простые в использовании диагностические тесты, способные давать быстрые результаты. Обнаружение моделей ЛОС возможно из-за связывания ЛОС со специфическими датчиками, которые вызывают измеряемый электрический отклик. В электронных носках используются различные

типы датчиков, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. В отличие от ГХ-МС электронные носы не способны идентифицировать отдельные летучие органические соединения. Кроме того, на точность электронных носов влияют эндогенные и экзогенные факторы [10]. Технологии электронного носа, анализирующие выдыхаемый воздух, были тщательно изучены для онкологических показаний и продемонстрировали многообещающие результаты с высокой диагностической точностью [11].

Целью данной работы явилось изучение образцов выдыхаемого воздуха, полученных от больных раком легкого, а также изучение и поиск общих сигнальных маркеров, которые можно выявить с помощью искусственной нейронной сети, обеспечивающей единообразие процедуры отбора проб на основе стандартизированной сенсорной системы газоанализа [12].

Материалы и методы

Исследование одобрено Биоэтическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ (приказ о создании № 57-р от 23 декабря 2010 г.). В ходе исследования образцы выдыхаемого воздуха были взяты у 90 человек в возрасте от 22 до 95 лет за период 2020–2021 гг. Все испытуемые, участвовавшие в исследовании, были разделены на две группы: первую — тестовую и вторую — контрольную.

Такие параметры, как возраст, пол, курение и употребление алкоголя в анамнезе, наличие сопутствующих заболеваний и длительный прием препаратов, которые испытуемые могут принимать по поводу хронических заболеваний, при формировании испытуемых групп и последующем анализе данных исследования не учитывались. Основная и контрольная группы были сопоставимы по полу и возрасту.

В основную группу вошли пациенты с морфологически верифицированным злокачественным новообразованием легких стадии T1-4N0-3M0-1 (21 человек). Данные по пробам, взятым у испытуемых опытной группы, представлены в табл. 1.

В контрольную группу вошли лица, у которых на момент исследования не было клинических данных о наличии злокачественной патологии (из анамнеза или по данным ранее проведенного обследования, если таковые имеются). Критериями невключения для контрольной группы были злокачественное заболевание в анамнезе, любое лечение рака в анамнезе, возраст до 18 лет, острая фаза инфекционного заболевания, лечение антибиотиками, беременность или кормление грудью.

В контрольной группе преобладали испытуемые женского пола ($n = 55$; 79,7 %), а количество испытуемых мужского пола составляло 14 (20,3 %). Среди пациентов этой группы средний возраст составил 50 лет.

Диагностические методы для подтверждения диагноза. Всем пациентам было проведено комплексное обследование для уточнения распространенности и стадии опухоли в соответствии с современными международными стандартами и рекомендациями по диагностике злокачественных новообразований. С этой целью использовали эндоскопическую диагностику (видеоbronхоскопия) и лучевую визуализацию (спиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография), а также обязательную морфологическую верификацию опухолей по биопсийному материалу.

Рентгенологическое исследование выполнено на магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetron Essenza 1,5 T и компьютерном томографе Siemens Somatom Emotion 6 (Heusenstamm, Германия). Эндоскопические методы диагностики реализовывались с помощью двух аппаратов: эндоскопической системы OLYMPUS EVIS EXERA II Series 180 с использованием бронхоскопов Olympus (диаметр 4,8 мм) (Токио, Япония). Ультразвуковое исследование лимфатических узлов шеи и органов брюшной полости проводили на аппарате Aloka SSD 5500 (Токио, Япония) с использованием линейного датчика с частотой 10 МГц и конвексного датчика с частотой 3,5 МГц, методом полипозитионного сканирования в оттенках серого (В-режим) и цветное доплеровское картирование (CDM) в режиме реального времени.

Разработанный метод анализа и метод экспериментальной диагностики. До взятия образцов выдыхаемого воздуха пациенты воздерживались от еды и питья, не пользовались никакими средствами личной гигиены (такими как парфюмированное мыло или духи), воздерживались от курения и чистки зубов не менее чем за два часа до исследования. Оптимальное время отбора проб — утреннее

Таблица 1. Клинико-анатомические характеристики основной группы

Показатель		Основная группа, $n = 21$
Пол	Мужчины	15 (71,4 %)
	Женщины	6 (28,6 %)
Возраст (Me (Q1-Q3)), лет		61,3 (54,2–68,0)
Локализация	Центральный	13 (61,9 %)
	Периферический	8 (38,1 %)
Сторона	Правое легкое	12 (57,1 %)
	Левое легкое	9 (42,9 %)
Гистологическая форма	Плоскоклеточный	12 (57,1 %)
	Аденокарцинома	7 (33,3 %)
	Мелкоклеточный	2 (9,5 %)
Стадия (TNM)	I	3 (14,3 %)
	II	6 (28,6 %)
	III	8 (38,1 %)
	IV	4 (19,0 %)

часы. Все пробы у пациентов контрольной и опытной групп брали утром, сразу после пробуждения, чтобы минимизировать влияние физической активности на результаты.

Исследование проводилось в специально отведенном помещении, где была установлена сенсорная система газоанализа и поддерживались нормальные условия окружающей среды. Каждый субъект подписал форму информированного согласия, и исходные данные субъектов были введены в базу данных, включая возраст, пол, локализацию и стадию опухоли, историю курения и употребления алкоголя, сопутствующие заболевания и долгосрочные лекарства, которые субъекты могут принимать для лечения хронических заболеваний. Затем пациент в положении сидя выдыхал воздух с максимальными выдохами в специальный стерильный двухслойный мешок для проб объемом 5 л. Внешний слой был изготовлен из материала этиленвиниловый спирт (EVON) толщиной 90 мкм, изготовлен из полиэтилена очень низкой плотности (VLDPE) толщиной 50 микрон. Интервал времени с момента отбора пробы до ее обработки прибором не превышал 12 ч.

Разработан газоаналитический комплекс, способный анализировать газовые пробы в двух режимах — прямое вдыхание в камеру или использование мешков для газовых проб. В данной работе мы использовали дистанционный отбор проб из мешков в связи с пандемией COVID-19.

Эта система состоит из цилиндрической пробоотборной камеры (трубка из кварцевого стекла, закрытая с обоих концов латунными фланцами) объемом 1 л, внутри которой находится модуль, содержащий 14 МОП-сенсоров, 6 постоянно работающих вентиляторов, равномерно распределяющих пробу воздуха по всему объему, камеру и панель управления. К пробоотборной камере подключены регулируемые впускной и выпускной клапаны, а также система продувки, состоящая из компрессора и фильтра со смесью цеолита и силикагеля.

Мешок для проб соединяется с впускным клапаном. Внешнее механическое давление воздействует на мешок, и впускной и выпускной клапаны открываются на одну секунду. Автоматизация процесса сбора и постоянное давление на мешок для образцов обеспечивали ввод одинакового объема воздуха (250 мл) в камеру для отбора проб.

После ввода пробы в камеру впускной и выпускной клапаны закрываются и начинается процесс сбора данных с датчиков с частотой 50 Гц в течение 90 с. При работе измерительного модуля датчики работают в режиме термоциклирования, а за время сбора данных информация о термоциклировании передается около 9 раз. По завершении процесса сбора данных устройство продувается очищенным воздухом с помощью компрессора, подключенного к камере отбора проб через фильтр [12].

В ходе исследования [12] данные, полученные путем оцифровки сигналов с датчиков системы газоанализа, и метаданные пациента записывались в базу данных для последующей автоматизированной обработки и анализа. После процедуры отбора проб пациенты оставались под наблюдением в течение 30 мин. для оценки их общего состояния.

Для каждого субъекта в газоанализаторе выделяется отдельная поддиректория, в которой хранятся все файлы, содержащие метаданные и массивы данных сигналов от датчиков, образуя таким образом дерево экспериментальных директорий. Связь между программным обеспечением оператора газоанализатора и базой данных обеспечивается с помощью стандартных SQL-запросов. Для получения результата при диагностике пациентов газоанализатором сигналы от 14 датчиков были предварительно обработаны и затем стали доступны для статистического анализа.

Для целей исследования наиболее подходящим типом архитектуры нейронной сети для классификации пациентов была нейронная сеть прямого распространения (персептронного типа). Входной слой нейронной сети со-

ответствовал количеству предварительно обработанных значений выходных сигналов от датчиков; выходной слой соответствовал количеству классификационных признаков. В нашем исследовании выходной слой нейронной сети включал один нейрон, принимающий значение «1» при наличии и значение «0» при отсутствии злокачественного новообразования.

Вход нейронной сети подавался в соотношениях 4 и 1 (рис. 1) периодов термоциклирования всех 14 датчиков от точки охлаждения-нагрева до точки нагрева-охлаждения ($3,5 \text{ с} \times 50 \text{ Гц} = 175$ значений). В ходе исследования эмпирическим путем было установлено, что взятие каждого 10-го значения не увеличивает погрешность, поэтому размер массива входных данных был значительно уменьшен со 175 до 17 значений на датчик. Таким образом, на вход нейронной сети поступило 17×14 значений, полученных от газовых датчиков. Общая размерность входного слоя нейронной сети составила 238 значений. Размер скрытого слоя был введен дважды, что дало 476 значений. На вход нейронной сети подавались только значения сигналов от датчиков, без данных о поле, возрасте и других факторах испытуемых.

При определении оптимальных параметров обучения нейронной сети экспериментально установлено, что наименьшая ошибка на обучающей и тестовой выборках возникает как при большом количестве эпох обучения, так и при низкой скорости обучения. Наилучшие результаты были получены при следующих настройках нейронной сети: 1 000 000 эпох обучения с принудительной остановкой, когда ошибка на обучающей выборке начинает уменьшаться, а ошибка на тестовой выборке начинает возрастать, для предотвращения переобучения; 0,01 была скорость обучения, и был 1 скрытый слой с размерностью $2 \times$ вход. Функция активации для всех слоев представляет собой гиперболический тангенс. Нейронная сеть обучалась с использованием метода обратного распространения ошибки. Показателем для поиска оптимальных параметров был AUC-ROC (площадь под ROC-кривой, где ROC означает рабочую характеристику приемника).

Результаты

В эксперименте при классификации больных раком легкого соответственно соотношение патология/здоровые довели до 50/50. Такое соотношение необходимо в связи с преобладанием данных о здоровых пациентах. При значительном преобладании здоровых пациентов над пациентами с патологией нейронная сеть при обучении будет опираться на ошибки, полученные при выявлении пациентов с патологией в наборах тестов. В результате точность будет низкой, а обученный классификатор не сможет диагностировать положительные результаты, т. е. будет иметь низкую чувствительность от 30 % до 50 %. В эксперименте здоровые пациенты контрольной группы были случайным образом выбраны из общего набора данных.

Результаты перекрестной проверки для наборов данных, состоящих из 21 здорового пациента и 21 пациента с раком легкого, представлены на рис. 2 и 3, всего 42 образца. Точность составила 85,71 %, чувствительность — 95,24 % (1 пациент неправильно классифицирован) и специфичность — 76,19 %.

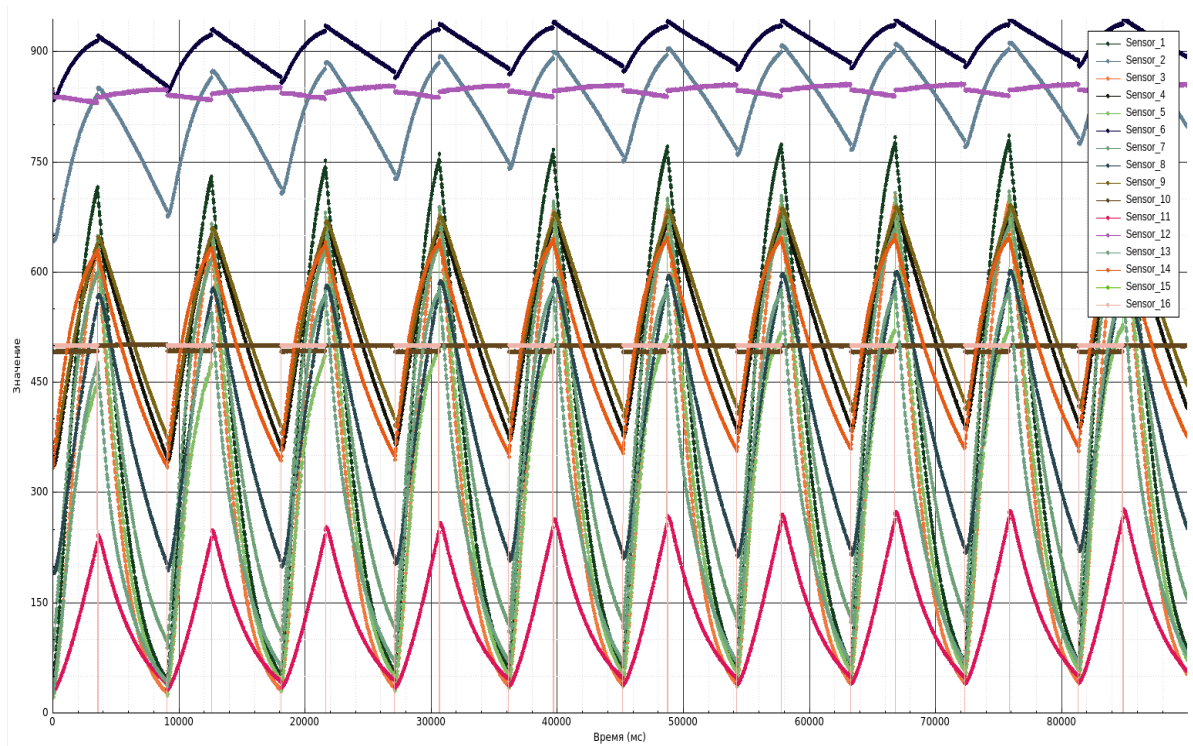


Рис. 1. Форма сигналов датчиков (АЦП — аналого-цифровой преобразователь)

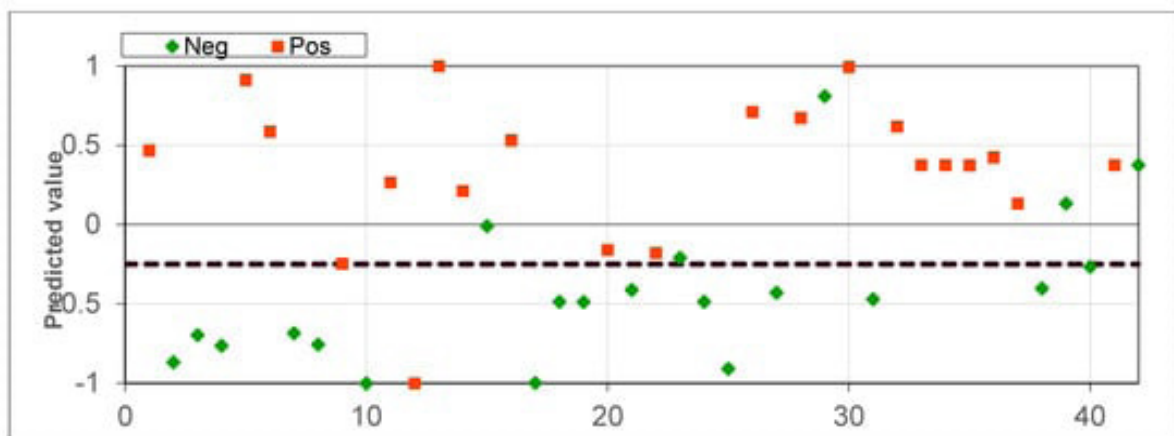


Рис. 2. Диаграмма рассеяния для здоровых пациентов и больных раком легких

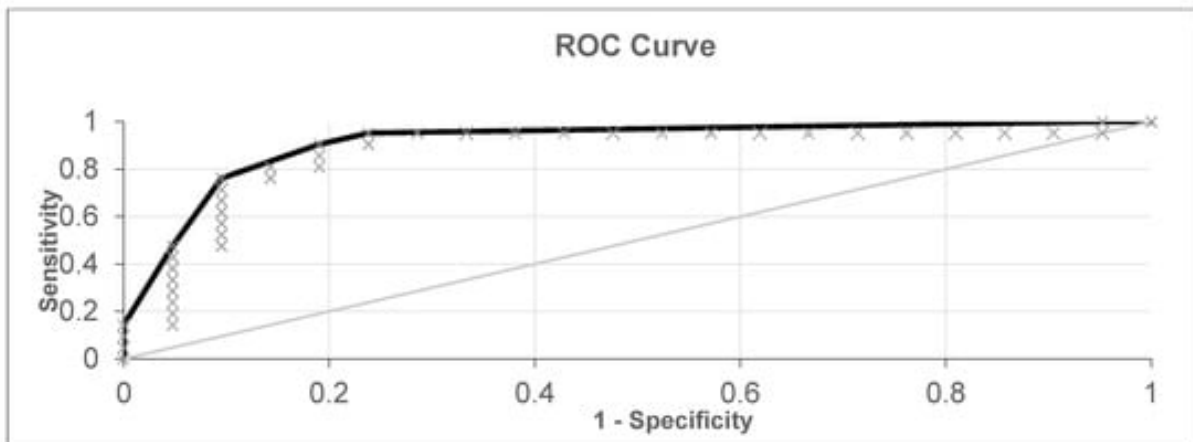


Рис. 3. Кривая ROC для здоровых пациентов и больных раком легкого (черная кривая — кривая ROC, серая линия — контрольная линия и серый x — экспериментальные точки)

На диаграммах рассеяния отдельных прогностических значений по оси абсцисс отложен порядковый номер пациента, участвующего в перекрестной проверке. Ордината — это значение, полученное нейронной сетью при перекрестной проверке. Порог разделения положительных и отрицательных тестов был найден путем анализа ROC-кривой (рис. 3) и был равен 0,25. Если полученное значение было выше порога, то нейронная сеть классифицировала образец как патологический, а если ниже — как без патологии. Тип маркеров на рис. определяет фактическое состояние образца; ромб означает отсутствие патологии, а квадрат — наличие патологии. Крайние значения -1 и 1 обеспечиваются функцией активации, гиперболическим тангенсом, который обеспечивает большее количество промежуточных состояний по сравнению с сигмовидным, где аналогичные значения равны 0 и 1 . Все доступные данные пациентов участвовали в перекрестной проверке. Значение AUC-ROC составило $0,867$, что свидетельствует о высоком качестве классификатора.

Обсуждение

Анализ состава выдыхаемого воздуха является удобным инструментом для обнаружения злокачественных новообразований из-за его неинвазивного характера. Было предпринято много усилий для разработки дыхательных тестов, пригодных для выявления рака легких. Газохроматографическая масс-спектрометрия является хорошо зарекомендовавшим себя методом обнаружения ЛОС в выдыхаемом воздухе, но утомительные этапы предварительной обработки и длительный процесс обнаружения ограничивают его применение [6]. Методы прямой масс-спектрометрии, такие как вторичная ионизация электрораспылением и масс-спектрометрия с выбранными ионами в расходомерной трубке, реакция переноса протонов используются для быстрого обнаружения выдыхаемого воздуха, однако огромное количество водяного пара в выдыхаемом воздухе усложняет процесс ионизации и затрудняет анализ данных. Времяпролетная масс-спектрометрия с фотонной ионизацией высокого давления (High-pressure photon ionization time-of-flight mass spectrometry — HPPI-TOFMS) является многообещающим инструментом для тестирования ЛОС в выдыхаемом воздухе, поскольку обладает высокой чувствительностью, не требует предварительной обработки выдыхаемого воздуха и хорошо переносит влажность [13].

Наибольшую популярность приобретают так называемые электронные носы, которые можно использовать для анализа выдыхаемого воздуха,

однако они не способны количественно определить абсолютное содержание ЛОС в выдыхаемой смеси.

Scheepers и соавт. в 2022 г. провели систематический обзор и мета-анализ исследований 3 677 пациентов со злокачественными новообразованиями, в которых изучалась диагностическая точность электронных носов при выявлении рака по образцам выдыхаемого воздуха [14]. Наиболее часто используемыми приборами были Cyranose 320 ($n = 12$), Aeonose ($n = 11$), PEN3 ($n = 3$), а также 26 других разработанных моделей. Наиболее часто используемыми датчиками были датчики на основе оксида металла, реже кварцевые датчики микровесов, проводящие полимеры и различные датчики на основе наноматериалов.

Объединенный анализ продемонстрировал высокую диагностическую точность электронных носов для обнаружения рака с совокупной чувствительностью 90% и специфичностью 87% . Для рака легкого Aeonose и Cyranose 320, а также другие разработанные модели электронного носа, продемонстрировали одинаково высокую диагностическую точность.

Хотя эти результаты являются многообещающими, их следует интерпретировать с осторожностью из-за высокой гетерогенности среди исследований, высокого риска систематической ошибки, обнаруженной в большинстве исследований. Прежде чем электронные носы можно будет внедрить в повседневную клиническую практику, необходимо решить несколько важных вопросов. Во многих исследованиях не сообщалось о факторах, которые могли бы повлиять на анализ ЛОС. Некоторые эндогенные и экзогенные факторы могут влиять на профиль дыхания, такие как курение, сопутствующие заболевания, диета, возраст, пол, индекс массы тела и прием лекарств. Однако влияние таких факторов на следы дыхания требует дальнейшего изучения. Таким образом, авторы отмечают проблему отсутствия стандартизации и воспроизводимости в области исследований электронного носа, а также потребность в достаточно мощных, многоцентровых исследованиях, чтобы установить потенциал электронных носов в диагностическом исследовании рака.

В проведенном нами пилотном исследовании также не изучалось влияние экзо- и эндогенных факторов на состав выдыхаемого воздуха, однако проведенный опыт позволяет развивать в дальнейшем это направление. Таким образом, будущие исследования будут сосредоточены на проведении большего количества доклинических исследований для изучения влияния потенциальных искажающих факторов на дыхательные «отпечатки» пациентов.

Выводы

Учитывая известную диагностическую ценность таких точных и дорогостоящих методов диагностики, как КТ и МРТ, чувствительность и специфичность разработанной сенсорной газоаналитической системы, достигнутые в ходе данного исследования, наглядно демонстрируют перспективность предлагаемой методики в диагностике опухолевых процессов у больных раком легкого. К отличительным особенностям изученного нами метода можно отнести мобильность используемого оборудования и возможность размещения в медицинских учреждениях разного уровня. Метод быстрый и исключает человеческий фактор. Одним из важных преимуществ сенсорной газоаналитической системы является простота и относительная дешевизна диагностики, возможность беспрепятственного использования с целью скрининга опухолевых процессов в широкой популяции. Использование данного метода в качестве скрининга позволит выделить лиц, нуждающихся в детальном обследовании с использованием традиционных методов диагностики (эндоскопических, рентгенологических и морфологических); это повысит эффективность и своевременность выявления злокачественных новообразований на ранней стадии, позволит проводить функционально-сохраняющее лечение при сохранении высокого качества жизни.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-15-00177, <https://rscf.ru/project/23-15-00177>.

Funding

The research was funded by the Russian Science Foundation grant No. 23-15-00177, available at <https://rscf.ru/project/23-15-00177>.

Участие авторов

Родионов Е.О. — подготовка рукописи, набор клинического материала;

Чернов В.И. — концепция, планирование эксперимента, редактирование рукописи;

Кульбакин Д.Е. — подготовка рукописи, набор клинического материала;

Обходская Е.В. — концепция, проведение эксперимента, статистическая обработка;

Обходский А.В. — проведение эксперимента, статистическая обработка;

Сачков В.И. — концепция, планирование эксперимента, редактирование рукописи;

Миллер С.В. — рецензирование рукописи.

Authors' contributions

Rodionov E.O. — was responsible for manuscript preparation and clinical material collection;

Chernov V.I. — played a role in concept development, experiment planning, and manuscript editing;

Kulbakin D.E. — was involved in manuscript preparation and clinical material collection;

Obkhodskaya E.V. — contributed to concept development, experiment execution, and statistical analysis;

Obkhodsky A.V. — participated in experiment execution and statistical analysis;

Sachkov V.I. — was instrumental in concept development, experiment planning, and manuscript editing;

Miller S.V. conducted manuscript review.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>.
3. Arnold MJ, Zhang G. Lung cancer screening: guidelines from the american college of chest physicians. *Am Fam Physician.* 2023;107(1):100-102.
4. Родионов Е.О., Тузиков С.А., Миллер С.В., Кульбакин Д.Е., Чернов В.И. Методы ранней диагностики рака легкого (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал.* 2020;19(4):112-122. [Rodionov EO, Tuzikov SA, Miller SV, Kulbakin DE, Chernov VI. Methods for early detection of lung cancer (review). *Siberian Journal of Oncology.* 2020;19(4):112-122 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-4-112-122>.
5. Mazzone PJ, Sears CR, Arenberg DA, et al. Evaluating molecular biomarkers for the early detection of lung cancer: when is a biomarker ready for clinical use? An official american thoracic society policy statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(7):e15-e29. <https://doi.org/10.1164/rccm.201708-1678ST>.
6. Sani SN, Zhou W, Ismail BB, et al. LC-MS/MS based volatile organic compound biomarkers analysis for early detection of lung cancer. *Cancers.* 2023;15(4):1186. <https://doi.org/10.3390/cancers15041186>.
7. Gordon SM, Szidon JP, Krotoszynski BK, et al. Volatile organic compounds in exhaled air from patients with lung cancer. *Clin Chem.* 1985;31(8):1278-82.
8. Krilaviciute A, Heiss JA, Leja M, et al. Detection of cancer through exhaled breath: a systematic review. *Oncotarget.* 2015;6(36):38643-57. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5938>.
9. Sun X, Shao K, Wang T. Detection of volatile organic compounds (VOCs) from exhaled breath as noninvasive methods for cancer diagnosis. *Anal Bioanal Chem.* 2016;408(11):2759-80. <https://doi.org/10.1007/s00216-015-9200-6>.
10. van der Sar IG, Wijnnga N, Nakshbandi G, et al. The smell of lung disease: a review of the current status of electronic nose technology. *Respir Res.* 2021;22(1):246. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01835-4>.
11. Baldini C, Billeci L, Sansone F, et al. Electronic nose as a novel method for diagnosing cancer: a systematic review. *Biosensors (Basel).* 2020;10(8):84. <https://doi.org/10.3390/bios10080084>.
12. Chernov VI, Choyzonov EL, Kulbakin DE, et al. Cancer diagnosis by neural network analysis of data from semiconductor sensors. *Diagnostics.* 2020;10(9):677. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10090677>.

13. Meng S, Li Q, Zhou Z, et al. Assessment of an exhaled breath test using high-pressure photon ionization time-of-flight mass spectrometry to detect lung cancer. JAMA Netw Open. 2021;4(3): e213486. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.3486>.
14. Scheepers МНМС, Al-Difaie Z, Brandts L, et al. Diagnostic performance of electronic noses in cancer diagnoses using exhaled breath: a systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open. 2022;5(6):e2219372. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.19372>.

Поступила в редакцию 16.06.2023

Прошла рецензирование 10.07.2023

Принята в печать 31.08.2023

Сведения об авторах

Родионов Евгений Олегович / Rodionov Yevgeny Olegovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4980-8986>, SPIN-код: 7650-2129.

Чернов Владимир Иванович / Chernov Vladimir Ivanovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8753-7916>, SPIN-код: 6301-3612.

Кульбакин Денис Евгеньевич / Kulbakin Denis Yevgenevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3089-5047>, SPIN-код: 3898-9456.

Обходская Елена Владимировна / Obkhodskaya Elena Vladimirovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0708-7765>, SPIN-код: 7284-7941.

Обходский Артем Викторович / Obkhodsky Artem Viktorovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3996-0573>, SPIN-код: 3502-6532.

Сачков Виктор Иванович / Sachkov Viktor Ivanovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7866-274X>, SPIN-код: 5661-0546.

Миллер Сергей Викторович / Miller Sergey Viktorovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5365-9840>, SPIN-код: 6510-9849.



Е.В. Киселева¹, Ф.С. Неведьев¹, А.А. Захаренко¹, М.И. Зарайский^{1,2}, Р.Ю. Селиверстов^{2,3}

Полуколичественный анализ микроРНК-21 в слюне и плазме крови как неинвазивный метод диагностики колоректального рака, рака легкого и глиальных опухолей

¹ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

³ИМЧ РАН, Санкт-Петербург

E.V. Kiseleva¹, F.S. Nefedev¹, A.A. Zakharenko¹, M.I. Zarski^{1,2}, R.Yu. Seliverstov^{2,3}

Semi-Quantitative Analysis of Mirna-21 in Saliva and Blood Plasma as a Non-Invasive Method for Diagnosing Colorectal Cancer, Lung Cancer and Glial Tumors

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

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

³N.P. Bekhtereva institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences

Малые некодирующие белок РНК (микроРНК), включая микроРНК-21, в последние годы являются предметом изучения как потенциальные малоинвазивные ранние онкомаркеры.

Цель. Оценить уровни экспрессии микроРНК-21 в слюне и плазме крови как метода диагностики колоректального рака (КРР), рака легкого (РЛ) и глиальных церебральных опухолей (ГЦО).

Материалы и методы. Уровни экспрессии микроРНК-21 в плазме крови (ПМР-21) и слюне (СМР-21) пациентов с КРР (n = 65), РЛ (n = 14), ГЦО (n = 21) и 66 здоровых добровольцев (КГ) измерены методом полимеразной цепной реакции обратной транскрипции (ОТ-ПЦР) и выражены в условных единицах (УЕ). Для выявления предикторов КРР, РЛ, ГЦО применяли однофакторный анализ. Для формирования рисков классов наличия онкологического процесса использовали логистическую регрессию.

Результаты. СМР-21 (УЕ) при КРР ($9,67 \pm 18,52$), ГЦО ($2,51 \pm 2,39$), РЛ ($12,27 \pm 14,78$) и КГ ($1,30 \pm 2,45$) и ПМР-21 (УЕ) при КРР ($3,71 \pm 7,38$), ГЦО ($2,17 \pm 2,05$), РЛ ($8,69 \pm 6,76$) и КГ ($0,84 \pm 0,64$) статистически значимо ($p < 0,001$) отличались между собой. СМР-21, но не ПМР-21, при КРР с небольшой глубиной инвазии опухоли (T *in situ*, T2) был выше, чем при T4 ($p = 0,004$; $p = 0,042$). Этого не наблюдалось у больных с РЛ (СМР-21: $p = 0,36$; ПМР-21: $p = 0,6$). Предикторами наличия КРР были возраст > 61 года, СМР-21 $\geq 2,0$ УЕ или ПМР-21 $\geq 1,6$ УЕ (чувствительность и специфичность — 52 % и 89 %, 61 % и 83 % соответственно). Предикторами для РЛ были: возраст ≥ 54 лет, ПМР-21 $\geq 3,5$ УЕ или СМР-21 $\geq 2,5$ УЕ (чувствительность и специфичность — 78 % и 64 %, 100 % и 86 % соответственно). У больных ГЦО предикторами были: ПМР-21 $\geq 1,5$ УЕ или СМР-21 $\geq 1,6$ УЕ (чувствительность и специфичность — 57 % и 71 %, 88 % и 77 % соответственно). Регрессионный анализ прогнозирования наличия онкологического процесса на основе СМР-21 хорошо показал себя при КРР (AuROC = 0,79), в отличие от РЛ (AuROC = 0,70) и ГЦО (AuROC = 0,55).

Introduction. Small, non-protein-coding RNAs (miRNAs), including miRNA-21, has been the subject of recent research as potential minimally invasive early tumor markers.

Aim. To evaluate miRNA-21 expression levels in saliva and blood plasma as a diagnostic method for colorectal cancer (CRC), lung cancer (LC), and cerebral gliomas (CG).

Materials and methods. The expression levels of miRNA-21 in blood plasma (PmiR-21) and saliva (SmiR-21) of patients with CRC (n = 65), LC (n = 14), CG (n = 21), and 66 healthy volunteers as a control group (CG), were measured using real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) and expressed in arbitrary units (AU). Univariate analysis was applied to identify predictors for CRC, LC, and CG. Logistic regression was used to create risk categories for the presence of cancer.

Results. SmiR-21 (AU) in CRC (9.67 ± 18.52), CG (2.51 ± 2.39), LC (12.27 ± 14.78), and CG (1.30 ± 2.45), as well as PmiR-21 (AU) in CRC (3.71 ± 7.38), CG (2.17 ± 2.05), LC (8.69 ± 6.76), and CG (0.84 ± 0.64), differed significantly ($p < 0.001$). SmiR-21, but not PmiR-21, was higher in CRC with shallow tumor invasion (T *in situ*, T2) compared to T4 ($p = 0.004$; $p = 0.042$). This trend was not observed in LC patients (SmiR-21: $p = 0.36$; PmiR-21: $p = 0.6$). Predictors for CRC were age > 61 years, SmiR-21 ≥ 2.0 AU, or PmiR-21 ≥ 1.6 AU (sensitivity and specificity — 52 % and 89 %, 61 % and 83 %, respectively). Predictors for LC were age ≥ 54 years, PmiR-21 ≥ 3.5 AU, or SmiR-21 ≥ 2.5 AU (sensitivity and specificity — 78 % and 64 %, 100 % and 86 %, respectively). For CG patients, predictors were PmiR-21 ≥ 1.5 AU or SmiR-21 ≥ 1.6 AU (sensitivity and specificity — 57 % and 71 %, 88 % and 77 %, respectively). Regression analysis for predicting the presence of cancer based on SmiR-21 performed well in CRC (AuROC = 0.79), unlike LC (AuROC = 0.70) and CG (AuROC = 0.55).

Заключение. СМР-21 является перспективным для диагностики онкологических заболеваний и может быть применен как новый неинвазивный тест при КРР, включая ранние его стадии, и при солидных опухолях других локализаций.

Ключевые слова: молекулярная диагностика; микроРНК-21; плазма крови; слюна; полимеразная цепная реакция в реальном времени (ОТ-ПЦР); колоректальный рак (КРР)

Для цитирования: Киселева Е.В., Нефедьев Ф.С., Зарайский М.И., Селиверстов Р.Ю. Полуколичественный анализ микроРНК-21 в слюне и плазме крови как неинвазивный метод диагностики колоректального рака, рака легкого и глиальных опухолей. Вопросы онкологии. 2023;69(5):863–870. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-863-870

✉ Контакты: Киселева Елена Владимировна, cc221@yandex.ru

Conclusion. SmiR-21 shows promise for diagnosing cancer and can be used as a new non-invasive test for CRC, including its early stages, and for solid tumors in other locations.

Keywords: molecular diagnostics; miRNA-21; blood plasma; saliva; real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR); colorectal cancer (CRC)

For citation: Kiseleva EV, Nefedev FS, Zakharenko AA, Zaraiski MI, Seliverstov RYu. Semi-quantitative analysis of miRNA-21 in saliva and blood plasma as a non-invasive method for diagnosing colorectal cancer, lung cancer and glial tumors. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(5):863–870. (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-863-870

Введение

Хорошо известно, что одним из основных факторов, ассоциированных с выживаемостью пациентов с онкологическим процессом является раннее выявление заболевания, что справедливо как для КРР [1], так и для других солидных раков, например, РЛ и ГЦО [2, 3].

Однако отсутствие ранних клинических симптомов и недостаточная чувствительность традиционных онкомаркеров (СА-19,9, РЭА, АФП) [4] существенно ограничивают раннюю диагностику практически при всех солидных раках. Визуальные методы, такие как ФКС при КРР или КТ легких при РЛ хоть и повышают частоту выявления заболевания, однако их инвазивность и радиационные характеристики лимитируют их применение в качестве метода скрининга [5].

Вышеуказанные недостатки методов диагностики опухолей обозначили необходимость в поиске новых биомаркеров, позволяющих проводить минимально инвазивную раннюю диагностику злокачественных новообразований, а также прогнозировать течение и эффективность терапии, что является одной из приоритетных задач современной онкологии.

В настоящее время разрабатываются новые методы обнаружения рака, в т. ч. основанные на определении уровня экспрессии микроРНК. МикроРНК представляют собой эндогенные одноцепочечные некодирующие малые РНК длиной ~ 22 нуклеотида, которые регулируют более 30 % генома человека.

Способность микроРНК секретироваться во внеклеточное пространство и затем транспортироваться в циркулирующие жидкости организма в удивительно стабильной форме делает их идеальными кандидатами на роль биомаркеров для обнаружения рака с помощью жидкостной биопсии. Инкапсулированные во внеклеточные везикулы или связанные со специальными липидными белками, они устойчивы к расщеплению РНКазами [6]. В этой связи помимо периферической крови они могут быть обнаружены

в различных жидкостях организма, включая слюну, спинномозговую жидкость, асцит, мочу, грудное молоко и сперму [7]. Благодаря своим свойствам, циркулирующие микроРНК эффективно выделяются из биологических жидкостей, а их количество возможно измерить с высокой чувствительностью и специфичностью при помощи ПЦР диагностики в реальном времени, ДНК-микрочипов и метода РНК секвенирования [8].

В процессе изучения микроРНК было показано, что различные молекулы из этой группы участвуют в регуляции инициации туморогенеза, его дальнейшем развитии и метастазировании [9], а уровень экспрессии некоторых микроРНК коррелировал со стадией заболевания. Таким образом, эти микроРНК могут играть потенциальную роль в качестве диагностических и прогностических биомаркеров опухоли [10].

МикроРНК-21 является одной из наиболее известных микроРНК, вовлеченных в развитие рака у человека. Было высказано предположение, что микроРНК-21 действует как потенциальный онкоген. Также отмечено, что микроРНК-21 активируется при широком спектре злокачественных новообразований, включая рак легкого [2], рак желудка [11], рак поджелудочной железы [12], рак печени [13] и рак пищевода [14], однако её диагностическая роль при КРР все еще остается неопределенной [15].

В ряде исследований было показано, что уровень экспрессии циркулирующей микроРНК-21 может отличать больных раком от здоровых людей и предсказывать исходы заболевания. Однако существуют противоречивые результаты в отношении диагностической точности и прогностической ценности данной молекулы [16].

Известно, что микроРНК могут определяться в следовых концентрациях с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в различных биологических жидкостях. В попытке найти новый подход к ранней диагностике опухолей мы исследовали концентрации микроРНК-21 в слюне и плазме крови, как наиболее простых в полу-

чении и не требующих специальной подготовки средах.

Цель работы — оценить уровень экспрессии микроРНК-21в слюне и плазме крови в качестве метода диагностики онкологического процесса при колоректальном раке, раке легкого и глиальных церебральных опухолей.

Материалы и методы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России № 185от 30.05. 2016 г.

В исследование были включены пациенты с КРР (n = 65), РЛ (n = 14), ГЦО (n = 21) и условно здоровые добровольцы (КГ; n = 66). Статистически значимых различий по полу в четырех группах выявлено не было, однако отмечалось статистическое различие по возрасту в исследуемых группах. Клинические характеристики исследуемых групп представлены в табл. 1.

Критериями включения в исследование были: а) отсутствие хирургического вмешательства по поводу онко-

логической патологии, химиотерапии и лучевой терапии в анамнезе; б) отсутствие любых острых воспалительных заболеваний и гематологической патологии; в) отсутствие метаболических нарушений.

От всех участников исследования было получено письменное информированное согласие.

Всем пациентам производился забор плазмы крови и слюны для определения экспрессии микроРНК-21, а также были выполнены инструментальные исследования (фиброскопия, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование, рентгенография, биопсия образований) с целью выявления и подтверждения онкологического процесса.

Изучение уровней экспрессии микроРНК-21 в биологическом материале проводилось по стандартной общепринятой схеме полуквантитативного анализа, который был описан нами ранее [17, 18]. Тотальная РНК выделялась из слюны и плазмы крови стандартным фенол хлороформным методом, с использованием фенольного реактива ExtractRNA (Евроген, Москва), согласно прилагаемой инструкции.

Реакция обратной транскрипции со специфическими праймерами для микроРНК-21 (табл. 2) выполнялась по технологии StemLoop.

Таблица 1. Клинические характеристики исследуемых групп

Показатель		КРР (n = 65)	РЛ (n = 14)	ГЦО (n = 21)	КГ (n = 66)	p
Пол	Женский	34	7	9	41	0,4024
	Мужской	31	7	12	25	
Возраст, лет (M±S)		66 ± 12	65 ± 10	48 ± 15	52 ± 16	< 0,0001
Т	T in situ	4 (6,15 %)	0			< 0,0001
	T1	0	5 (35,71 %)			
	T2	8 (12,3 %)	6 (42,86 %)			
	T3	22 (33,85 %)	1 (7,14 %)			
	T4	31 (47,69 %)	2 (14,29 %)			
N	N0	29 (44,62 %)	6 (42,86 %)			0,1165
	N1	23 (35,38 %)	6 (42,86 %)			
	N2	13 (20,0 %)	2 (14,28 %)			
M	M0	51 (78,46 %)	12 (85,71 %)			0,5402
	M1	14 (21,54 %)	2 (14,29 %)			
Стадия	0	4 (6,15 %)	0			0,3067
	I	7 (10,77 %)	4 (28,57 %)			
	II	14 (21,54 %)	4 (28,57 %)			
	III	26 (40 %)	3 (21,43 %)			
	IV	14 (21,54 %)	3 (21,43 %)			

Примечание: КРР — колоректальный рак; РЛ — рак легкого; ГЦО — глиальные церебральные опухоли, КГ — условно- здоровые добровольцы

Таблица 2. Праймеры для обратной транскрипции

Праймер	Последовательность
микроРНК-21	5-gtcgtatccagtcagggtccgaggtattcgactggatacgactcaac-3
РНК U-6	5-gtcgtatccagtcagggtccgaggtattcgactggatacgacaaaaaatatg-3

Таблица 3. Последовательности праймеров для ПЦР

Праймер	Последовательность
микроРНК-21 (прямой)	5-gcccgcctagcttatcagactgatg-3
РНК U-6 (прямой)	5-gcgcgtcgtgaagcgttc-3
Общий обратный	gtgcagggtccgaggt

В качестве реактива использовали набор ОТ-1 фирмы Синтол (Москва). Для каждой пробы РНК, выделенной из крови и слюны, готовились по 2 отдельные реакционные смеси для детекции генов микроРНК референц-гена. Каждая реакционная смесь состояла из буфера для обратной транскрипции — 5 мкл, 1 мкл праймера (U6 или МикроРНК-21) в концентрации 1 пмоль, 0,5 мкл фермента обратной транскриптазы фирмы Синтол (Москва) и 3 мкл раствора тотальной РНК, полученном на предыдущем этапе. Температурный профиль реакции: 30 мин. при температуре +16 °С, 30 мин. при температуре +42 °С, 5 мин. при температуре +85 °С с последующим охлаждением. Данный этап проводили на амплификаторе ДТ-Lite (ДНК-Технология, Москва).

Амплификацию проводили на приборе ДТ-Lite (ДНК-Технология, Москва) в присутствии интеркалирующего красителя EvaGreen с использованием набора М-439 (Синтол, Москва) для реализации протокола учета результатов в режиме реального времени. Для каждой пробы крови и слюны готовились по 2 отдельные реакционные смеси для детекции гена интереса микроРНК-21 и референц-гена U6. Каждая реакционная смесь состояла из 10 мкл воды, 10 мкл буфера (Синтол, Москва), 1 мкл прямого праймера (U6 или МикроРНК-21) в концентрации 1 пмоль и 1 мкл общего обратного праймера в концентрации 1 пмоль. Праймеры для ПЦР представлены в табл. 3.

Температурный профиль реакции: 10 мин. при температуре +95 °С и 45 циклов, состоящих из 15 сек. при температуре +95 °С и 1 мин. при температуре +60 °С. Данный этап проводили на амплификаторе ДТ-Lite (ДНК-Технология, Москва).

При расчётах использовали полуколичественную оценку уровней экспрессии микроРНК (УЕ) по протоколу 2–ΔΔCt, где Ct — цикл «выхода» сигнала накопления красителя на экспоненциальный уровень, по геометрическому протоколу, а ΔΔ — разница между уровнями Ct для исследуемой микроРНК и гена сравнения U6. Полученные из амплификатора значения Ct вносили в таблицу Microsoft Office Excel 2007, где и производились все расчеты.

При описании числовых шкал использовались среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm S$). Сравнение групп проводили с помощью методов Манна – Уитни для количественных переменных, Хи-квадрат Пирсона для бинарных и категориальных показателей. Для выявления предикторов КРР, РЛ и ГЦО применяли однофакторный анализ. Логистическая множественная регрессия с пошаговым последовательным методом включения факторов в модель использовалась при построении модели прогнозирования КРР, РЛ и ГЦО. Для оценки качества построенных моделей применялась оценка площади под ROC-кривой (AuROC). Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакетов прикладных программ Statistica 10 и SASJMP [19].

Результаты

Уровни экспрессии микроРНК-21 в слюне (СМР-21) и плазме крови (ПМР-21) в исследуемых группах рака и КГ достоверно отличались между собой (табл. 4).

При сравнительном анализе уровни экспрессии СМР-21 и ПМР-21 в группе КРР, РЛ и ГЦО были значимо выше, чем в КГ. СМР-21 в КГ была ниже, чем в КРР ($p < 0,001$), РЛ ($p < 0,001$), ГЦО ($p < 0,001$). ПМР-21 в КГ также была ниже, чем в КРР ($p = 0,009$), РЛ ($p < 0,001$) и ГЦО ($p = 0,022$). Не было выявлено и статистически значимых различий уровней экспрессии СМР-21 между группами КРР и РЛ ($p = 0,38$), КРР и ГЦО ($p = 0,08$), РЛ и ГЦО ($p = 0,69$). Уровень экспрессии ПМР-21 был выше при РЛ, чем при КРР ($p = 0,001$) и ГЦО ($p = 0,001$). ПМР-21 при КРР был сравним с таковыми при ГЦО ($p = 0,82$).

Таблица 4. Уровни экспрессии микроРНК-21 в слюне и плазме в исследуемых группах

Уровень экспрессии	КРР (n = 65)	РЛ (n = 14)	ГЦО (n = 21)	КГ (n = 66)	p
СМР-21, УЕ	9,67 ± 18,52	12,27 ± 14,78	2,51 ± 2,39	1,30 ± 2,45	< 0,0001
ПМР-21, УЕ	3,71 ± 7,38	8,69 ± 6,76	2,17 ± 2,05	0,84 ± 0,64	< 0,0001

Примечание: СМР-21 — микроРНК-21 в слюне; ПМР-21 — микроРНК-21 в плазме; КРР — колоректальный рак; РЛ — рак легкого; ГЦО — глиальные церебральные опухоли, КГ — условно здоровые добровольцы

Таблица 5. Корреляционный анализ микроРНК-21 в слюне и плазме и некоторых клинических показателей в группе КРР

Показатель	СМР- 21 (УЕ)	ПМР- 21 (УЕ)
Возраст, лет	-0,03	-0,15
Локализация	-0,24	-0,03
Стадия	-0,06	-0,11
T	-0,41*	-0,2
CA19.9 > N	-0,21	-0,1
РЭА > N	-0,16	-0,11
СМР-21 (УЕ)	1	0,31*
ПМР-21 (УЕ)	0,31*	1

Примечание: СМР-21 — микроРНК-21 в слюне; ПМР-21 — микроРНК-21 в плазме, РЭА — раковоэмбриональный антиген

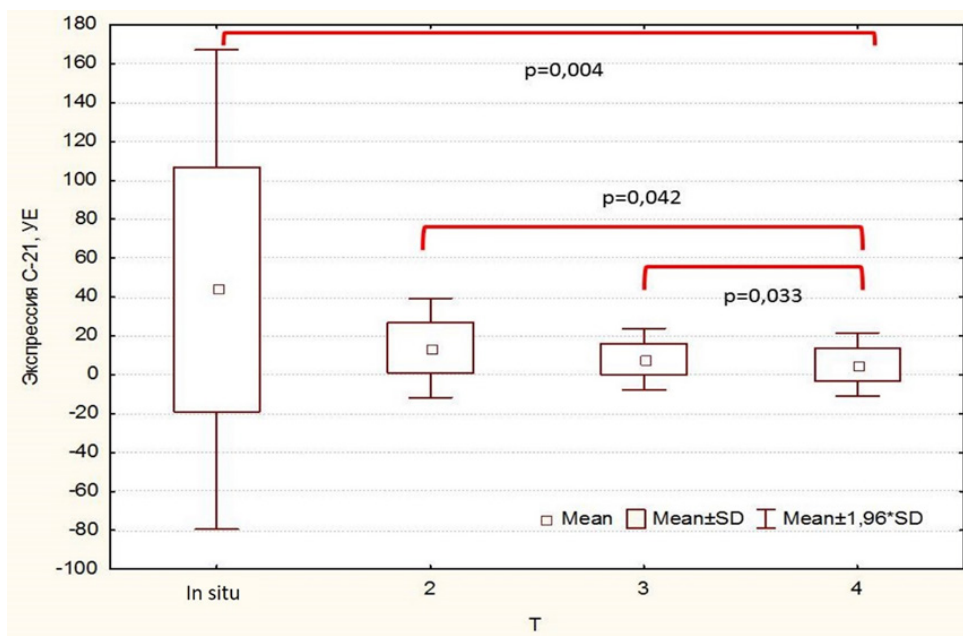


Рис. 1. Экспрессия СМР-21 при различных критериях Т у пациентов с КРР

Таблица 6. Результаты однофакторного анализа при КРР, РЛ и ГЦО

Предиктор	Относительный риск (95 % ДИ)	Уровень Р
	КРР	
СМР-21 $\geq 2,0$ УЕ	2,51 (1,76; 3,58)	< 0,0001
ПМР-21 $\geq 1,6$ УЕ	2,41 (1,75; 3,31)	< 0,0001
Возраст, лет $\geq 61,0$	2,65 (1,67; 4,21)	< 0,0001
РЭА >N	2,4 (1,93; 2,99)	< 0,0001
СА-19.9 > N	2,27 (1,85; 2,78)	0,0001
	РЛ	
СМР-21 $\geq 2,5$ УЕ	6,2 (2,38; 16,18)	< 0,0001
ПМР-21 $\geq 3,5$ УЕ	23 (7,60; 69,56)	< 0,0001
Возраст, лет $\geq 54,0$	9,61 (1,32; 69,95)	0,0032
	ГЦО	
СМР-21 $\geq 1,6$ УЕ	4,75 (2,06; 10,97)	< 0,0001
ПМР-21 $\geq 1,5$ УЕ	4,77 (2,37; 9,60)	< 0,0001
Возраст, лет < 63,0	2,42 (0,78; 7,49)	0,0930

Примечание: СМР-21 — микроРНК-21 в слюне; ПМР-21 — микроРНК-21 в плазме; КРР — колоректальный рак; РЛ — рак легкого; ГЦО — глиальные церебральные опухоли; РЭА — раковоэмбриональный антиген

Таблица 7. Регрессионный анализ прогнозирования КРР, РЛ и ГЦО

Фактор	Среднее удельное/максимальное изменение риска, %	Отношение шансов (ДИ 95 %)	Коэфф. регрессии	p	Значимость регрессии
Прогнозирование КРР					
Константа			-4,7609	< 0,0001	AuROC = 0,789, n = 131, p < 0,0001
СМР-21УЕ	6,1 % / 71,4 %	1,30 (1,11; 1,53)	0,2636	0,0014	
Возраст, лет	1,5 % / 76,4 %	1,07 (1,03; 1,10)	0,0655	< 0,0001	
Прогнозирование РЛ					
Константа			-2,3646	< 0,0001	AuROC = 0,702, n = 80, p < 0,0001
СМР-21УЕ	4,0 % / 90,4 %	1,24 (1,06; 1,45)	0,2169	0,0069	
Прогнозирование ГЦО					
Константа			-2,2905	<0,0001	AuROC = 0,552, n = 87, p < 0,0001
ПМР-21УЕ	21,6 % / 90,6 %	2,42 (1,43; 4,10)	0,8829	0,0010	

Примечание: СМР-21 — микроРНК-21 в слюне; ПМР-21 — микроРНК-21 в плазме; КРР — колоректальный рак; РЛ — рак легкого; ГЦО — глиальные церебральные опухоли

Так как ГЦО не классифицируется по TNM классификации опухолевого процесса, наиболее однородными были группы КРР и РЛ. Эти две группы статистически значимо отличались по степени распространенности опухолевого процесса (критерия Т классификации TNM). Различий по критериям N и M классификации TNM, а также стадии опухолевого процесса выявлено не было (табл. 1).

Уровень экспрессии СМР-21 в группе КРР у пациентов с Т4 был статистически значимо ниже, чем при Т *in situ*, Т2 и Т3 (рис. 1).

Уровень экспрессии ПМР-21 при разных критериях Т опухоли значимо не отличался ($p = 0,85$). При проведении сравнительного анализа уровней экспрессии СМР-21 и ПМР-21 в группе пациентов с РЛ по критерию Т классификации TNM значимых отличий выявлено не было ($p = 0,36$ и $p = 0,6$ соответственно).

Корреляционный анализ показал статистически значимую прямую связь СМР-21 с ПМР-21 и обратную связь с критерием Т по классификации TNM ($p \leq 0,05$) (табл. 5).

В качестве наиболее значимых предикторов наличия онкологического процесса были выявлены СМР-21, ПМР-21, а также возраст для любого из исследуемых типов рака (табл. 6).

Чувствительность и специфичность уровня экспрессии ПМР-21 $\geq 1,6$ УЕ и СМР-21 ≥ 2 УЕ в качестве маркеров КРР составили 52 % и 89 % и 61 % и 83 %, РЛ при ПМР-21 $\geq 3,5$ УЕ и СМР-21 $\geq 2,5$ УЕ — 78 % и 100 % и 64 % и 86 %, для ГЦО при ПМР-21 $\geq 1,5$ УЕ и СМР-21 $\geq 1,6$ УЕ — 57 % и 88 % и 71 % и 77 % соответственно.

Результаты регрессионного анализа прогнозирования колоректального рака, рака легкого, глиальных церебральных опухолей на основе уровня экспрессии микроРНК-21 в слюне представлены в табл. 7.

Обсуждение

МикроРНК-21 является онкогенной микроРНК, чья сверхэкспрессия была показана в различных опухолях человека. Стабильность микроРНК в различных биологических жидкостях, а также возможность их выделения простыми методами делает их перспективными новыми неинвазивными биомаркерами, представляющими особый интерес [20].

В данном исследовании были проанализированы уровни экспрессии микроРНК-21 в слюне и в плазме, как наиболее доступных биосред, у пациентов с КРР, РЛ, ГЦО и у здоровых добровольцев. Выявлено повышение уровня экспрессии микроРНК-21 в слюне и плазме крови в группах пациентов с КРР, РЛ и ГЦО по срав-

нению с группой здоровых добровольцев, как и было продемонстрировано в ряде исследований [17, 18, 21].

Уровень экспрессии СМР-21 обладает высокими чувствительностью и специфичностью, а также хорошими ПЦП и ПЦО в качестве маркера КРР и других исследованных раков. При КРР чувствительность и специфичность СМР-21 выше, чем РЭА и СА 19.9 [22] и сравнима с тестом FOB [23].

При проведении однофакторного анализа были определены ключевые предикторы онкологического процесса — СМР-21, ПМР-21 и возраст. Прогностическое значение в отношении КРР, РЛ и ГЦО такого фактора как возраст хорошо известно. Также в последнее время появились исследования, оценивающие уровень экспрессии ПМР-21 при данных видах рака [2, 17, 18], тогда как прогностическое значение СМР-21 для КРР, РЛ и ГЦО нами продемонстрировано впервые.

Регрессионный анализ прогнозирования наличия КРР, РЛ и ГЦО с включением в модель СМР-21 и ПМР-21 выполнен нами впервые (табл. 7). Модель прогнозирования КРР, включившая СМР-21 и возраст, обладала лучшими характеристиками качества по сравнению с моделями прогнозирования РЛ и ГЦО, что позволяет сделать предварительный вывод о том, что СМР-21 хорошо рекомендует себя в качестве маркера КРР по сравнению с РЛ и ГЦО. В группе РЛ и ГЦО были включено небольшое число пациентов, что является одним из ограничений нашего исследования. Валидизация СМР-21 как метода ранней диагностики и прогнозирования КРР и других онкологических процессов требует дальнейших исследований на большей когорте пациентов.

Одним из интересных и впервые продемонстрированных наблюдений нашего исследования стал факт более высокого уровня экспрессии СМР-21 при небольшой глубине инвазии опухоли при КРР (рис. 1), а также наличие обратной корреляции СМР-21 и показателя Т, классификации TNM (табл. 5). Ранее нами было показано отсутствие значимых индивидуальных корреляций и линейной регрессии экспрессии микроРНК-21 в плазме и слюне у пациентов с КРР [18], что указывает на различные регуляторные механизмы, определяющие уровень экспрессии этой микроРНК в различных биологических материалах. Кроме того, в известной нам литературе [24, 25] исследования уровней экспрессии микроРНК-21 описаны в основном в плазме пациентов с КРР. Данные по слюнной микроРНК у этих больных практически не встречаются. С нашей точки зрения можно лишь предположить, что СМР-21 при

KPP играет ключевую роль в основном при начальных стадиях онкологического процесса до инвазии и метастазирования, однако это требует дальнейших исследований.

Заключение

Определение уровня экспрессии СМР-21 является перспективным в диагностике онкологических заболеваний и может быть применен как новый неинвазивный тест при КРР, включая ранние его стадии, а также при других онкологических процессах.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов:

Киселева Е.В. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Нефедьев Ф.С. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Захаренко А.А. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;

Зарайский М.И. — обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Селиверстов Р.Ю. — получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

Kiselyova E.V. — contributed to manuscript writing, conducted a literature review on the article's topic, acquired data for analysis, and analyzed the obtained data;

Nefedev F.S. — contributed to manuscript writing and conducted a literature review on the article's topic;

Zakarenko A.A. — contributed to manuscript writing, conducted a literature review on the article's topic, and analyzed the obtained data;

Zarayskiy M.I. — conducted a literature review on the article's topic, acquired data for analysis, and analyzed the obtained data;

Seliverstov R.Y. — acquired data for analysis and analyzed the obtained data.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ciccolallo L, Capocaccia R, Coleman MP, et al. Survival differences between European and US patients with colorectal cancer: role of stage at diagnosis and surgery. *Gut*. 2005;54(2):268-73. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.044214>.
2. Wei J, Gao W, Zhu CJ, et al. Identification of plasma microRNA-21 as a biomarker for early detection and chemosensitivity of non-small cell lung cancer. *Chin J Cancer*. 2011;30(6):407-14. <https://doi.org/10.5732/cjc.010.10522>.
3. Crocetti E, Trama A, Stiller C, et al. Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. *Eur J Cancer*. 2012;48(10):1532-42. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.12.013>.
4. Немцова М.В., Кушлинский Н.Е. Молекулярно-биологические маркеры в практической онкологии. Лабораторная служба. 2014;3(1):14-22 [Nemtsova MV, Kushlinskiy NE. Molecular Biological Markers in Oncological Practice. Laboratory Service. 2014;3(1):14-22 (In Russ.)].
5. Wang H, Peng R, Wang J, et al. Circulating microRNAs as potential cancer biomarkers: the advantage and disadvantage. *Clin Epigenetics*. 2018;10:59. <https://doi.org/10.1186/s13148-018-0492-1>.
6. Shen J, Stass SA, Jiang F. MicroRNAs as potential biomarkers in human solid tumors. *Cancer Lett*. 2013;329(2):125-36. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.11.001>.
7. Vanni I, Alama A, Grossi F, et al. Exosomes: a new horizon in lung cancer. *Drug Discov Today*. 2017;22(6):927-36. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.03.004>.
8. Pritchard CC, Cheng HH, Tewari M. MicroRNA profiling: approaches and considerations. *Nat Rev Genet*. 2012;12:358-369. <https://doi.org/10.1038/nrg3198>.
9. Baek D, Villén J, Shin C, et al. The impact of microRNAs on protein output. *Nature*. 2008;455(7209):64-71. <https://doi.org/10.1038/nature07242>.
10. Ferracin M, Veronese A, Negrini M. Micromarkers: miRNAs in cancer diagnosis and prognosis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2010;10(3):297-308. <https://doi.org/10.1586/erm.10.11>.
11. Tsujiura M, Ichikawa D, Komatsu S, et al. Circulating microRNAs in plasma of patients with gastric cancers. *Br J Cancer*. 2010;102(7):1174-9. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605608>.
12. Ali S, Almhanna K, Chen W, et al. Differentially expressed miRNAs in the plasma may provide a molecular signature for aggressive pancreatic cancer. *Am J Transl Res*. 2010;3(1):28-47.
13. Bihrer V, Waidmann O, Friedrich-Rust M, et al. Serum microRNA-21 as marker for necroinflammation in hepatitis C patients with and without hepatocellular carcinoma. *PLoS One*. 2011;6(10):e26971. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026971>.
14. Komatsu S, Ichikawa D, Takeshita H, et al. Circulating microRNAs in plasma of patients with oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2011;105(1):104-11. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.198>.
15. Xu F, Xu L, Wang M, et al. The accuracy of circulating microRNA-21 in the diagnosis of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2015;17(5):O100-7. <https://doi.org/10.1111/codi.12917>.
16. Zeng W, Tu Y, Zhu Y, et al. Predictive power of circulating miRNAs in detecting colorectal cancer. *Tumour Biol*. 2015;36(4):2559-67. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2872-2>.
17. Селиверстов Р.Ю., Зарайский М.И., Тюрин Р.В., и др. МикроРНК в мониторинге эволюции глиальных церебральных опухолей. Сибирский онкологический журнал. 2020;19(3):47-53 [Seliverstov RYu, Zarayskiy MI, Tyurin RV, et al. MicroRNA in monitoring of the evolution of glial cerebral tumors. Siberian Journal of Oncology. 2020;19(3):47-53 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-3-47-53>.
18. Sazanov AA, Kiselyova EV, Zakharenko AA, et al. Plasma and saliva miR-21 expression in colorectal cancer patients. *J Appl Genet*. 2017;58(2):231-237. <https://doi.org/10.1007/s13353-016-0379-9>.
19. О. Реброва. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA.

- МедиаСфера: Москва, 2002 [Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Application of the application package STATISTICA. MediaSphere: Moscow, 2002 (In Russ.)].
20. Ferracin M, Veronese A, Negrini M. Micromarkers: miRNAs in cancer diagnosis and prognosis. *Expert Rev Mol Diagn.* 2010;10(3):297-308. <https://doi.org/10.1586/erm.10.11>.
 21. Salem M, Okba S, Morad S, et al. Altered expression of miRNA-155 and miRNA-21 and higher numbers of T cells in the peripheral blood of early diagnosed lung cancer patients. *Int J Cancer Biomed Res.* 2020;4(1):19-25. <https://doi.org/10.21608/jcbr.2020.21668.1009>.
 22. Knudsen AB, Zauber AG, Rutter CM, et al. Estimation of benefits, burden, and harms of colorectal cancer screening strategies: modeling study for the US preventive services task force. *JAMA.* 2016;315(23):2595-609. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.6828>.
 23. Fitzpatrick-Lewis D, Ali MU, Warren R, et al. Screening for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer.* 2016;15(4):298-313. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2016.03.003>.
 24. Nielsen BS, Jørgensen S, Fog JU, et al. High levels of microRNA-21 in the stroma of colorectal cancers predict short disease-free survival in stage II colon cancer patients. *Clin Exp Metastasis.* 2011;28(1):27-38. <https://doi.org/10.1007/s10585-010-9355-7>.
 25. Schetter AJ, Leung SY, Sohn JJ, et al. MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma. *JAMA.* 2008;299(4):425-36. <https://doi.org/10.1001/jama.299.4.425>.

Поступила в редакцию 22.03.2023

Прошла рецензирование 30.06.2023

Принята в печать 31.08.2023

Сведения об авторах

Киселева Елена Владимировна / Kiseleva Elena Vladimirovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2830-1687>.

Нефедьев Федор Сергеевич / Nefedev Fedor Sergeevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6706-5499>.

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

Зарайский Михаил Игоревич / Zaraiski Michail Igorevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7605-4369>.

Селиверстов Роман Юрьевич / Seliverstov Roman Yurevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9284-1119>.



А.А. Загидуллина^{1,2}, С.С. Гордеев^{1,3}, З.З. Мамедли¹

Эффективность применения адъювантной химиотерапии у пациентов с перстневидноклеточным раком толстой кишки: ретроспективное исследование

¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва
²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
³ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

A.A. Zagidullina^{1,2}, S.S. Gordeev^{1,3}, Z.Z. Mamedli¹

The Efficiency of Adjuvant Chemotherapy in Patients with Signet-Ring Cell Colorectal Cancer: A Retrospective Study

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, the Russian Federation
²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, the Russian Federation
³Tyumen State Medical University, Tyumen, the Russian Federation

Актуальность. Перстневидноклеточный рак толстой кишки (ПРТК) — редкая опухоль данной локализации, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и низкой чувствительностью к нехирургическим методам лечения.

Цель. В нашем исследовании мы постарались оценить вероятность улучшения прогноза при применении адъювантной химиотерапии (АХТ), данные об эффективности которой противоречивы.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с ПРТК, проходивших лечение в НИИ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2000 по 2020 гг. Критериями включения были гистологически верифицированный первичный ПРТК, стадия заболевания II-III, хирургическое лечение на первом этапе лечения, локализация опухоли в толстой кишке. Основным оцениваемым параметром была общая выживаемость (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ).

Результаты. Исследовали 2 группы пациентов: 25 (47,2 %) получали АХТ (XELOX, FOLFOX), 26 (49 %) — без АХТ. Медиана наблюдения составила 100,0 мес. 5-летняя ОВ — 24,6 % в группе с АХТ и 42,0 % — при отсутствии АХТ ($p = 0,072$), 5-летняя БРВ — 24,9 % и 35,5 % соответственно ($p = 0,161$).

Выводы. В нашем случае АХТ не влияла на прогноз, однако необходимы дополнительные исследования для подтверждения полученных результатов.

Ключевые слова: перстневидноклеточный рак; толстая кишка; адъювантная химиотерапия; общая выживаемость

Для цитирования: Загидуллина А.А., Гордеев С.С., Мамедли З.З. Эффективность применения адъювантной химиотерапии у пациентов с перстневидноклеточным раком толстой кишки: ретроспективное исследование. Вопросы онкологии. 2023;69(5):871–875. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-871-875

✉ Контакты: Загидуллина Альбина Азатовна, zagidullinalalbina2@gmail.com

Introduction. Signet-ring cell carcinoma (SRCC) is a rare tumor and is associated with poor prognosis and low sensitivity to non-surgical treatment methods.

Aim. The purpose of our study was to investigate whether adjuvant chemotherapy (ACT) could enhance the prognosis, despite the conflicting data on its efficacy.

Materials and methods. We conducted a retrospective analysis of medical records for patients diagnosed with SRCC who received treatment at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology between 2000 and 2020. Inclusion criteria were histologically verified primary SRCC, stage II-III disease, initial surgical treatment, and tumor localization in the colon. The main evaluated parameters were overall survival (OS) and relapse-free survival (RFS).

Results. We studied two patient groups: 25 (47.2 %) received ACT (XELOX, FOLFOX) and 26 (49 %) did not receive ACT. The median follow-up time was 100.0 months. The 5-year OS was 24.6 % in the ACT group and 42.0 % in the non-ACT group ($p = 0.072$), 5-year RFS was 24.9 % and 35.5 %, respectively ($p = 0.161$).

Conclusion. In our study, ACT did not impact the prognosis. However, additional research is needed to confirm the obtained results.

Keywords: signet-ring cell cancer; colon; adjuvant chemotherapy; overall survival

For citation: Zagidullina AA, Gordeev SS, Mamedli ZZ. The efficiency of adjuvant chemotherapy in patients with signet-ring cell colorectal cancer: a retrospective study. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(5):871–875. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-871-875

Введение

Колоректальный рак занимает четвертое место в мире по встречаемости и характеризуется

многообразием гистологических подтипов [1, 2]. Перстневидноклеточный рак прямой кишки — редкий вариант аденокарциномы, характеризующийся возникновением у пациентов более моло-

дого возраста (младше 40 лет) [3], более плохим прогнозом и слабой чувствительностью к применению нехирургических методов лечения.

В современных международных клинических рекомендациях отдельно не рассматриваются особенности лечения данного гистологического типа опухоли, т. к. она встречается крайне редко, в связи с чем нет возможности проведения крупных рандомизированных контролируемых исследований [4, 5]. Хирургическое лечение остается основным методом лечения при данном заболевании, однако предпринимаются попытки улучшения прогноза, одна из которых внедрение адъювантной химиотерапии (АХТ) [6, 7]. Применение АХТ улучшает выживаемость у пациентов с колоректальным раком и обычно применяется у пациентов с II-III стадией заболевания при наличии факторов неблагоприятного прогноза [8]. Так Hugen и соавт. оценили эффективность АХТ при ПРТК, которые также указали на пользу адъювантной химиотерапии у пациентов с ПРТК III стадии [9]. Между тем Тао и соавт. продемонстрировали лучшую выживаемость после химиотерапии у пациентов с метастатическим ПРТК [10]. В нашем исследовании мы постарались оценить вероятность улучшения прогноза у пациентов с ПРТК при применении АХТ.

Материалы и методы

Мы сделали запрос в архив НИИ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России о медицинских записях пациентов по коду МКБ-Х С18-20 и МКБ-О 8490/3, 8490/3.1, 84903 за период с 2000 по 2020 гг., после чего провели ретроспективный анализ отобранных историй болезни.

Критериями включения были гистологически верифицированный первичный ПРТК, стадия заболевания II-III, проведение на I этапе хирургического лечения.

Из исследования исключали пациентов с ПМЗНО, с наличием отдалённых метастазов на момент начала лечения, со стадией заболевания I, IV, пациентов с гистологически неподтвержденным ПРТК и амбулаторных пациентов (рис. 1).

Таблица 1. Сравнительная характеристика группы с проведением АХТ и группы без проведения АХТ

Категория	АХТ		Без АХТ		p
	No.	%	No.	%	
Количество пациентов	25	47,2	26	49,0	0,999
сТ					
3	15	60,0	9	34,6	0,069
4	10	40,0	17	65,4	
сN					
0	5	20,0	12	46,2	0,111
1-2	20	80,0	14	53,8	
Отдел кишки					
Прямая кишка	12	48,0	16	61,5	0,372
Ободочная кишка	13	52,0	10	38,5	

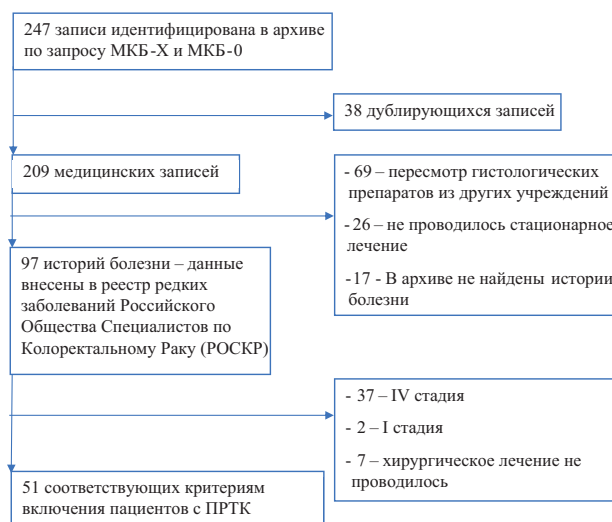


Рис. 1. Блок-схема отбора историй болезни для исследования

В архиве по созданному запросу было идентифицировано 245 медицинских записей. 38 записей было исключено в связи с дублированием (повторное взятие биопсии у одного и того же пациента), ещё 69 случаев были исключены, т. к. являлись записями по поводу пересмотра стёкол из других учреждений, в 26 случаях не проводилось стационарное лечение и 17 историй не были найдены в архиве. В связи с этим нами было проанализировано 95 историй болезни, данные которых были внесены в реестр редких опухолей Российского Общества Специалистов по Колоректальному Раку (РОСКР). Однако в ходе дальнейшего анализа нами были исключены ещё 65 случаев, из которых 37 исходно имели IV стадию заболевания, 2 — I стадию и в 7 случаях хирургическое лечение не проводилось (рис. 1).

Для анализа статистических данных двух групп пациентов нами применялась программа для обработки статистических данных — IBM SPSS Statistics 26. Кривые 5-летней ОВ и БРВ были построены с помощью применения метода Каплан – Майера. Данные о выживаемости были рассчитаны с момента постановки диагноза до первого события, за событие принимались рецидив, выявление метастазов и смерть пациента от любых причин для БРВ, только смерть пациента для ОВ. Достоверность различий по выживаемости была оценена с помощью применения log-rank-теста, значимость различий между категориальными критериями рассчитывалась по методу χ^2 , использовался двухсторонний p. Количественные переменные сравнивались с помощью критерия Манна – Уитни.

АХТ проводилась на 28–30 сутки после хирургического вмешательства в течение 6 мес. по следующим схемам:

– XELOX: оксалиплатин 130 мг/м² в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м² в сутки в 1–14-й дни. Начало очередного курса на 22-й день.

– FOLFOX: оксалиплатин 85 мг/м² в виде 2-часовой инфузии в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в в течение 2 ч. с последующим болюсным введением фторурацила 400 мг/м² в/в струйно и 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м² (по 1200 мг/м² в сутки). Начало очередного курса на 15-й день.

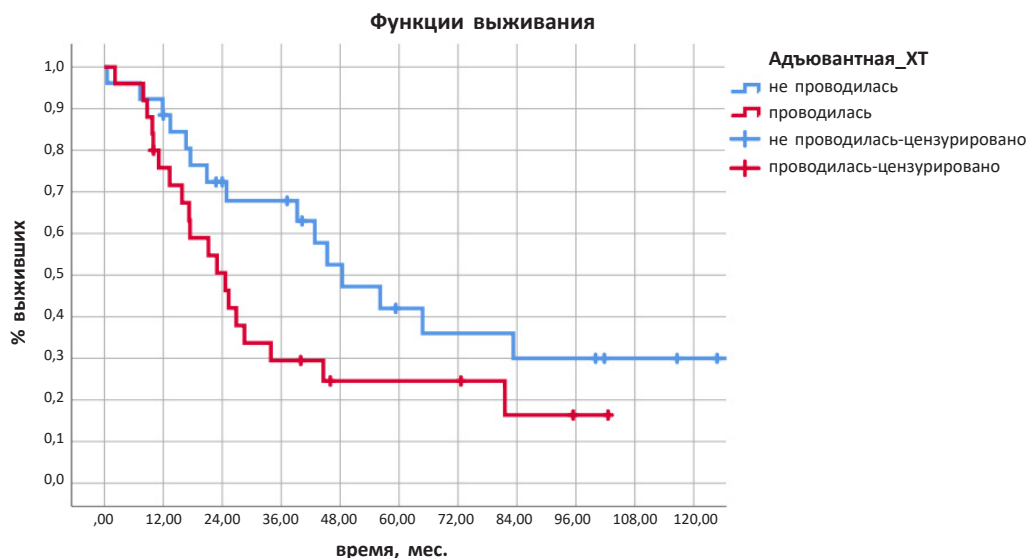
Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Как следует из табл. 1, между группами не было значимых различий по основным клиническим характеристикам.

Результаты

Медиана наблюдения составила 100,0 мес. 5-летняя ОВ составила 24,6 % в группе с АХТ и 42,0 % при отсутствии АХТ (ОР 1,856, 95 % ДИ 0,937–3,675, $p = 0,072$). График ОВ пациентов с ПРТК в зависимости от проведения АХТ представлен на рис. 2.

5-летняя БРВ — 24,9 % и 35,5 % (ОР 1,608, 95 % ДИ 0,822–3,145, $p = 0,161$) (рис. 3).

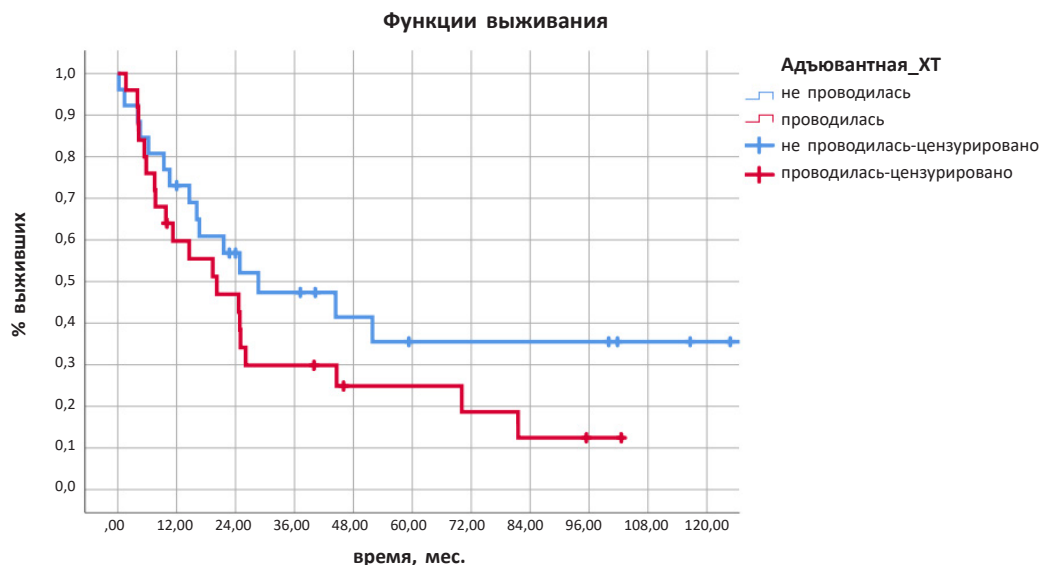
В нашем исследовании мы сравнивали две группы пациентов со II–III стадией ПРТ, при их сравнении было выявлено, что применение АХТ



Число достигших интервала дожития

26	23	17	15	10	7	6	5	5	3	2
25	18	12	7	4	4	4	2	1	0	0

Рис. 2. Кривые общей выживаемости Каплана – Майера: синяя линия — АХТ не проводилась, красная линия — АХТ проводилась



Число достигших интервала дожития

26	19	13	10	7	5	5	5	5	3	2
25	14	11	7	4	4	3	2	1	0	0

Рис. 3. Кривые безрецидивной выживаемости Каплана – Майера: синяя линия — АХТ не проводилась, красная линия — АХТ проводилась

при ПРТК не улучшает прогноз в сравнении с группой, при которой АХТ не применялась. Кроме того, отмечалась тенденция к худшим результатам лечения в группе АХТ.

Обсуждение

Исследования показали, что ПРТК относительно малочувствителен к обычно применяемым химиопрепаратам, таким как иринотекан, оксалиплатин и 5-фторурацил. Cabibi и соавт. продемонстрировали, что возможно такая лекарственная устойчивость связана с низкой пролиферативной активностью опухолевых клеток, поскольку анализ 15 образцов ПРТК показал очень низкий уровень экспрессии Ki-67 и слабую положительную реакцию на тимидилатсинтазу (ключевой фермент для синтеза ДНК), при низком уровне которой эффективность химиотерапии повышается [11, 12]. В то же время в нескольких крупных ретроспективных исследованиях было показано, что химиотерапия обеспечивает значительное улучшение выживаемости для определенных популяций ПРТК [6, 13]. Так Shi и соавт. при анализе регистра данных SEER, из которого было исследовано 1932 пациента с ПРТК, выявили, что применение химиотерапии была связана с лучшей выживаемостью при метастатическом ПРТК. В другом исследовании также было показано, что пациенты с ПРТК III стадии, получающие адъювантную химиотерапию, имели лучшую выживаемость по сравнению с пациентами без химиотерапии (5-летняя ОВ составила 52 % против 30 %) [13]. Мы использовали равноэффективные схемы химиотерапии, утвержденные в действующих клинических рекомендациях [12]. В нашем случае ОВ была хуже при применении АХТ, чем без неё: 24,6 % против 42,0 % в группе без АХТ.

Стоит учесть, что показатели ОВ при ПРТК сравнительно ниже, чем при других гистологических вариантах [5, 7]: 25,3 % против 68,6 % соответственно. Это может быть связано с тем, что при ПРТК нарушается межклеточная адгезия, путем разрушения молекулярной связи Е-кадгерина/ β -катенина, в связи с чем у пациентов с ПРТК чаще развиваются перитонеальные метастазы, которые в свою очередь значительно ухудшают прогноз [16, 17].

Недостатками нашего исследования являются его ретроспективный характер и малое число пациентов, что было ожидаемо, учитывая редкость заболевания. В рамках ретроспективного одноцентрового исследования возможно наличие неучтенных субъективных критериев — на результат могут повлиять такие факторы, как изменение оборудования для проведения

лучевой терапии, эволюция методов хирургического лечения; невозможность оценки качества мезоректумэктомии ретроспективно. Тем не менее наша работа вносит вклад в изучение ПРТК — внесенные нами сведения в реестр редких злокачественных заболеваний Российского Общества Специалистов по Колоректальному Раку (РОСКР) расширяют доказательную базу для проведения дальнейших научных работ для улучшения принципов терапии и выживаемости пациентов с редкими ЗНО.

Выводы

В нашем исследовании применение АХТ не влияло на прогноз больных ПРТК, однако необходимо проведение более крупных работ для подтверждения полученных результатов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Загидуллина А.А. — планирование научной работы, получение, статистическая обработка и анализ данных, составление черновика рукописи и его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Гордеев С.С. — существенный вклад в разработку концепции, планирование научной работы, получение, статистическая обработка и анализ данных, составление черновика рукописи и его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи;

Мамедли З.З. — существенный вклад в разработку концепции, планирование научной работы, получение, статистическая обработка и анализ данных, составление черновика рукописи и его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

Authors' contributions

Zagidullina A.A. — conducted the planning of the scientific work, data acquisition, statistical processing, and analysis, as well as the initial drafting of the manuscript and performed critical review with the addition of valuable intellectual content;

Gordeev S.S. — made a substantial contribution to the development of the research concept, participated in the planning of scientific work, contributed to data acquisition, performed statistical processing and analysis, and critically reviewed and improved the manuscript. He also provided the final approval of the published manuscript version;

Mamedli Z.Z. — played a significant role in shaping the research concept and participated in the planning of scientific work. He was involved in data acquisition, conducted statistical processing and analysis, and contributed to drafting the manuscript with valuable intellectual content. In

addition, he critically reviewed and enhanced the manuscript and gave final approval to the published manuscript version.

ЛИТЕРАТУРА

1. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Cancer Today [Internet]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars> (Accessed: March 3, 2023).
2. Weitz J, Koch M, Debus J, et al. Colorectal cancer. *Lancet*. 2005;365(9454):153-165. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17706-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17706-X).
3. Vallam KC, Desouza A, Bal M, et al. Adenocarcinoma of the rectum-a composite of three different subtypes with varying outcomes? *Clin Colorectal Cancer*. 2016;15(2):e47-52. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2015.12.004>.
4. Arifi S, Elmesbahi O, Amarti Riffi A. Primary signet ring cell carcinoma of the colon and rectum. *Bull. Cancer*. 2015;102:880-8. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.07.005>.
5. Lee WS, Chun HK, Lee WY, et al. Treatment outcomes in patients with signet ring cell carcinoma of the colorectum. *Am J Surg*. 2007;194(3):294-8. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2006.12.041>.
6. Zhao Z, Yan N, Pan S, et al. The value of adjuvant chemotherapy in stage II/III colorectal signet ring cell carcinoma. *Sci Rep*. 2020;10(1):14126. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70985-0>.
7. Дудаев З.А., Худоев Д.Х., Мамедли З.З., и др. Непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов с раком средней нижнеампулярной отделов прямой кишки с клиническим и патоморфологическим полным ответом после комбинированной терапии. *Тазовая хирургия и онкология*. 2022;12(1):41-48 [Dudayev ZA, Khudoyevov DKh, Mammadli ZZ. Immediate and long-term results of treatment of patients with cancer of the middle and lower ampulla of the rectum with clinical and pathomorphological complete response after combination therapy. *Pelvic Surgery and Oncology*. 2022;12(1):41-48 (In Russ.)].
8. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol*. 2004;22(10):1797-806. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.09.059>.
9. Hugen N, Verhoeven RH, Lemmens VE, et al. Colorectal signet-ring cell carcinoma: benefit from adjuvant chemotherapy but a poor prognostic factor. *Int J Cancer*. 2015;136(2):333-9. <https://doi.org/10.1002/ijc.28981>.
10. Shi T, Huang M, Han D, et al. Chemotherapy is associated with increased survival from colorectal signet ring cell carcinoma with distant metastasis: a surveillance, epidemiology, and end results database analysis. *Cancer Med*. 2019;8(4):1930-40. <https://doi.org/10.1002/cam4.2054>.
11. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(10):1291-305. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.022>.
12. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2*. 2022;12:401-454 [Fedyanin MYu, Gladkov OA, Gordeev SS. Practical guidelines for the drug treatment of colorectal, rectosigmoid junction and rectal cancers. *Malignant Tumors: Practice Guidelines RUSSCO #3s2*. 2022;12:401-454 (In Russ.)].
13. Cabibi D, Calascibetta A, Campione M, et al. Clinical relevance of thymidylate synthase expression in the signet ring cell histotype component of colorectal carcinoma. *Eur J Cancer*. 2004;40(18):2845-50. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.07.034>.
14. Cabibi D, Calascibetta A, Aragona F, et al. Differing expression of metalloprotease and of adhesion molecules in signet-ring cell and intestinal colorectal carcinoma. *Anticancer Res*. 2009;29(11):4417-22.
15. Ling CR, Wang R, Wang MJ, et al. Prognosis and value of preoperative radiotherapy in locally advanced rectal signet-ring cell carcinoma. *Sci Rep*. 2017;7:45334. <https://doi.org/10.1038/srep45334>.
16. Börger ME, Gosens MJ, Jeuken JW, et al. Signet ring cell differentiation in mucinous colorectal carcinoma. *J Pathol*. 2007;212(3):278-86. <https://doi.org/10.1002/path.2181>.
17. Гордеев С.С., Загидуллина А.А., Нагуслаева А.А. и др. Эффективность предоперационной лучевой терапии у пациентов с перстневидноклеточным раком прямой кишки: ретроспективное исследование случай-контроль. *Злокачественные опухоли* 2022;12(3):5-10 [Gordeevm SS, Zagidullina AA, Naguslaeva AA, et al. The efficacy of neo-adjuvant radiotherapy in patients with signet ring cell carcinoma of the rectum: a retrospective case control study. *Malignant tumours*. 2022;12(3):5-10 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3-5-10>.

Поступила в редакцию 06.05.2023

Прошла рецензирование 11.08.2023

Принята в печать 31.08.2023

Сведения об авторах

Загидуллина Альбина Азатовна / Zagidullina Albina Azatovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6008-8492>, SPIN-код: 6569-7261, zagidullinalalbina2@gmail.com.

Гордеев Сергей Сергеевич / Gordeev Sergey Sergeevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9303-8379>, SPIN-код: 6577-5540.

Мамедли Заман Заурович / Mamedli Zaman Zaurovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>, SPIN-код: 8124-4255.



А.Ю. Павлов, А.Г. Дзидзария, А.Д. Цыбульский, Р.И. Мирзаханов

Спасительная лучевая и андроген-депривационная терапия локальных рецидивов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии

ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, Москва

A.Yu. Pavlov, A.G. Dzidzaria, A.D. Tsibulskiy, R.I. Mirzakhanov

Salvage Radiotherapy and Androgen-Deprivation Therapy for Local Recurrence of Prostate Cancer after Radical Prostatectomy

Russian Research Center of Roentgenology and Radiology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

Актуальность. Пациенты с биохимическим и локальным рецидивом рака предстательной железы (РПЖ) после радикальной простатэктомии (РПЭ) представляют собой сложную и гетерогенную группу. Данная статья посвящена выбору лечебной тактики локального рецидива РПЖ после РПЭ.

Цель. Оценить клиническую эффективность и проанализировать осложнения и качество жизни после проведения спасительной высокомоментной брахитерапии в монорежиме, дистанционной лучевой терапии и андроген-депривационной терапии локальных рецидивов РПЖ после РПЭ.

Материал и методы. За период с января 2016 по декабрь 2020 гг. в ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России пролечено 60 пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ. Выделено 2 группы: в I группу вошло 30 пациентов, которым проведена сальважная дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) в режиме классического фракционирования; 30 пациентам II-ой группы в рамках научного протокола выполнено 2 фракции сальважной брахитерапии источниками высокой мощности дозы РОД 15 Гр до СОД 30 Гр. Дополнительно выделена 3 группа пациентов, которым проводилась андроген-депривационная терапия (АДТ) без облучения. Всем пациентам выполнено мПМРТ малого таза и ПЭТ-КТ с лигандами простатспецифического мембранного антигена (ПСА), также 2 группе проведена биопсия ложа удаленной предстательной железы промежуточным доступом. Проанализирована общая и биохимическая безрецидивная выживаемость, а также структура ранних и поздних лучевых осложнений.

Результаты. Общая выживаемость составила 100 %. Значения 1-летней, 2-летней и 3-летней безрецидивной выживаемости в группе спасительной ДЛТ составила 96,7 %, 83,3 % и 76,7 %, а в группе спасительной брахитерапии — 100 %, 93,3 %, 89,4 %. При сравнительном анализе ПСА-специфической безрецидивной выживаемости отмечается тенденция к её увеличению в группе брахитерапии. ($p = 0,075$). Сальважная ДЛТ оказалась токсичнее спасительной брахитерапии. Сравнительная оценка лучевых токсических реакций выявила более высокую частоту ранней генитоуринарной токсичности I степени, интестинальной I и II степени в группе сальважной ДЛТ, чем в группе сальважной брахитерапии, а также поздней гастроинтестинальной токсичности I и II степени.

Introduction. Patients with biochemical and local recurrence of prostate cancer (PCa) following radical prostatectomy (RP) represent a complex and heterogeneous group. This article is dedicated to the selection of therapeutic strategies for local PCa recurrence after RP.

Aim. To evaluate clinical efficacy and analyze complications and quality of life following salvage high-dose-rate brachytherapy (sHDRBT) as monotherapy, salvage external beam radiotherapy (sEBRT), androgen deprivation therapy (ADT) for local PCa recurrence after RP.

Materials and methods. From January 2016 to December 2020, 60 patients with local PCa recurrence after RP underwent treatment at the FSBI Russian Research Center of Roentgenology and Radiology of the Ministry of Health of Russia. Two groups were identified: Group I included 30 patients who underwent conventionally fractionated sEBRT, and Group II included 30 patients who received two fractions of sHDRBT with a total dose of 15 Gy to a prescription dose of SOD 30 Gy as part of the research protocol. Additionally, Group III consisted of patients who underwent ADT without radiation therapy. All patients underwent pelvic MRI and PET-CT with prostate-specific membrane antigen (PSMA) ligands. Group II also underwent transperineal biopsy of the post-prostatectomy bed. Overall and biochemical relapse-free survival were analyzed, as well as the incidence of early and late radiation complications.

Results. Overall survival was 100 %. The 1-year, 2-year, and 3-year relapse-free survival in the sEBRT group were 96.7 %, 83.3 %, and 76.7 %, respectively, while in the sHDRBT group, they were 100 %, 93.3 %, and 89.4 %, respectively. Comparative analysis of PSA-specific relapse-free survival showed a tendency toward improvement in the brachytherapy group ($p = 0.075$). sEBRT was associated with higher toxicity compared to sHDRBT. A comparative assessment of radiation toxic reactions revealed a higher frequency of early genitourinary toxicity grade I, intestinal toxicity grades I and II in the sEBRT group compared to the sHDRBT group, as well as late gastrointestinal toxicity grades I and II.

Выводы. При сравнении двух технологий спасительной лучевой терапии была показана эквивалентная эффективность с точки зрения 3-летней общей и ПСА-специфической безрецидивной выживаемости, однако при этом технология спасительной высокодозной брахитерапии значительно снижала как раннюю, так и позднюю генитоуринарную и гастроинтестинальную токсичность, что статистически и клинически значимо влияло на качество жизни больных.

Ключевые слова: спасительная брахитерапия; рак предстательной железы; локальный рецидив; радикальная простатэктомия; биохимический рецидив; спасительная лучевая терапия

Для цитирования: Павлов А.Ю., Дзидзария А.Г., Цыбульский А.Д., Мирзаханов Р.И. Спасительная лучевая и андроген-депривационная терапия локальных рецидивов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. Вопросы онкологии. 2023;69(5):876–884. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-876-884

✉ Контакты: Павлов Андрей Юрьевич, mailbox@rncrt.ru

Введение

Один из возникающих вопросов при лечении локализованного или местно-распространённого рака предстательной железы (РПЖ) заключается в том, какое лечение может быть предложено пациенту в случае рецидива заболевания после радикальной терапии. Современная концепция лечения такой когорты пациентов называется спасительной или сальважной (от англ. «salvage» — спасительный).

Говоря о терапии рецидива РПЖ после РПЭ, то дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) рекомендуется либо в адъювантном режиме при наличии предикторов рецидивирования, либо в спасительном режиме после биохимического рецидива с сопутствующей андроген-депривационной терапией (АДТ) или без неё [1, 2].

По данным исследования RTOG 9601 [1] и GETUG 16 [2], биохимический рецидив после РПЭ встречается довольно часто, причем его диапазон варьируется в зависимости от прогностических факторов и использования или неприменения сопутствующей АДТ: 68 % и 51 % при применении только ДЛТ против 44 % и 36 % через 12 лет при сопутствующей АДТ. К сожалению, в этих больших сериях не сообщалось о частоте локальных рецидивов в ложе удалённой предстательной железы.

Благодаря прогрессу и растущей доступности мультипараметрической МРТ и ПЭТ-КТ изолированные местные рецидивы все чаще выявляются в зоне удалённой предстательной железы после РПЭ. Стандарта медицинской помощи в таких ситуациях не существует ни в отечественных, ни в зарубежных рекомендациях [3], что обуславливает вариативность спасительных методик в данных клинических ситуациях. Зачастую предлагается немедленная АДТ, но она преследует лишь паллиативную цель, неизбежно приводя со временем к метастазированию и

Conclusion. When comparing two salvage radiation therapy techniques, equivalent efficacy was demonstrated in terms of 3-year overall and PSA-specific relapse-free survival. However, sHDRBT significantly reduced both early and late genitourinary and gastrointestinal toxicity, which had a statistically and clinically significant impact on patients' quality of life.

Keywords: salvage brachytherapy; prostate cancer; local recurrence; radical prostatectomy; biochemical recurrence; salvage radiation therapy

For citation: Pavlov AYu, Dzidzaria AG, Tsubulskiy AD, Mirzakhanov RI. Salvage radiotherapy and androgen-deprivation therapy for local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. Voprosy Onkologii. 2023;69(5):876–884 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-876-884

кастрационной резистентности. В таких случаях хирургическое вмешательство исключается, но могут быть другие экспериментальные варианты, такие как стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ), брахитерапия, криотерапия или HIFU.

В данной работе мы сообщаем о нашем опыте применения спасительной высокодозной брахитерапии ^{192}Ir в рамках научного протокола, 3D-конформной лучевой терапии с методиками оптимизации IMRT, VMAT при местном рецидиве в ложе предстательной железы после РПЭ.

Цель исследования — оценить клиническую эффективность и проанализировать осложнения и качество жизни после проведения спасительной высокодозной брахитерапии в монорежиме, дистанционной лучевой терапии и андроген-депривационной терапии локальных рецидивов РПЖ после радикальной простатэктомии.

Материалы и методы

Работа проведена в дизайне одноцентрового ретроспективного исследования. В основу положен анализ результатов обследования и лечения 60 пациентов, получивших специализированную медицинскую помощь по поводу локального рецидива РПЖ после РПЭ в ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России за период с 01 января 2017 г. по декабрь 2020 г.

Выделены 2 группы пациентов: 1 группа (основная) — 30 пациентов, которым проведена спасительная ДЛТ по поводу локального рецидива РПЖ после РПЭ; 2 группа (исследуемая) — 30 пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ, которым проведена спасительная брахитерапия микроисточниками Ir-192 с РОД 15 Гр до СОД 30 Гр за 2 фракции с интервалом в 2 недели в рамках научного протокола. Со всеми пациентами проведена беседа о возможных вариантах лечения, пациенты подписывали информированное добровольное согласие.

В ходе работы нами выделена дополнительная 3 группа больных ($n = 30$), которым проводилась андроген-депривационная терапия (АДТ) в постоянном или интермиттирующем режиме по поводу биохимического рецидива РПЖ после РПЭ без проведения спасительной лучевой терапии. Данные этих пациентов исследовались на базе Центра

амбулаторной онкологической помощи № 4 (Филиал ГБУЗ города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ») за период наблюдения с января 2015 г. по сентябрь 2020 г.

2 группе проведена 3D-конформная радиотерапия в режиме традиционного фракционирования с использованием методик оптимизации IMRT, VMAT. Разовая очаговая доза (РОД) составила 2 Гр за фракцию. Количество фракций варьировалось от 33 до 36 в зависимости от подведения суммарной очаговой дозы (СОД) 66–72 Гр. Таким образом, вариант конформной радиотерапии в режиме классического фракционирования подразумевал редукцию облучаемого объема и подведение на первом этапе профилактической дозы на регионарные лимфатические узлы малого таза и ложе простаты с рецидивной опухолью СОД 44 Гр, далее, на втором этапе, радиотерапии подвергалась исключительно зона удаленной предстательной железы с локальным рецидивом до СОД 66 Гр, после СОД 66 Гр при отсутствии острых радиационных повреждений облучению подвергался только объем рецидивной опухоли до СОД 70–72 Гр. Перерыв в лучевом лечении не проводился.

Исследуемой группе проведена спасительная брахитерапия высокой мощности дозы за 2 фракции по 15 Гр каждая, что при переводе в дозу, эквивалентную облучению в режиме классического фракционирования (EQD), рассчитанную согласно линейно-квадратической модели (при соотношении α/β для РПЖ, равно 1,5), составляет 141,1 Гр. Интервал между фракциями составлял 2 недели. АДТ назначалась пациентам за 3 мес. до и на 3–6 мес. после сальважной лучевой терапии.

Критериями включения пациентов в исследование являлись: любой возраст пациента; наличие биохимического рецидива после РПЭ — уровень ПСА более 0,2 нг/мл в двух или более измерениях; отсутствие данных за регионарное и отдаленное метастазирование, подтвержденное мпМРТ органов малого таза и ПЭТ-КТ с ПСМА; наличие опухолевого субстрата в ложе удаленной предстательной железы по данным визуализации (мпМРТ, ПЭТ-КТ с ПСМА)

Критерии не включения пациентов: наличие отдаленного и регионарного метастазирования; острые и/или жизнеугрожающие состояния; воспалительные заболевания кишечника, а также отсутствие прямой кишки; послеоперационная (адьювантная) ДЛТ при наличии позитивного хирургического края; кастрационно-резистентный РПЖ.

Таким образом, при биохимическом рецидиве РПЖ после РПЭ пациентам проводились следующие методы исследования: в обязательном порядке всем выполнялась мультипараметрическая МРТ органов малого таза с динамическим контрастным усилением; также выполнялась ПЭТ-КТ с лигандами ПСМА (^{18}F -ПСМА-1007 или ^{68}Ga -ПСМА-11); трансперинеальная биопсия ложа удаленной предстательной железы и семенных пузырьков проводилась всем пациентам II группы, которым впоследствии выполнялась сальважная брахитерапия микроисточниками ^{192}Ir .

Ранние и поздние лучевые осложнения определялись в соответствии с общепринятыми международными критериями RTOG/EORTC. Качество мочеиспускания оценивали согласно международному опроснику IPSS, а с помощью дополнительного опросника QoL (quality of life — качество жизни (англ.)) определялось качество жизни пациента, связанного с мочеиспусканием.

Биохимической прогрессией (БХР) после спасительной лучевой терапии мы считали повышение уровня ПСА более 0,2 нг/мл при отсутствии выраженного тканевого компонента в ложе удаленной предстательной железы. После регистрации второго БХР всем пациентам проводилась мпМРТ малого таза с контрастированием и ПЭТ-КТ с ПСМА для исключения прогрессирования заболевания и определения факта достижения локального контроля. При негативном результате визуализирующих методик, что под-

разумеет отсутствие данных за прогрессирование онкопроцесса после спасительной лучевой терапии, пациентам со вторым биохимическим рецидивом выполнялась повторная трансректальная или трансперинеальная биопсия ложа удаленной предстательной железы. При отсутствии данных за опухолевый процесс по гистологическому заключению, пациент переходил из группы второго биохимического рецидива в группу динамического наблюдения.

Методы статистической обработки. На 1 этапе проводилась проверка нормальности распределения показателя в каждой из сравниваемых групп. В качестве критериев нормальности применялись критерии Колмогорова-Смирнова и критерий Шапиро-Уилка, обладающий повышенной чувствительностью к малым выборкам. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений, границ 95 % доверительного интервала. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10) и точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Для изучения длительности общей и ПСА-специфической беспрогрессивной выживаемости больных РПЖ после спасительного лечения применен метод Каплана – Мейера. Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана – Мейера. График оценки функции выживаемости представляет собой убывающую ступенчатую линию, значения функции выживаемости между точками наблюдений считаются константными. Метод Каплана – Мейера позволяет выполнять анализ цензурированных данных, т.е. оценивать выживаемость с учетом того, что пациенты могут выбывать в ходе эксперимента или иметь разные сроки наблюдения.

При оценке статистической значимости различий выживаемости применялся логарифмический ранговый критерий. Результаты по всем применяемым методам считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика всех 3 групп пациентов представлена в табл. 1. Средний возраст пациентов на момент проведения сальважной лучевой терапии составил 67,5 лет. 95 % доверительный интервал колебался от 66,1 до 69 лет. Минимальный возраст пациента составил 53 года, а максимальный был равен 82 годам. Медиана времени до развития биохимического рецидива после РПЭ составила 24 мес. с межквартильным размахом в 13–46 мес., что соответствует мировым показателям, по данным которых БХР возникает в первые 1,5–2 года после РПЭ.

Исследуемые группы были сопоставимы по основным показателям, что позволило сравнить непосредственные и отдаленные результаты сальважного лечения. Медиана наблюдения за всеми пациентами составила 45 мес. с интерквартильным размахом от 36 до 63 мес.

Летальных исходов в нашем исследовании не отмечено, таким образом, определяется 100 %

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, вошедших в исследование

Характеристика / Characteristic	I группа / I group n (%)	II группа / II group n (%)	III группа / III group n (%)
Стадия / Stage			
pT1-pT2	19 (65,5)	13 (43,3)	12 (40)
pT3a	8 (27,6)	10 (33,3)	10 (33,3)
pT3b	2 (6,9)	7 (23,3)	8 (26,7)
Индекс Глисона (G) / Gleason score (G)			
G1 - Gleason score 5-6	7 (23,3)	10 (33,3)	10 (33,3)
G2 - Gleason score 7 (3+4)	7 (23,3)	5 (16,7)	9 (30)
G3 - Gleason score 7 (4+3)	10 (33,3)	8 (26,7)	6 (20)
G4 - Gleason score 8 (4+4)	4 (13,3)	6 (20,0)	3 (10)
G5 - Gleason score 9,10	2 (6,7)	1 (3,3)	2 (6,7)
Максимальный уровень простатического специфического антигена после РПЭ / Maximum prostate-specific antigen level after RP			
Менее 0,5 нг/мл. / Less than 0,5 ng/ml.	12 (40,0)	14 (46,7)	14 (46,7)
0,5–2 нг/мл. / 0,5 - 2 ng/ml.	13 (43,3)	8 (26,7)	6 (20)
Более 20 нг/мл. / More than 20 ng/ml	5 (16,7)	8 (26,7)	10 (33,3)
Максимальный уровень простатического специфического антигена до РПЭ / Maximum prostate-specific antigen level before RP			
Менее 10 нг/мл. / Less than 10 ng/ml.	9 (30,0)	7 (23,3)	9 (30,0)
10–20 нг/мл. / 10-20 ng/ml.	10 (33,3)	12 (40,0)	12 (40,0)
Более 2 нг/мл. / More than 2 ng/ml	11 (36,7)	11 (36,7)	9 (30,0)
Андроген-депривационная терапия / Androgen deprivation therapy			
Не было / no	20 (66,7)	23 (76,7)	23 (76,7)
Проводилась/ yes	10 (33,3)	7 (23,3)	7 (23,3)
Тазовая лимфаденэктомия / Pelvic lymphadenectomy			
Не было / no	6 (20,0)	8 (26,7)	3 (10)
Проводилась/ yes	24 (80,0)	22 (73,3)	27 (90)
Группа риска NCCN / Risk group NCCN			
Низкий риск / Low risk	2 (6,7)	3 (10,0)	4 (13,3)
Промежуточный риск / Intermediate risk	12 (40,0)	7 (23,3)	8 (26,7)
Высокий риск / High risk	16 (53,3)	20 (66,7)	18 (60)

Примечание: NCCN — Национальная сеть по борьбе с раком; РПЭ — радикальная простатэктомия

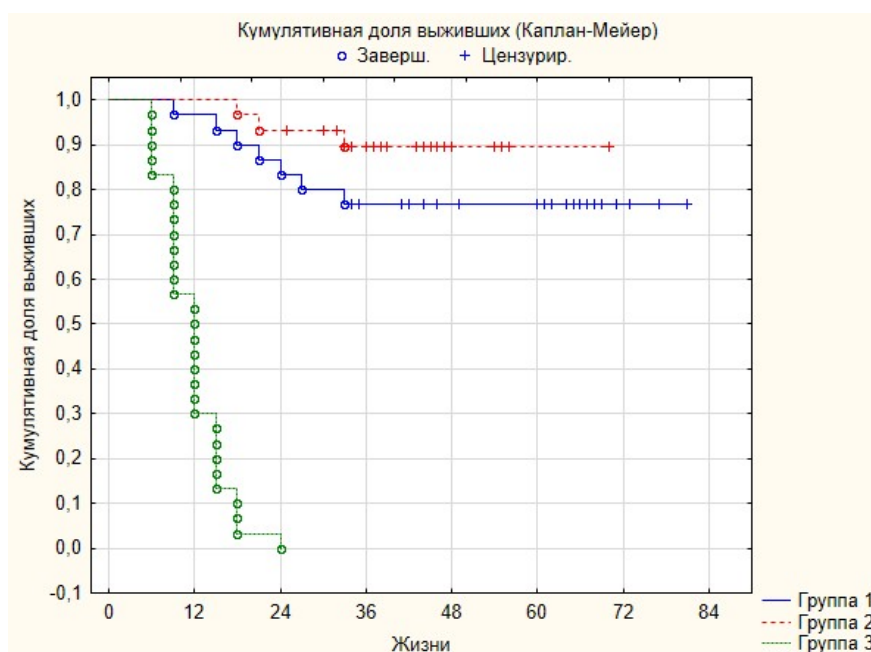


Рис. 1. Показатели биохимической безрецидивной выживаемости в исследуемых группах

общая выживаемость за медиану наблюдения в 45 мес. Исходной точкой являлась дата начала спасительной терапии, а событием считалась биохимическая прогрессия после начала лечения, оцениваемая каждые 3 мес. по уровню ПСА. За критерий биохимической прогрессии после спасительной терапии мы приняли пороговый уровень ПСА более 0,2 нг/мл, зарегистрированный в двух и более измерениях с интервалом в 3–4 недели.

Из рис. 1 видно, что биохимический рецидив диагностирован у всех 30 пациентов 3 группы, медиана ПСА-специфической безрецидивной выживаемости составила 12 мес.

Анализ показал, что 75 процентиль срока дожития в группе ДЛТ составил 69 мес. от начала наблюдения (95 % ДИ: 61–∞ мес.), 75 процентиль срока дожития во 2 группе составил 56 мес. от начала наблюдения (95 % ДИ: 44–∞ мес.). Также анализ показал, что 25 процентиль срока дожития в обеих группах не был достигнут.

Различия безрецидивной выживаемости пациентов в группах спасительной дистанционной и контактной лучевой терапии, оцененные

с помощью лог-рангового критерия, не были статистически значимы ($p = 0,075$), при этом отмечается тенденция к её увеличению в группе брахитерапии.

Как видно из табл. 2, значения 1-летней, 2-летней и 3-летней безрецидивной выживаемости в группе спасительной ДЛТ составила 96,7 %, 83,3 % и 76,7 %, а в группе спасительной брахитерапии — 100 %, 93,3 %, 89,4 %.

Токсические реакции. При оценке ранних и поздних лучевых осложнений в обеих группах не выявлено 4 степени генитоуринарной (ГУ) и гастроинтестинальной (ГИ) токсичности. Также в группе брахитерапии отсутствовала как ранняя, так и поздняя ГИ радиационные повреждения.

Стоит отметить, что ранние осложнения со стороны нижних мочевыводящих путей в основном были представлены изменениями 1-й степени, не требующим какой-либо терапии. Клинически они проявлялись учащением мочеиспускания более чем в два раза по сравнению с исходным уровнем, а также эпизодами незначительной по объему потери мочи вследствие возникшей ургентности.

Таблица 2. Значения безрецидивной выживаемости

Срок развития рецидива после спасительной терапии (месяцы)	ДЛТ		Брахитерапия		Гормонотерапия	
	Безрецидивная выживаемость	95% ДИ	Безрецидивная выживаемость	95% ДИ	Безрецидивная выживаемость	95% ДИ
0,0	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0
12,0	96,7	78,6 – 99,5	100,0	100,0 – 100,0	30,0	15,0 – 46,6
24,0	83,3	64,5 – 92,7	93,3	75,9 – 98,3	0,0	0,0 – 0,0
36,0	76,7	57,2 – 88,1	89,4	70,6 – 96,5	0,0	0,0 – 0,0
48,0	76,7	57,2 – 88,1	89,4	70,6 – 96,5	0,0	0,0 – 0,0
60,0	76,7	57,2 – 88,1	89,4	70,6 – 96,5	0,0	0,0 – 0,0
72,0	76,7	57,2 – 88,1	89,4	70,6 – 96,5	0,0	0,0 – 0,0

Таблица 3. Токсические реакции пациентов, вошедших в исследование

Токсические реакции Toxicity reaction	Степень Degree	I группа I group n (%)	II группа II group n (%)	p
Ранние ГУ Early GU	I	16 (53 %)	7 (23 %)	0,033*
	II	2 (7 %)	1 (3 %)	0,48
	III	0	0	
Ранние ГИ Early GI	I	8 (27 %)	0	0,003*
	II	5 (17 %)	0	0,019*
	III	2 (7 %)	0	0,14
Поздние ГУ Late GU	I	4 (13 %)	4 (13 %)	0,24
	II	3 (10 %)	0	
	III	0	0	
Поздние ГИ Late GI	I	4 (13 %)	0	0,04*
	II	4 (13 %)	0	0,04*
	III	1 (3 %)	0	0,34

Примечание: ГУ — генитоуринарные; ГИ — гастроинтестинальные

Таблица 4. Сравнительная характеристика симптомов нижних мочевых путей у пациентов (IPSS) до и после спасительной терапии

Степень нарушения мочеиспускания	I группа ДЛТ (%)		II группа Брахитерапия (%)		III группа АДТ (%)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Незначительные (от 0 до 7 баллов)	73	33	83	80	73	73
Умеренные (от 8 до 19 баллов)	27	67	17	20	24	24
Тяжелые (от 20 до 35 баллов)	0	0	0	0	3	3

Примечание: используемый метод — Хи-квадрат Пирсона ($p = 0,008$)

Таблица 5. Оценка качества жизни, связанного с мочеиспусканием, по данным опросника QoL

Шкала качества жизни	I группа ДЛТ (%)		II группа Брахитерапия (%)		III группа АДТ (%)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Прекрасно / хорошо	27	10	27	23	30	30
Удовлетворительно / смешанное чувство	60	67	67	70	57	57
Неудовлетворительно / плохо	13	27	7	7	13	13

Примечание: используемый метод — Хи-квадрат Пирсона ($p = 0,047$)

Учитывая отсутствие острых радиационных повреждений прямой кишки в группе брахитерапии, при сравнении ранней гастроинтестинальной токсичности, также выявлены статистически значимые различия в группах по 1 и 2 степени.

Токсические реакции со стороны прямой кишки клинически были представлены жалобами 1-й степени: увеличение частоты позывов к дефекации, не требующей медикаментозной коррекции, или боли в прямой кишке, не требующие назначения анальгетиков. В группе сальважной брахитерапии данные изменения отмечены не были.

Оценка симптомов нижних мочевых путей (СНМП) в исследуемых группах по данным опросника IPSS. Согласно данным опросника IPSS, выделено 3 стадии нарушения мочеиспускания: 1) 0–7 баллов соответствовали незначительным нарушениям; 2) от 8 до 19 баллов — умеренным нарушениям; 3) от 20 до 35 баллов — тяжелым нарушениям мочеиспускания.

Учитывая, что проведение спасительной АДТ не сказывалось на качестве мочеиспускания со временем, процентное соотношение до и после лечения пациентов этой группы не поменялось.

Из табл. 4 видно, что до спасительной терапии все три группы были сопоставимы по баллам IPSS. Однако после проведения спасительной лучевой терапии, в группах ДЛТ и брахитерапии выявлены статистически значимые различия не только в незначительных нарушениях, но и в умеренных нарушениях ($p = 0,008$). При этом данные IPSS до и после спасительной брахитерапии сопоставимы с данным IPSS группы АДТ.

Качество жизни, связанное с мочеиспусканием, в исследуемых группах. Как видно из табл. 5, до спасительного лечения исследуемые группы были сопоставимы по данным опросника QoL, однако при анализе групп ДЛТ и брахитерапии выявлены статистически значимые различия в критериях «Неудовлетворительно/Плохо» ($p = 0,047$). При этом качество жизни (домен «мочеиспускание») до и после сальважной брахитерапии сопоставимо качеству жизни группы спасительной АДТ.

Обсуждение

Данная работа проведена с целью оценки эффективности различных методов лечения пациентов с локальным рецидивом РПЖ после хирургического лечения. Известно, что для данной категории пациентов доступно несколько спасительных подходов, включая АДТ, ДЛТ и другие экспериментальные техники, каждая из которых ассоциирована со значительным риском осложнений.

Лечение локальных рецидивов важно, поскольку оно снижает риск регионарного и отдалённого метастазирования за счёт устранения клоногенных опухолевых клеток, которые могут метастазировать в другие части тела. [4, 5].

Ещё 15 лет назад наиболее распространённым методом лечения такой группы пациентов являлась АДТ. Мало того, что АДТ была связана с широким спектром побочных эффектов, она редко приводила к полному контролю над опухолью [6]. Доказано, что назначение АДТ более предпочтительно у пациентов с субклиническим

метастазированием, чем с локальным рецидивом после РПЭ [7].

Безусловно, спасительная АДТ важна для мужчин с РПЖ крайне высокого риска прогрессирования, например, со стадией заболевания pT3b/4 [7]. Однако стоит помнить, что у большинства пациентов в конечном итоге развивается кастрационная резистентная фаза заболевания, как правило, в течение трех лет после начала АДТ [8].

При локальном рецидиве РПЖ после радикальных нехирургических методов лечения брахитерапия получила широкое признание у клиницистов, как вариант спасительной терапии с приемлемой токсичностью [9–12], однако в доступной литературе мало исследований, изучающих спасительную низкодозную или высокодозную брахитерапию локальных рецидивов после РПЭ с послеоперационной радиотерапией или без неё [13–19].

Число пациентов в этих шести исследованиях невелико (менее 15 пациентов) за исключением серии Niehoff и соавт. (35 пациентов), что затрудняет статистическую обработку и представление адекватных выводов. Период наблюдения также весьма ограничен: медиана наблюдения составляет менее 3 лет (от 6 до 33 мес.).

Говоря о токсических реакциях, то только один автор сообщил об одном пациенте с поздней тяжелой токсичностью. Этому пациенту проводили спасительную брахитерапию I-125 (144 Гр), при этом у него развилась гематурия лёгкой степени тяжести с обострением недержания мочи, потребовавшей установки искусственного сфинктера мочевого пузыря [19].

Что касается контроля опухоли, то результаты являются неоднородными, однако стоит отметить высокую частоту биохимического прогрессирования. К сожалению, локальный контроль не оценивался, за исключением серии исследований Niehoff и соавт. [15]. В этой группе пациентов лечили либо высокодозной спасительной брахитерапией (2 сеанса по 15 Гр), либо ДЛТ с двумя уровнями дозы, 30 или 40 Гр (соответственно у 21 и 14 пациентов). С аналогичным последующим наблюдением (более 2 лет), частота биохимических и локальных отказов (76 % по сравнению с 57 % и 28 % против 7 % соответственно) встречались значительно реже при более высокой дозе ДЛТ, что свидетельствует о потенциальном эффекте дозы.

В вышеуказанных работах не сообщалось о каких-либо прогностических факторах, вероятно, из-за гетерогенности и малочисленности групп.

Следует выделить отечественные публикации, посвящённые спасительной высокодозной брахитерапии [20–22]. Однако в них также

малочисленные и разнородные группы, общее количество пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ составляет 7 человек, что затрудняет адекватную статистическую обработку.

При этом стоит отметить, что наличие всех вышеуказанных публикаций подтверждает актуальность исследования и интерес клиницистов к данной тематике.

Учитывая вышеизложенное, как в зарубежной, так и в отечественной литературе спасительная высокодозная брахитерапия на данный момент остаётся экспериментальной методикой лечения локального рецидива РПЖ после РПЭ, и требует дальнейших проспективных рандомизированных исследований.

Заключение

При сравнении двух технологий спасительной лучевой терапии была показана эквивалентная эффективность с точки зрения 3-летней общей и ПСА-специфической безрецидивной выживаемости, однако при этом технология спасительной высокодозной брахитерапии значительно снижала как раннюю, так и позднюю генитоуринарную и гастроинтестинальную токсичность, что статистически и клинически значимо влияет на качество жизни. В нашем исследовании также показано, что тактика применения АДТ без радиотерапевтических методик не приводит к контролю над РПЖ и дальнейшее прогрессирование будет являться вопросом времени.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования № 61/2014 одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России от 27.01.2014 г. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Russian Scientific Center of Roentgen Radiology of MoH of Russia. Protocol № 61/2014 dated 27.01.2014. All the patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Павлов А.Ю. — концепция и научный дизайн статьи, интерпретация полученных данных, ответственность за целостность всех частей статьи, формулировка выводов, утверждение окончательного варианта статьи;

Дзидзария А.Г. — анализ полученных данных, редакция рукописи, участие в обсуждении и интерпретация результатов;

Цыбульский А.Д. — формирование брахитерапевтического раздела базы данных, катанез исследуемой группы, проведение статистического анализа, участие в обсуждении и интерпретация результатов;

Мирзаханов Р.И. — статистический анализ полученных данных, сбор и научная обработка литературных данных по теме публикации, ведение базы данных, участие в обсуждении и интерпретации результатов, подготовка первого варианта и редактирование окончательного текста статьи.

Authors' Contributions

Pavlov A.Y. — conceptualized and designed the article, interpreted the acquired data, ensured the integrity of all article components, formulated conclusions, and approved the final article version;

Dzidzaria A.G. — analyzed the acquired data, edited the manuscript, actively participated in discussions, and contributed to data interpretation;

Tsybulsky A.D. — established the brachytherapy section of the database, managed the study group's follow-up, conducted statistical analysis, actively participated in discussions, and contributed to data interpretation;

Mirzakhanov R.I. — conducted statistical analysis of the data, collected and scientifically processed literature data related to the publication's topic, managed the database, actively participated in discussions, contributed to data interpretation, and prepared the initial version while editing the final article text.

ЛИТЕРАТУРА

- Carrie C, Magné N, Burban-Provost P, et al. Short-term androgen deprivation therapy combined with radiotherapy as salvage treatment after radical prostatectomy for prostate cancer (GETUG-AFU 16): a 112-month follow-up of a phase 3, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(12):1740-1749. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30486-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30486-3).
- Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, et al. Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(5):417-428. doi: 10.1056/NEJMoa1607529.
- Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol*. 2017;71(4):618-629. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.003>.
- Ghilezan M, Martinez A, Gustason G, et al. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy delivered in two fractions within one day for favorable/intermediate-risk prostate cancer: preliminary toxicity data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(3):927-32. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.05.001>.
- Fuks Z, Leibel SA, Wallner KE, et al. The effect of local control on metastatic dissemination in carcinoma of the prostate: long-term results in patients treated with 125I implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21(3):537-47. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(91\)90668-t](https://doi.org/10.1016/0360-3016(91)90668-t).
- Agarwal PK, Sadetsky N, Konety BR, et al. Treatment failure after primary and salvage therapy for prostate cancer: likelihood, patterns of care, and outcomes. *Cancer*. 2008;112(2):307-14. <https://doi.org/10.1002/cncr.23161>.
- Gandaglia G, Fossati N, Karnes RJ, et al. Use of concomitant androgen deprivation therapy in patients treated with early salvage radiotherapy for biochemical recurrence after radical prostatectomy: Long-term results from a large, multi-institutional series. *Eur Urol*. 2018;73(4):512-518. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.11.020>.
- Harris WP, Mostaghel EA, Nelson PS, et al. Androgen deprivation therapy: progress in understanding mechanisms of resistance and optimizing androgen depletion. *Nat Clin Pract Urol*. 2009;6(2):76-85. <https://doi.org/10.1038/ncpuro1296>.
- Chen CP, Weinberg V, Shinohara K, et al. Salvage HDR brachytherapy for recurrent prostate cancer after previous definitive radiation therapy: 5-year outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86(2):324-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.01.027>.
- Kollmeier MA, McBride S, Taggar A, et al. Salvage brachytherapy for recurrent prostate cancer after definitive radiation therapy: A comparison of low-dose-rate and high-dose-rate brachytherapy and the importance of prostate-specific antigen doubling time. *Brachytherapy*. 2017;16(6):1091-1098. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2017.07.013>.
- Wojcieszek P, Szlag M, Glowacki G, et al. Salvage high-dose-rate brachytherapy for locally recurrent prostate cancer after primary radiotherapy failure. *Radiother Oncol*. 2016;119(3):405-10. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.04.032>.
- Kanthabalan A, Shah T, Arya M, et al. The FORECAST study - Focal recurrent assessment and salvage treatment for radiorecurrent prostate cancer. *Contemp Clin Trials*. 2015;44:175-186. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2015.07.004>.
- Gaztanaga M, Crook JM. Permanent seed brachytherapy for locally recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: a case report and review of the literature. *Brachytherapy*. 2013;12(4):338-42. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2012.04.006>.
- Losa A, Nava LD, Di Muzio N, et al. Salvage brachytherapy for local recurrence after radical prostatectomy and subsequent external beam radiotherapy. *Urology*. 2003;62(6):1068-72. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(03\)00784-2](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(03)00784-2).
- Niehoff P, Loch T, Nürnberg N, et al. Feasibility and preliminary outcome of salvage combined HDR brachytherapy and external beam radiotherapy (EBRT) for local recurrences after radical prostatectomy. *Brachytherapy*. 2005;4(2):141-5. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2004.12.004>.
- Gastaldi E, Gallo F, Chiono L, et al. Salvage low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer local recurrence after radical prostatectomy: our first three patients. *Urologia*. 2014;81(1):46-50. <https://doi.org/10.5301/urologia.5000034>.
- Hosogoe S, Soma O, Matsumoto T, et al. Salvage brachytherapy for castration-resistant and external beam radiotherapy-resistant local recurrence 17 years after radical prostatectomy. *Case Rep Urol*. 2015;2015:839738. <https://doi.org/10.1155/2015/839738>.
- Strom TJ, Wilder RB, Fernandez DC, et al. High-dose-rate brachytherapy with or without intensity modulated radiation therapy as salvage treatment for an isolated, gross local recurrence of prostate cancer post-prostatectomy. *Brachytherapy*. 2014;13(2):123-7. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2013.09.008>.
- Kumar AMS, Smith KL, Reddy CA, et al. Safety and efficacy of salvage low-dose-rate brachytherapy for prostate bed recurrences following radical prostatectomy. *J Contemp Brachytherapy*. 2015;7(4):241-6. <https://doi.org/10.5114/jcb.2015.54050>.
- Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д., и др. Спасительная брахитерапия высокой мощности дозы при локальном рецидиве рака предстательной железы после различных методов радикального лечения. *Онкоурология*.

- 2019;15(2):73-76 [Solodkiy VA, Pavlov AYu, Tsybulskiy AD, et al. Salvage high dose-rate brachytherapy for local recurrence of prostate cancer after different types of radical treatment. *Cancer Urology*. 2019;15(2):73-76 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2019-15-2-73-76>.
21. Каприн А.Д., Иванов С.А., Карякин О.Б., и др. Спасительная высокодозная брахитерапия рецидива рака предстательной железы. *Онкоурология*. 2020;16(4):112-119 [Kaprin AD, Ivanov SA, Karyakin OB, et al. Salvage high-dose-rate brachytherapy for recurrent prostate cancer. *Cancer Urology*. 2020;16(4):112-119 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-4-112-119>.
22. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р., и др. Спасительная высокодозная брахитерапия при локальном рецидиве рака предстательной железы. *Онкоурология*. 2018;14(2):171-175 [Yagudaev DM, Kadyrov ZA, Kalinin MR, et al. Salvage high-dose-rate brachytherapy for local recurrence of prostate cancer. *Cancer Urology*. 2018;14(2):171-175 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-2-171-175>.

Поступила в редакцию 05.05.2023

Прошла рецензирование 12.06.2023

Принята в печать 15.06.2023

Сведения об авторах

Павлов Андрей Юрьевич / Pavlov Andrey Yurevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2905-7735>, SPIN-код: 8380-3919, эл. почта: mailbox@rncrr.ru.

Дзидзария Александр Гудисович / Dzidzaria Aleksandr Gudisovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5789-375X>, SPIN-код: 6383-0771.

Цыбульский Алексей Дмитриевич / Tsybulskiy Alexey Dmitrievich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1647-6180>, SPIN-код: 1559-1728.

Мирзаханов Рамиль Ирекович / Mirzakhanov Ramil Irekovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9739-4744>, SPIN-код: 6305-1146.



Д.А. Воронцов¹, П.В. Криворотко², Н.Д. Гладкова³,
 Т.Т. Табагуа², А.А. Советский⁴, Е.Л. Бедерина³, М.А. Сироткина³, А.Ю. Воронцов¹,
 С.В. Гамаюнов¹, В.Ю. Зайцев⁴, Е.В. Губарькова³

Компрессионная оптическая когерентная эластография для оценки статуса лимфатических узлов при ранних стадиях рака молочной железы

¹ГБУЗ НО «НОКОД», г. Нижний Новгород
²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
³ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, г. Нижний Новгород
⁴ИПФ РАН, г. Нижний Новгород

D.A. Vorontsov¹, P.V. Krivorotko², N.D. Gladkova³, T.T. Tabagua², A.A. Sovetsky⁴,
 E.L. Bederina³, M.A. Sirotkina³, A.Yu. Vorontsov¹, S.V. Gamayunov¹, V.Yu. Zaitsev⁴,
 E.V. Gubarkova³

Compression Optical Coherence Elastography for Assessing Lymph Node Status in Early Breast Cancer

¹Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center, Nizhny Novgorod, the Russian Federation
²N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation
³Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, the Russian Federation
⁴Institute of Applied Physics of the RAS, Nizhny Novgorod, the Russian Federation

Введение. Оценка состояния лимфатических узлов является важным фактором для определения стадии заболевания и выбора оптимальной тактики лечения при раке молочной железы. В настоящее время остается потребность в применении новых высокоразрешающих методов визуализации, позволяющих интраоперационно оценивать статус лимфатических узлов, удаление которых будет достоверно определять степень распространения опухолевого процесса в регионарных лимфатических коллекторах без лимфаденэктомии. Таким методом может стать компрессионная оптическая когерентная эластография, способная оценивать упругие свойства биологических тканей, которые значительно изменяются при метастатическом поражении лимфатических узлов.

Цель. Изучить с помощью метода компрессионной оптической когерентной эластографии линейные (жесткость) и нелинейные упругие свойства лимфатических узлов при наличии или отсутствии в них метастазов рака молочной железы.

Материалы и методы. Всего было исследовано 27 послеоперационных сигнальных и аксиллярных лимфатических узлов у 24 пациентов с верифицированным раком молочной железы с клинической стадией T1-2N0M0. В исследовании использовался спектральный мультимодальный прибор для оптической когерентной томографии («БиоМедТех», г. Нижний Новгород), который обеспечивает выполнение компрессионной оптической когерентной эластографии с вычислением абсолютных значений жесткости (модуля Юнга в кПа) и параметра упругой нелинейности ткани. Верификацию полученных при оптической когерентной томографии данных проводили с помощью стандартного гистологического исследования и все лимфатические узлы были разделены на четыре группы: нормальные (неактив-

Introduction. Evaluating the status of lymph nodes (LNs) is a crucial factor in determining disease stage and selecting optimal treatment strategies for breast cancer (BC). Currently, there is a need for new high-resolution imaging methods that allow intraoperative assessment of LNs status. This assessment can reliably determine the extent of tumor spread in regional LNs without lymphadenectomy. One such method is compression optical coherence elastography (C-OCE), capable of assessing the elastic properties of biological tissues, which significantly change in metastatic LNs.

Aim. To investigate linear (stiffness) and nonlinear elastic properties of LNs using C-OCE with and without BC metastases.

Materials and methods. A total of 27 postoperative sentinel and axillary LNs from 24 patients with verified stage T1-2N0M0 BC were examined. A spectral multimodal optical coherence tomography (OCT) device was used in the study (BioMedTech LLC, Nizhny Novgorod). This device facilitated the execution of C-OCE, enabling the calculation of absolute stiffness values (Young's modulus, kPa) and the nonlinear elastic parameters of the tissue. Verification of OCT data was performed through standard histological analysis. LNs were classified into four groups: normal (inactive) (n = 6), reactive with follicular hyperplasia (n = 7), reactive with sinus histiocytosis (n = 8), and metastatic (n = 6).

ные) ($n = 6$), реактивные с фолликулярной гиперплазией ($n = 7$), реактивные с синусовым гистиоцитозом ($n = 8$) и метастатические ($n = 6$).

Результаты. В результате было установлено, что нормальные лимфатические узлы на изображениях компрессионной оптической когерентной эластографии характеризуются самыми низкими значениями жесткости в области коры с сохраненными лимфоидными фолликулами (< 200 кПа). Реактивные лимфатические узлы с фолликулярной гиперплазией демонстрируют умеренное повышение жесткости (200–300 кПа) в области коры и более выраженное увеличение жесткости (400–600 кПа) в областях синусового гистиоцитоза. Метастатические лимфатические узлы характеризуются самыми высокими значениями жесткости (> 600 кПа). Взаимодополняющая оценка линейных и нелинейных упругих параметров ткани позволило с высокой статистической значимостью ($p < 0,001$) дифференцировать все четыре основных состояния лимфатических узлов.

Выводы. Компрессионная оптическая когерентная эластография позволяет дифференцировать нормальные, реактивные и метастатические лимфатические узлы. Метод демонстрирует высокий потенциал для быстрой интраоперационной оценки статуса лимфатических узлов в реальном времени и сохранения непораженных лимфоузлов.

Ключевые слова: компрессионная оптическая когерентная эластография; жесткость (модуль Юнга); нелинейные упругие свойства; лимфатические узлы; рак молочной железы; метастазы

Для цитирования: Воронцов Д.А., Криворотко П.В., Гладкова Н.Д., Табагуа Т.Т., Советский А.А., Бедерина Е.Л., Сироткина М.А., Воронцов А.Ю., Гамаюнов С.В., Зайцев В.Ю., Губарькова Е.В. Компрессионная оптическая когерентная эластография для оценки статуса лимфатических узлов при ранних стадиях рака молочной железы. Вопросы онкологии. 2023;69(5):885–896. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-885-896

✉ Контакты: Губарькова Екатерина Владимировна, kgybarkova@mail.ru

Введение

В настоящее время, использование биопсии сигнального лимфатического узла (СЛУ) стало важным инструментом определения степени распространенности опухолевого процесса и выбора оптимальной тактики лечения у больных раком молочной железы (РМЖ) [1, 2]. Это привело к снижению необходимости проведения радикальной подмышечной лимфаденэктомии и, соответственно, уменьшению частоты сопутствующих осложнений (таких как лимфедема, нарушение чувствительности верхних конечностей, косметические дефекты). В настоящее время предоперационная инъекция коллоидным радиофармпрепаратом меченым $^{99\text{Tc}}$ вблизи места первичной опухоли является «золотым стандартом» для дальнейшего интраоперационного поиска СЛУ у больных РМЖ [3]. Однако использование радиофармпрепаратов имеет определенные недостатки, такие как побочные эффекты для пациентов и возможные ложноотрицательные результаты [4, 5]. Последние связаны с тем, что только часть радиофармпрепарата поглощается в истинных СЛУ, тогда как

Results. The study revealed that normal LNs in C-OCE images are characterized by the lowest stiffness values in the cortical area with preserved lymphoid follicles (< 200 kPa). Reactive LNs with follicular hyperplasia demonstrate moderate stiffness increase (200–300 kPa) in the cortex area and more pronounced stiffness elevation (400–600 kPa) in the areas of sinus histiocytosis. Metastatic LNs feature the highest stiffness values (> 600 kPa). Complementary evaluation of linear and nonlinear tissue elastic parameters allowed for a highly statistically significant differentiation ($p < 0.001$) of all four main LNs conditions.

Conclusions. C-OCE enables differentiation of normal, reactive, and metastatic LNs. The method demonstrates high potential for rapid real-time intraoperative assessment of LNs status and preservation of intact LNs.

Keywords: compression optical coherence elastography (C-OCE); stiffness (Young's modulus); nonlinear elastic properties; lymph nodes; breast cancer; metastasis

For citation: Vorontsov DA, Krivorotko PV, Gladkova ND, Tabagua TT, Sovetsky AA, Bederina EL, Sirotkina MA, Vorontsov AYU, Gamayunov SV, Zaitsev VYu, Gubarkova EV. Compression optical coherence elastography for assessing lymph node status in early breast cancer. Voprosy Onkologii. 2023;69(5):885–896. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-885-896

другая часть распространяется дальше и накапливается в следующей группе лимфатических узлов, которые являются узлами второго и более высокого порядков. Кроме того, было показано, что лишь 42 % СЛУ содержат метастазы [6], что указывает на то, что в остальных случаях удаляются лимфоузлы без опухолевых клеток. Следовательно, быстрая и надежная интраоперационная оценка СЛУ важна для определения статуса лимфатических узлов (т. е. наличия или отсутствия в них опухолевых клеток) в реальном времени.

Применимо использование нескольких интраоперационных методов диагностики, включая цитологическое исследование, анализ замороженных срезов и спектральную визуализацию для выявления метастазов в СЛУ при РМЖ. Все эти методы требуют хирургического иссечения лимфоузлов, что приводит к разрушению структурной целостности лимфатического узла и соответствующих лимфоидных структур. Были исследованы альтернативные оптические методы, позволяющие уменьшить количество удаленных лимфоузлов и свести к минимуму повреждение не пораженных метастазами узлов. Это методы

флуоресцентной визуализации [7, 8], спектроскопия упругого рассеяния [9] и оптическая когерентная томография (ОКТ) [10].

ОКТ, использующая излучение в ближнем инфракрасном диапазоне, является минимально инвазивным методом исследования приповерхностной внутренней структуры биологических тканей в реальном времени, без использования дополнительных красителей, без нарушения целостности тканей, визуализируя их структурные и функциональные особенности на глубину нескольких миллиметров, обеспечивает высокое пространственное разрешение порядка единиц микрометров [11]. Были предложены различные подходы к анализу ОКТ-сигнала, в т. ч. различные методы машинного обучения для автоматической классификации тканей молочной железы [12]. Дальнейшее увеличение возможностей ОКТ реализовано в различных функциональных расширениях этого метода. В частности, было предложено [13] применить к ОКТ эластографические принципы ультразвука. В последние десятилетия продемонстрировано, что визуализация различий в упругих свойствах между доброкачественными и злокачественными тканями значительно повышает информативность стандартного ультразвукового исследования (УЗИ) [14]. УЗИ-эластография стала одним из наиболее перспективных методов ранней диагностики РМЖ [15], а также для оценки метастатического поражения лимфатических узлов [16, 17].

Аналогичным образом, компрессионная оптическая когерентная эластография (К-ОКЭ) стала одной из основных тенденций в развитии ОКТ для интраоперационного поиска границ резекции РМЖ [18, 19]. Недавние исследования продемонстрировали потенциал К-ОКЭ для визуализации микроархитектуры лимфатических узлов на основе оценки локальных изменений в деформации ткани [20].

В данной статье мы впервые демонстрируем применение К-ОКЭ для оценки как линейных (жесткости), так и нелинейных упругих свойств непораженных и пораженных метастазами лимфатических узлов с целью определения их статуса у больных РМЖ. Это может предоставить хирургу-онкологу ценную интраоперационную информацию в режиме реального времени о степени распространения опухолевого процесса в регионарных лимфатических коллекторах без лимфаденэктомии.

Материалы и методы

Подготовка образцов и гистологическое исследование. Пациентки, включенные в это исследование, имели ранее гистологически подтвержденный РМЖ с клинической стадией cT1-2N0M0; IA-IIA, и им была запланирована радикальная органосохраняющая операция (ОСО) или ампу- та-

ция молочной железы с биопсией СЛУ. У всех больных интраоперационно была выполнена лимфосцинтиграфия после инъекции радиофармпрепарата (технеций-99m).

Методом ОКТ и К-ОКЭ было исследовано 27 удаленных лимфатических узлов у 24 пациентов в возрасте 54–73 лет. Все исследуемые лимфоузлы накопили радиофармпрепарат, что было доказано с использованием интраоперационного гамма-детектора RadPointer-Gamma. В каждом случае были проанализированы по 3–4 структурных ОКТ и К-ОКЭ изображений в зависимости от размера лимфатического узла. Всего было получено и проанализировано 80 К-ОКЭ и 80 структурных ОКТ изображений.

После проведения ОКТ исследования лимфатические узлы фиксировали в формалине и отправляли на стандартную гистопатологическую обработку с окраской гематоксилином и эозином. Гистологические образцы исследовали с помощью системы визуализации EVOS M7000 (Thermo Fisher Scientific Inc., Уолтем, Массачусетс, США) в проходящем свете. По результату гистологического исследования лимфатические узлы были разделены на четыре группы: нормальные (неактивные) ($n = 6$), реактивные с фолликулярной гиперплазией ($n = 7$), реактивные с синусовым гистиоцитозом ($n = 8$) и метастатические ($n = 6$).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Нижегородского онкологического диспансера (протокол № 12 от 23 декабря 2021 г., г. Нижний Новгород, Россия). Все пациенты, включенные в исследование, дали письменное информированное согласие.

Мультимодальный ОКТ прибор и получение К-ОКЭ-изображений. Исследование лимфатических узлов проведено на спектральном мультимодальном ОКТ приборе (ОКТ 1300-E, ООО «БиоМедТех», г. Нижний Новгород) с центральной длиной волны 1,31 мкм, разрешением по глубине ~ 15 мкм, поперечным разрешением ~ 20 мкм и глубиной сканирования ~ 1,7 мм (рис. 1 (а)). Прибор позволяет получать структурные и эластографические ОКТ-изображения в режиме реального времени размером $4,0 \times 4,0 \times 1,7$ мм за 26 сек. Прибор оснащён стерилизуемым торцевым ОКТ-зондом с внешним диаметром объектива 10 мм (рис. 1 (а)), который подводится к исследуемой поверхности ткани контактно. Из трехмерного набора данных одновременно в режиме реального времени получают два типа изображений (структурные ОКТ и К-ОКЭ изображения) с одного участка ткани.

Методом компрессионной фазово-чувствительной ОКЭ были изучены линейные и нелинейные упругие свойства лимфатических узлов на основе визуализации деформаций (рис. 1 (г)), создаваемых в ткани прижатием ОКТ-зонда и оценки градиента межкадровой вариации фазы ОКТ-сигнала между соседними В-сканами (рис. 1 (в)). Пространственное разрешение ОКЭ-изображений в 4 раза ниже, чем на структурных ОКТ-сканах, показывающих уровень обратного рассеяния, т. е. составляет ~ 30–50 мкм в обоих направлениях. Физические основы и детали получения К-ОКЭ-изображений подробно описаны в публикациях [21, 22]. Для количественной оценки абсолютных значений жесткости (модуля Юнга в кПа) при исследовании лимфатической ткани методом К-ОКЭ использовали тонкий полупрозрачный калибровочный силиконовый слой, обладающий линейно-упругими свойствами с предварительно откалиброванной жесткостью (~ 100 кПа в данном исследовании), который помещается на поверхность исследуемой ткани. При этом известно, что опухолевые ткани обладают выраженными нелинейными упругими свойствами, т. е. модуль Юнга ткани существенно зависит от приложенного давления/напряжения и деформации ткани [23, 24]. Поэтому, используя метод К-ОКЭ [23], мы использовали стандартизированное давление для количественной оценки жесткости

ткани ~ 4 кПа, а для оценки параметра нелинейности ткани $\sim 0,5$ кПа. Полученные изображения К-ОКЭ лимфатических узлов представлены в виде кодированных цветом карт жесткости (в диапазоне от нескольких единиц кПа до 1000 кПа), где более жесткие области (имеющие меньшую деформацию) показаны синим цветом, а более мягкие области (где деформация больше), показаны красным цветом (рис. 1 (д)). Диапазон значений жесткости для эластографических карт был подобран так, чтобы цвета наилучшим образом отображали разные типы ткани лимфатических узлов.

Анализ структурных ОКТ- и ОКЭ-изображений лимфатических узлов. Для дифференциации пораженных и непораженных метастазами лимфатических узлов использовалась как визуальная оценка структурных ОКТ-изображений, так и количественная оценка К-ОКЭ изображений. ОКТ-исследование проводилось через неповрежденную наружную капсулу лимфатического узла без нарушения структурной целостности образца ткани. Для каждого лимфоузла была получена серия К-ОКЭ изображений, ориентированных ортогонально длинной оси узла и расположенных на расстоянии 1 мм друг от друга. Затем после предварительной оценки качества, для каждого лимфатического узла были отобраны наиболее репрезентативные структурные ОКТ и К-ОКЭ-изображения без артефактов для детального анализа. Количество проанализированных изображений зависело от размера лимфоузла — чем больше узел, тем большее количество было получено для полной его оценки. Общее время ОКТ сканирования одного образца лимфатического узла размером 0,5–1 см составило 2–3 мин. в зависимости от количества сшиваемых изображений. Структурные ОКТ-изображения оценивались на основе уровня и распределения ОКТ-сигнала в корковом и мозговом веществе, чтобы оценить возможность обнаружения границы между капсулой и корой узлов.

На К-ОКЭ изображениях были оценены средние и медианные значения жесткости (модуль Юнга E , кПа) и параметр нелинейности (β) в области коры для четырех основных типов узлов, отмеченных выше. Параметр нелинейности характеризует наклон зависимости жесткости от напряжения/давления и зависит от микроструктурных особенностей тканей [24]. Параметр нелинейности (β) является безразмерной величиной и подробно описан в работе [24]. Так для разных типов тканей модули Юнга могут совпадать, тогда как параметры нелинейности могут заметно отличаться, и наоборот. Максимальный контраст между компонентами ткани на К-ОКЭ-изображениях может достигаться для различных уровней давления, потому их значения следует оптимизировать для получения наиболее четкой дифференциальной диагностики типов/состояний тканей. Для количественной оценки упругих свойств лимфоузлов область интереса выбралась вручную в корковом слое с точным сопоставлением с данными гистологического исследования. Характерный размер области интереса составлял 300×1500 мкм для всех образцов лимфоузлов (рис. 2–5).

Статистический анализ. Для численной оценки результатов количественной обработки К-ОКЭ изображений использовались средние и медианные значения жесткости (E) и параметра нелинейности (β). Результаты были выражены как $Me [Q1; Q3]$, где Me — медиана анализируемого параметра, а $[Q1; Q3]$ — значения 25-го и 75-го процентилей соответственно. Поскольку это исследование включает сравнение нескольких групп, был выбран U-критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Расчеты проводились с использованием статистического программного обеспечения Prism 8.0.2 (GraphPad Software, Сан-Диего, Калифорния).

Результаты

Представлены репрезентативные структурные ОКТ и К-ОКЭ изображения для нормальных (рис. 2), реактивных (рис. 3 и 4) и метастатических (рис. 5) сигнальных и аксиллярных лимфатических узлов с соответствующими гистологическими изображениями. Все они демонстрируют значительно различающееся распределение значений жесткости (выражено в кПа). В более широком диапазоне приложенного напряжения/давления соответствующие усредненные нелинейные кривые зависимостей напряжение-деформация и жесткости от напряжения для этих типов лимфатических узлов показаны на рис. 6.

Нормальные (неактивные) лимфатические узлы на гистологическом изображении характеризуются тонкой фиброзной капсулой (граница между лимфоидной тканью и окружающей жировой тканью) с интактными трабекулами, разделяющими кортикальные фолликулы (рис. 2 (б)). Структурные ОКТ-изображения нормального лимфатического узла четко визуализируют границу фиброзной капсулы между жировой тканью и кортикальными фолликулами (рис. 2 (в)). Фиброзная капсула демонстрирует более высокий уровень обратного рассеяния по сравнению с корковым слоем, в то время как окружающая жировая ткань имеет низкий сигнал рассеивания с характерной «сотовой» структурой (рис. 2 (в)). Эти наблюдения согласуются с более ранними результатами применения ОКТ для оценки структуры лимфатического узла [10]. Соответствующее изображение К-ОКЭ (рис. 2 (г)) показывает в основном низкие значения жесткости в области коры с проникающими полосами повышенной жесткости. Показано, что жировая ткань имеет самые низкие значения жесткости ($E \sim 20\text{--}100$ кПа), фиброзная капсула и трабекулы, разделяющие фолликулы, выглядят довольно жесткими ($E \sim 600\text{--}800$ кПа), кортикальные фолликулы визуализируются как области овальной формы со средними промежуточными значениями жесткости ($E \sim 150\text{--}200$ кПа). Следует отметить, что К-ОКЭ изображения по сравнению со структурными ОКТ изображениями обеспечивают более высокий контраст морфологических структур лимфатического узла.

Реактивные лимфатические узлы гистологически характеризуются нарушением нормальной структуры (отсутствие четко видимых фолликулов и трабекул, см. рис. 3 (б) и 4 (б)). Вместо этого отчетливо видна реактивная фолликулярная гиперплазия (рис. 3 (б)), а также участки синусового гистиоцитоза в центральной области узла (рис. 4 (б)). Синусовый гистиоцитоз — широко распространенная неспецифическая реакция лимфоидной ткани, которая часто

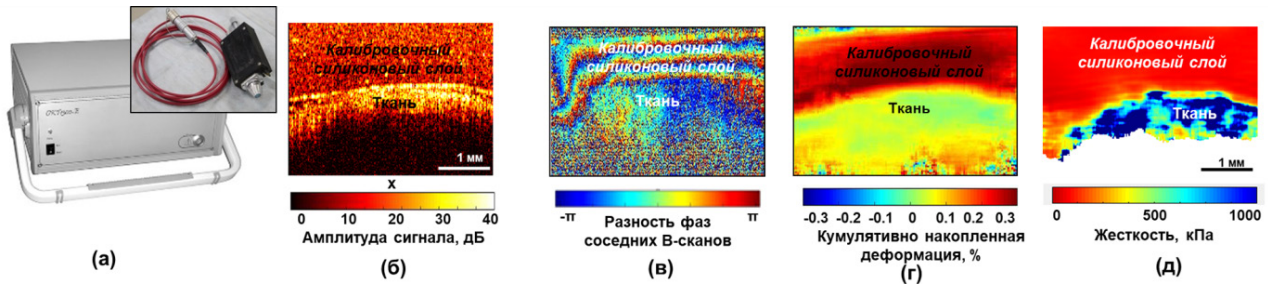


Рис. 1. Спектральный мультимодальный ОКТ прибор с получением структурных и эластографических ОКТ изображений. (а) — ОКТ-прибор с торцевым ОКТ-зондом; (б) — В-скан структурного ОКТ-изображения лимфатического узла с калибровочным слабо рассеивающим слоем силикона на поверхности; (в) — карта изменения разности фаз между соседними В-сканами; (г) — карта визуализации кумулятивно накопленной деформации ткани; (д) — К-ОКЭ-изображение лимфатического узла с мягким калибровочным слоем силикона на поверхности

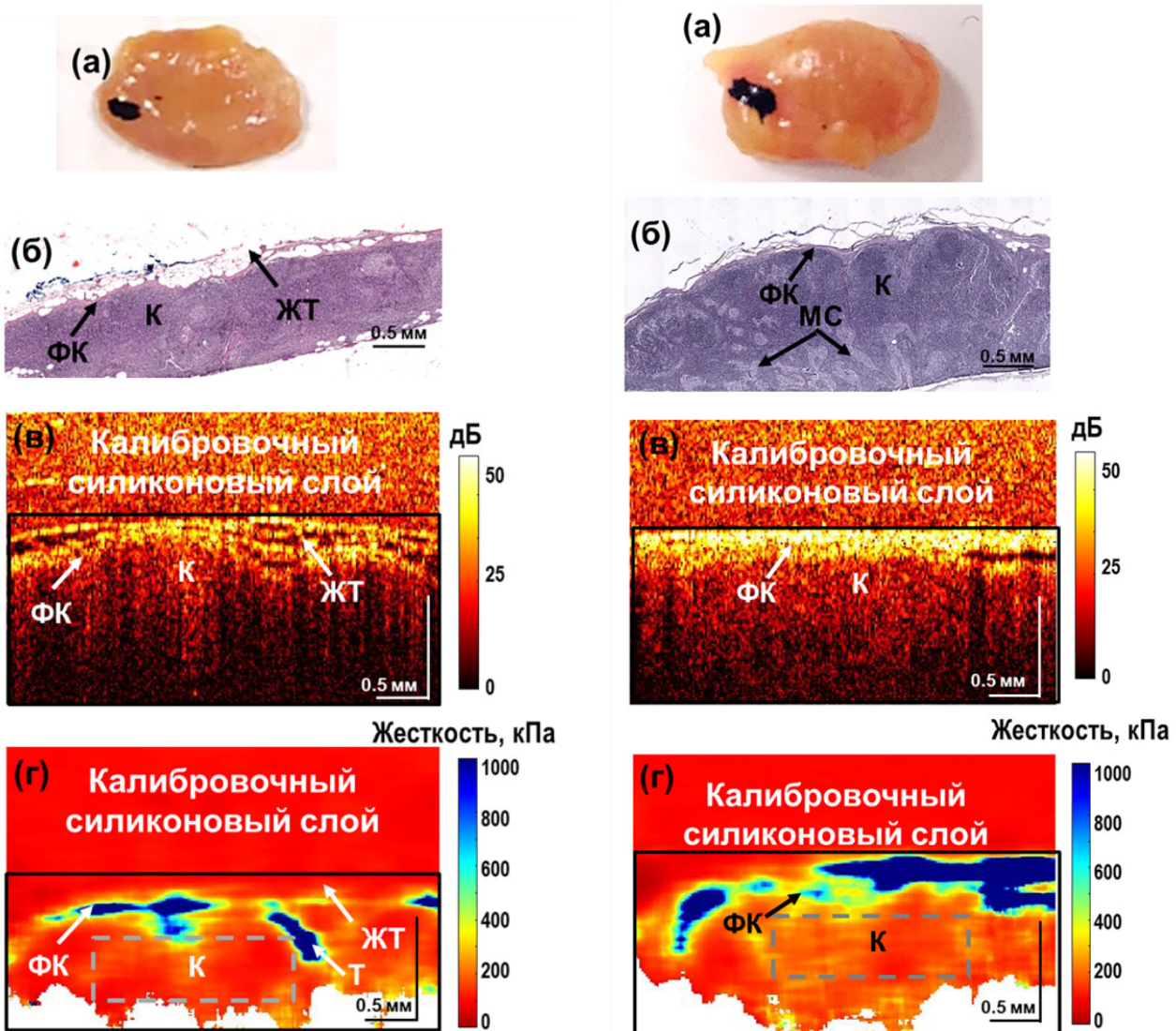


Рис. 2. Нормальный (неактивный) аксиллярный лимфатический узел, полученный от пациентки К., 61 год, рак левой молочной железы с T2N0M0G2 (II A), люминальный В-тип (HER-2-негативный). Выполнена ОСО на молочной железе с биопсией СЛУ. Цифровая фотография иссеченного образца лимфатического узла (а); гистологическое изображение (б); структурное ОКТ (в) и К-ОКЭ (г) изображения. Сокращения: ЖТ — жировая ткань, ФК — фиброзная капсула, К — кортикальные фолликулы, Т — трабекулы. Черный прямоугольник (на в, г) обозначает область ткани лимфатического узла; серый пунктирный прямоугольник (в г) обозначает область, в которой были количественно определены жесткость (модуль Юнга) и параметр нелинейности

Рис. 3. Реактивный аксиллярный лимфатический узел, полученный от пациентки А., 59 лет, рак левой молочной железы T1N0M0G1 (I ст), люминальный А-тип (HER-2-негативный). Выполнена ОСО с биопсией СЛУ слева. Цифровая фотография иссеченного образца лимфатического узла (а); гистологическое изображение (б); структурное ОКТ (в) и К-ОКЭ (г) изображения. Сокращения: ФК — фиброзная капсула, К — кора. Черный прямоугольник (на в, г) обозначает область ткани лимфатического узла, серый пунктирный прямоугольник (г) обозначает область, в которой были количественно определены жесткость (модуль Юнга) и параметр нелинейности

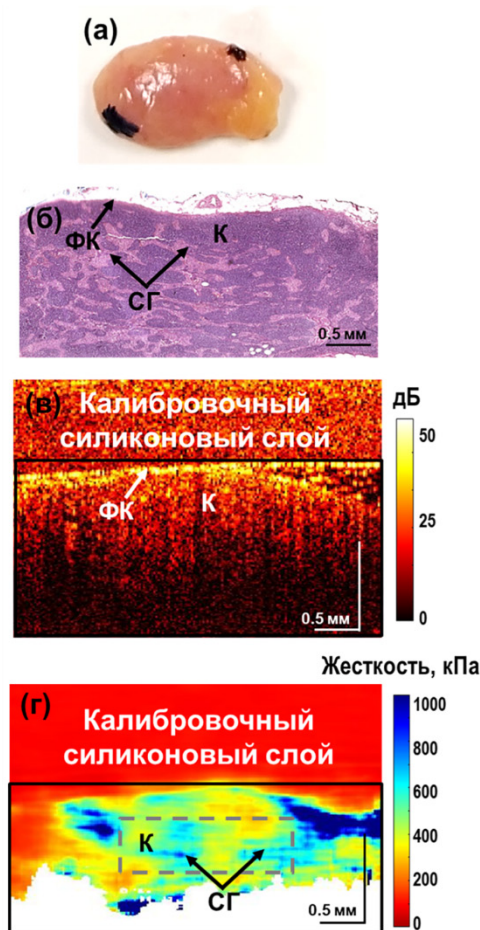


Рис. 4. Реактивный аксиллярный лимфатический узел, полученный от пациентки Д., 73 года, рак левой молочной железы с T2N0M0G2 (II A), люминальный В-тип (HER-2-негативный). Выполнена операция в объеме ОСО с биопсией СЛУ. Цифровая фотография иссеченного образца лимфатического узла (а); гистологическое изображение (б); структурное ОКТ (в) и К-ОКТ (г) изображения. Сокращения: К — кора, СГ — синусовый гистиоцитоз. Черный прямоугольник (на в, г) обозначает область ткани лимфатического узла, серый пунктирный прямоугольник (г) обозначает область, в которой были количественно определены жесткость (модуль Юнга) и параметр нелинейности

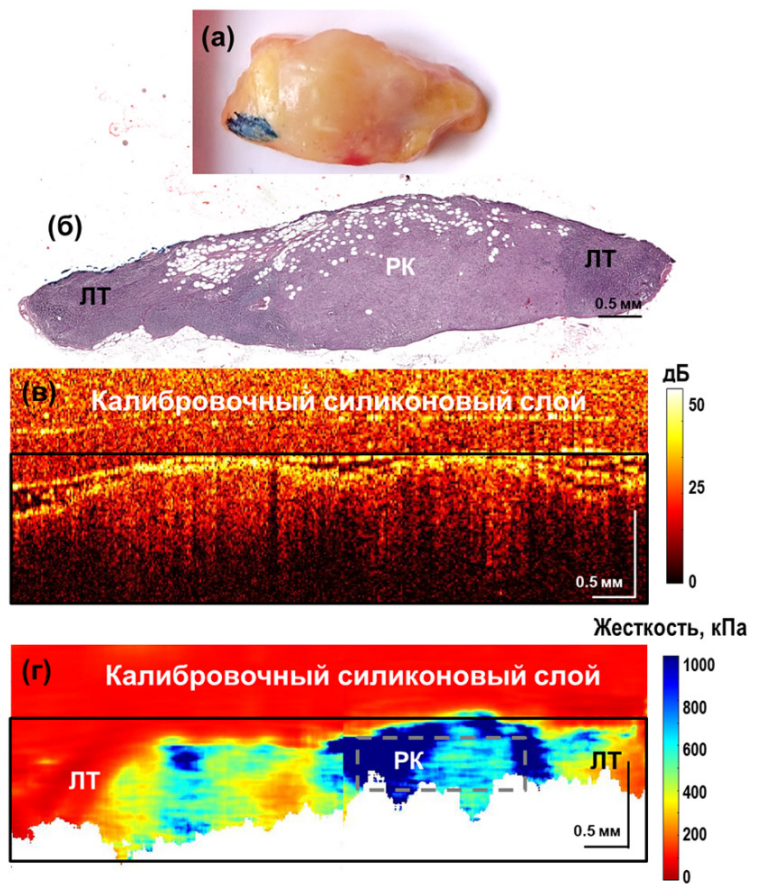


Рис. 5. Случай метастатического сигнального лимфатического узла. Пациентка Г., 50 лет, рак левой молочной железы с T2N0M0/pT2Nsn1aM0G2 (II B), люминальный В-тип (HER-2-негативный). Выполнена операция в объеме ампутации левой молочной железы с биопсией СЛУ слева. Цифровая фотография иссеченного образца лимфатического узла (а); гистологическое изображение (б); структурное ОКТ (в) и К-ОКТ (г) изображения. Изображения К-ОКТ демонстрирует самые высокие значения жесткости для метастатических областей, полностью состоящих из опухолевых клеток. Сокращения: РК — раковые клетки, ЛТ — лимфатическая ткань. Черный прямоугольник (на в, г) обозначает область ткани лимфатического узла, серый пунктирный прямоугольник (г) обозначает область, в которой были количественно определены жесткость (модуль Юнга) и параметр нелинейности

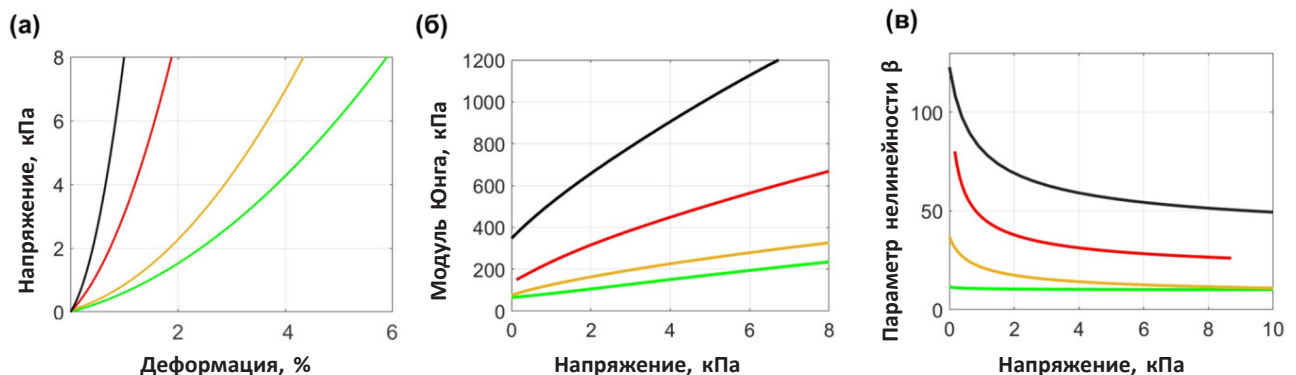


Рис. 6. Усредненные нелинейные кривые, характеризующие нелинейно-упругие свойства четырех типов лимфатических узлов, где (а) — зависимость напряжения от деформации, (б) — зависимость жесткости от давления и (в) — зависимость параметра нелинейности от давления для нормальных (зеленые линии), реактивных с фолликулярной гиперплазией (желтые линии), реактивных с синусовым гистиоцитозом (красные линии) и метастатических (черные линии) лимфатических узлов

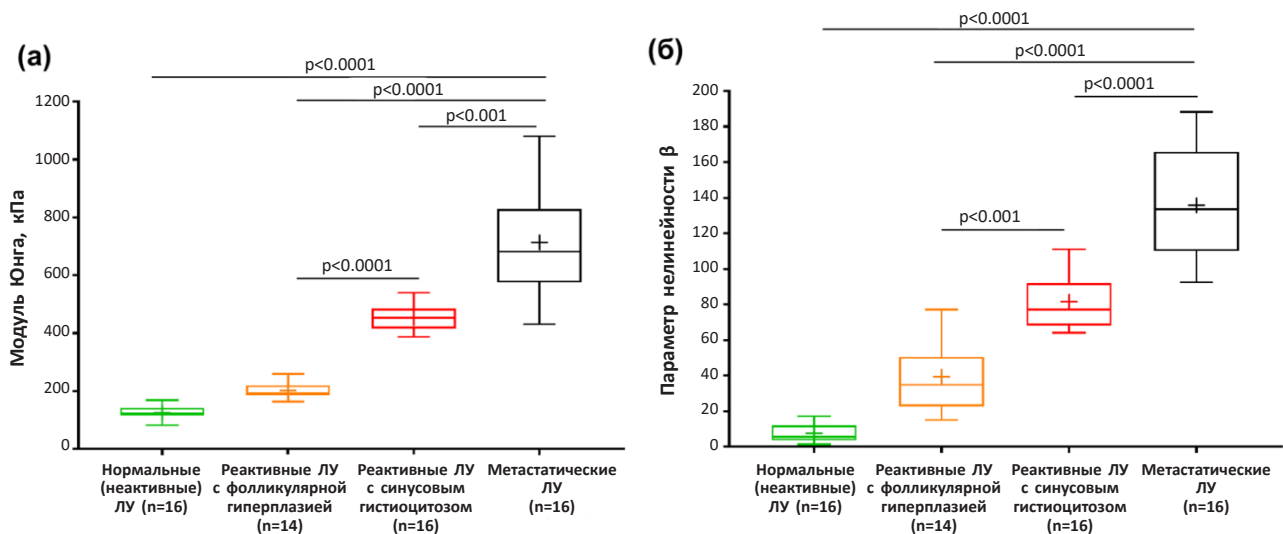


Рис. 7. Количественная оценка модуля Юнга, измеренного при напряжении 4 кПа (а), и параметра нелинейности, измеренного при напряжении ~ 0,5 кПа (б) для различных типов лимфатических узлов. На каждой диаграмме размаха центральная линия означает медианные значения, «+» — среднее значение анализируемого параметра. Границы диаграмм размаха обозначают нижний/верхний квартили (25-й и 75-й процентиля), усы — 95 % доверительные интервалы разброса данных. Отрезки указывают на статистически значимые различия между исследуемыми группами (U-критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони), p — количество анализируемых К-ОКЭ изображений

наблюдается в лимфоузле. Повышенная плотность клеток в корковом слое, когда лимфоузел становится реактивным, способствует повышенному рассеянию сигнала на структурных ОКТ изображениях. Повышенная интенсивность рассеяния коры становится сравнимой с интенсивностью рассеяния фиброзной капсулы, что ухудшает дифференциацию капсулы от коры на структурных ОКТ-изображениях (рис. 3 (в)). Характер рассеяния на структурных ОКТ-изображениях не показывает заметной разницы между реактивными лимфатическими узлами с фолликулярной гиперплазией (рис. 3 (в)) и лимфоузлами с наличием синусового гистиоцитоза (рис. 4 (в)). На изображениях К-ОКЭ реактивные лимфоузлы с фолликулярной гиперплазией (рис. 3 (г)) в отличие от нормальных демонстрируют более однородное распределение умеренно повышенных значений жесткости в области коркового слоя ($E \sim 180\text{--}250$ кПа). Изображения К-ОКЭ реактивного лимфоузла с синусовым гистиоцитозом (рис. 4 (г)) демонстрируют более высокие значения жесткости ($E \sim 450\text{--}800$ кПа) в области коры.

На рис. 5 показан репрезентативный случай метастатического лимфатического узла. Гистологическое изображение на рис. 5 (б) демонстрирует наличие метастаза (размером 3 мм) в центральной части лимфоузла, имеющего четкие границы с частично сохранившимися участками лимфатической ткани по краям узла. Аналогично реактивному лимфатическому узлу, на структурном ОКТ-изображении наблюдается повышенное обратное рассеяние в области скопления раковых клеток, демонстрирующее отсутствие

четких границ между фиброзной капсулой и корой (рис. 5 (в)). Соответствующее изображение К-ОКЭ (рис. 5 (г)) показывает высокие значения жесткости ($E > 600$ кПа) в центральной области лимфоузла, морфологически соответствующих участкам раковых клеток в корковом слое. Области меньшей жесткости на К-ОКЭ изображениях метастатических ЛУ можно отнести к частично сохранившимся фрагментам лимфатической ткани с меньшей жесткостью ($E < 400$ кПа).

В дополнение к К-ОКЭ изображениям распределения значений жесткости, показанным на рис. 2–5 при приложенном стандартизированном давлении около 4 кПа, на рис. 6 показаны примеры кривых, характеризующих нелинейно-упругие свойства ткани для четырех типов лимфатических узлов в более широком диапазоне давления/напряжения. Данные для этих кривых сначала усредняются по пространству в пределах прямоугольных зон, показанных на рис. 2–5 серыми пунктирными линиями. Затем усредненные по пространству данные (найденные для каждого образца), дополнительно усредняются по каждому набору образцов всех четырех типов лимфатических узлов. На рис. 6 (а) показано, что при умеренных деформациях 1–6 % кривые зависимости приложенного напряжения от деформации ткани отличаются от прямых линий, т. е. демонстрируют выраженную нелинейность ткани. Эти кривые значительно отличаются для различных типов лимфатических узлов, а их локальный наклон соответствует текущему модулю Юнга. Эти кривые могут быть аппроксимированы плавными зависимостями, а их производные, построенные как функции текущего

давления (напряжения), иллюстрируют сильную изменчивость текущего модуля Юнга. Как видно из рис. 6 (б), различия по величине модуля Юнга между обсуждаемыми типами лимфоузлов выше при больших напряжениях. Для сравнения значений модуля Юнга мы выбрали напряжение 4 кПа. Этот уровень напряжения биологически неразрушающий и обеспечивает лучший контраст между различными типами лимфоузлов, чем при напряжении < 4 кПа. Получаемые ОКЭ методом нелинейные кривые напряжение-деформация позволяют оценить и параметр нелинейности (β), дифференцируя кривые для модуля Юнга, показанные на рис. 6 (б). По зависимости параметра нелинейности от давления (рис. 6 (в)) видно, что контраст между изученными типами лимфатических узлов выше при меньшем давлении/напряжении ($\sim 0,5$ кПа).

В результате установлено, что нормальные и реактивные лимфатические узлы с фолликулярной гиперплазией (зеленые и желтые линии, рис. 6) демонстрируют значительно меньший модуль Юнга и параметр нелинейности по сравнению с метастатическими лимфоузлами (черные линии, рис. 6). Упругие свойства реактивных лимфоузлов с синусовым гистиоцитозом (красные линии, рис. 6) являются промежуточными между вышеупомянутыми двумя сильно отличающимися типами лимфатических узлов.

На рис. 7 показана общая тенденция изменения величины параметра жесткости (рис. 7 (а)) и параметра нелинейности (рис. 7 (б)) на основе количественной оценки К-ОКЭ-изображений для каждого исследованного состояния коркового слоя различных типов лимфатических узлов. Было установлено, что метастатические лимфоузлы характеризуются самыми высокими показателями жесткости — 682 [575; 828] кПа и статистически значимо отличаются ($p < 0,001$) от реактивных лимфоузлов с фолликулярной гиперплазией ($E = 192$ [185; 219] кПа); реактивных лимфоузлов с синусовым гистиоцитозом — 453 [417; 484] и нормальных лимфоузлов ($E = 122$ [115; 141] кПа). Параметр нелинейности также показал высокое статистически значимое отличие метастатических лимфатических узлов от всех остальных типов непораженных метастазами узлов. Метастатические лимфатические узлы характеризуются самыми высокими показателями параметра нелинейности — 133,5 [110,1; 165,8]; реактивные — промежуточными значениями параметра нелинейности с фолликулярной гиперплазией 34,8 [22,7; 50,6] и с синусовым гистиоцитозом — 77,1 [68,2; 92,1]. Нормальные (неактивные) лимфатические узлы характеризуются самыми низкими значениями параметра нелинейности — 5,7 [3,7; 12,0].

Таким образом, показано, что с точки зрения средней жесткости метастатические лимфоузлы существенно отличаются от нормальных и реактивных лимфоузлов с фолликулярной гиперплазией. При этом существует вероятность совпадения значений жесткости метастатических лимфоузлов с реактивными лимфоузлами с синусовым гистиоцитозом. Параметр нелинейности показал гораздо лучшее разделение между метастатическими и реактивными с синусовым гистиоцитозом лимфатическими узлами, хотя два типа реактивных лимфоузлов не так сильно отличаются с точки зрения параметра нелинейности. Взаимодополняющее использование как линейных, так и нелинейных упругих параметров позволяет точно дифференцировать все четыре основных состояния лимфатических узлов.

Обсуждение

В представленном исследовании мы демонстрируем способность К-ОКЭ, со стандартизированным давлением на исследуемые ткани, быстро и надежно дифференцировать четыре основных типа лимфатических узлов: нормальные (неактивные), реактивные с фолликулярной гиперплазией или с синусовым гистиоцитозом, а также метастатические лимфоузлы. В рассмотренной работе использованы лимфатические узлы, выделенные при биопсии СЛУ и лимфаденэктомии, чтобы сопоставить с данными гистологического анализа. Важно отметить, что использование значений жесткости (модуля Юнга) оказалось недостаточным для их надежной дифференциации. Комбинация с параметром упругой нелинейности позволила четко разграничить все четыре типа лимфатических узлов. Кроме того, методом К-ОКЭ на послеоперационных образцах были выявлены метастазы в региональных лимфатических узлах в ранее установленной клинической стадии без метастазов, что позволило уточнить стадию РМЖ. Было установлено, что К-ОКЭ по сравнению со структурной ОКТ, обладает более высоким потенциалом для интраоперационной оценки статуса сигнальных и аксиллярных лимфоузлов у больных РМЖ. В будущих исследованиях это может предоставить хирургу-онкологу ценную и точную информацию в режиме реального времени о наличии/отсутствии метастазов, что важно для снижения связанных с этим рисков и осложнений (таких как лимфедема) в результате чрезмерного хирургического удаления лимфоидных структур.

Преимущество К-ОКЭ заключается в сохранении целостности лимфатического узла по сравнению с гистологическим исследованием. Кроме того, К-ОКЭ обладает потенциалом для

выявления уникальных микроструктурных особенностей, наблюдаемых в капсуле и коре лимфоузла. Эти признаки соответствуют известным морфологическим изменениям в реактивных и метастатических СЛУ и доступны в пределах глубины визуализации при ОКТ. Фактическое интраоперационное К-ОКЭ-исследование может быть проведено при использовании игольчатых или эндоскопических ОКТ-зондов, которые применяются прижизненно в реальном времени для контрольного анализа лимфоузлов без необходимости биопсии [47].

В качестве альтернативных методов интраоперационного анализа СЛУ в более ранних исследованиях изучались возможности классической ОКТ с анализом интенсивности обратного рассеяния и оценки оптического коэффициента затухания [25]. Различия в уровне рассеяния позволяют достаточно четко дифференцировать фиброзную капсулу от коры в нормальных лимфоузлах, а также выявляют увеличение интенсивности сигнала рассеяния в коре реактивных и метастатических лимфатических узлов. Эти исследования продемонстрировали достаточно высокую чувствительность (92 %) и специфичность (83 %) при визуализации структурных ОКТ-изображений для дифференциальной диагностики пораженных и непораженных метастазами лимфоузлов. В предыдущих исследованиях были проведены первые пилотные исследования методом К-ОКЭ для визуализации микроархитектуры лимфатических узлов на основе оценки локальных изменений в деформации злокачественной и доброкачественной лимфоидных тканей [20]. Было установлено, что механический контраст, обеспечиваемый К-ОКЭ, дополняет оптический контраст, обеспечиваемый структурной ОКТ, и помогает дифференцировать злокачественную опухоль от неповрежденной лимфоидной ткани.

В данной работе мы использовали К-ОКЭ для оценки характерных значений жесткости и упругой нелинейности для нормальных (неактивных), реактивных и метастатических лимфатических узлов. Наше исследование показало, что по сравнению со структурными ОКТ изображениями, К-ОКЭ обеспечивает значительно более высокий контраст между различными типами структурных изменений в лимфоузлах, включая идентификацию таких структур, как трабекулы, области гиперплазии, медулярные синусы с гистиоцитозом и наличием клеток злокачественных опухолей. Все эти структуры хорошо соответствуют гистологическим изображениям.

Также важно подчеркнуть, что К-ОКЭ позволяет количественно определять упругие свойства ткани. Однако следует напомнить, что лимфоид-

ные ткани, как и многие другие, являются явно нелинейными, так что характерные диапазоны жесткости и параметров нелинейности существенно зависят от приложенного напряжения/давления. Без должного контроля приложенного напряжения расчетные значения могут непредсказуемо изменяться и приводить к ложноположительным и ложноотрицательным выводам. Примеры таких ложных эластографических результатов, вызванных недостаточно контролируемым напряжением, обсуждались для тканей РМЖ в предыдущих исследованиях [23, 24]. Мы оценили модуль Юнга лимфатических узлов для приложенного напряжения около 4 кПа, а для оценки параметра нелинейности использовано напряжение около 0,5 кПа, что является оптимальным.

Наши результаты показывают хорошее согласие с ранее полученными результатами по измерению жесткости в тканях РМЖ [19, 24]. Измерения жесткости ткани молочной железы для скоплений раковых клеток составили > 420 кПа, для лимфоцитарного инфильтрата — 290–420 кПа, а для жировой ткани — < 100 кПа. Кроме того, разрешение К-ОКЭ (~ 30–50 мкм) потенциально допускает возможность обнаружить небольшие скопления раковых клеток (микрометастазы — от 0,05 до 2 мм) в пределах СЛУ.

К ограничениям метода К-ОКЭ можно отнести возможные артефакты на изображениях при оценке упругих свойств неоднородных участков ткани, но они были менее значительными, чем артефакты на структурных ОКТ изображениях, из-за улучшенного контраста между различными структурами тканей лимфоузлов. Кроме того, эластографическая визуализация является сложной задачей для очень тонких тканевых структур, таких как фиброзная капсула и трабекулы лимфоузла. В некоторых случаях совместное сопоставление ОКТ и гистологических изображений затруднено из-за деформации тканей во время К-ОКЭ исследования, а также изменения объема ткани, после фиксации в формалине и стандартной гистологической обработки. Для преодоления ограничения по глубине визуализации в ткани могут быть использованы миниатюрные ОКТ-зонды, встроенные в иглы.

Представленные в данной работе результаты представляют собой базовый уровень использования метода К-ОКЭ для исследования лимфатических узлов и являются первой попыткой к его применению в клинических условиях. Безусловно, необходимы дополнительные *ex vivo* и *in vivo* исследования для дальнейшего внедрения К-ОКЭ в клиническую практику. На рис. 7 показано высокое статистически

значимое отличие ($p < 0,001$) всех четырех типов исследуемых лимфоузлов на основе проведенного ограниченного объема данных, однако требуются дальнейшие крупномасштабные исследования с большим числом пациентов для получения надежных оценок диагностической точности (чувствительности и специфичности). Кроме того, следующим этапом применения метода К-ОКЭ может стать реализация автоматической сегментации изображений К-ОКЭ на основе установленных диапазонов значений жесткости и параметра нелинейности для различных структурных (морфологических) компонентов пораженных и непораженных метастазами СЛУ аналогично автоматической сегментации опухолевой и неопухолевой ткани РМЖ [19]. В будущих исследованиях мы также планируем оценить метастатические лимфатические узлы при различных гистологических вариантах РМЖ. Особенно это важно при дольковом раке, учитывая его гистологические особенности, при котором лимфатический путь метастазирования часто не является основным.

Подводя итог, можно сказать, что К-ОКЭ обладает большим потенциалом для дальнейшего интраоперационного использования в дополнение к послеоперационному гистологическому анализу с оценкой СЛУ в режиме реального времени. Это позволит сохранить как непораженные метастазами лимфатические узлы, так и их лимфатические сосуды и, таким образом, снизить объем проведения лимфаденэктомии и связанные с этим риски и осложнения. Безусловно результаты нашего исследования являются весьма предварительными. Данная методика требует большого исследования на проспективном материале.

Выводы

В данном исследовании мы сообщили о первом применении К-ОКЭ для оценки как линейных, так и нелинейных упругих свойств сигнальных и аксиллярных лимфатических узлов с целью определения их статуса, что является важным фактором для выявления метастазов и уточнения стадии РМЖ. Показано, что визуализация методом К-ОКЭ позволяет лучше дифференцировать особенности морфологических структур лимфоузлов по сравнению с классической структурной ОКТ. Описанный метод К-ОКЭ, обладая пространственным разрешением порядка 30–50 мкм, способен количественно оценить жесткость и параметр упругой нелинейности ткани и выявлять как макро-, так и микрометастазы РМЖ. Учет двух упругих параметров К-ОКЭ (линейных и нелинейных) позволяет с высокой статистиче-

ской значимостью дифференцировать пораженные и непораженные метастазами лимфоузлы. Полученные результаты указывают на то, что К-ОКЭ обладает высоким потенциалом в качестве нового эффективного прижизненного метода интраоперационного определения статуса лимфатических узлов *in situ* и оценки степени распространения РМЖ в регионарных лимфатических коллекторах для сохранения непораженных лимфатических узлов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 18-75-10068.

Funding

The study was conducted with the support of the Russian Science Foundation, grant 18-75-10068.

Участие авторов:

Гладкова Н.Д., Воронцов А.Ю., Гамаюнов С.В. — создание концепции и дизайна исследования;
Воронцов Д.А., Губарькова Е.В., Советский А.А. — получение данных для анализа, анализ полученных данных;
Бедерина Е.Л. — анализ гистологического материала;
Воронцов Д.А., Гладкова Н.Д., Зайцев В.Ю., Губарькова Е.В. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
Криворотко П.В., Табагуа Т.Т., Сироткина М.А. — редактирование текста рукописи.

Authors' contributions

Gladkova N.D., Vorontsov A.Yu., Gamayunov S.V. — conception and design of the study;
Vorontsov D.A., Gubarkova E.V., Sovetsky A.A. — data acquisition and analysis;
Bederina E.L. — analysis of histological material;
Vorontsov D.A., Gladkova N.D., Zaytsev V.Yu., Gubarkova E.V. — manuscript text writing, review of publications on the article's topic;
Krivorotko P.V., Tabagua T.T., Sirotkina M.A. — manuscript text editing.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2017;35(5):561-564. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.0947>.
2. Криворотко П.В., Табагуа Т.Т., Комяхов А.В., и др. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раннем раке молочной железы: опыт НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. *Вопросы онкологии*. 2017;63(2):267-273 [Krivorotko PV, Tabagua TT, Komyakhov AV, et al. Sentinel lymph node biopsy in early breast cancer: the experience of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. *Voprosy Onkologii*. 2017;63(2):267-273 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-4s1-4-8>.
3. Berrocal J, Saperstein L, Grube B, et al. Intraoperative injection of Technetium-99m sulfur colloid for sentinel lymph

- node biopsy in breast cancer patients: a single institution experience. *Surg Res Pract*. 2017;2017:5924802. <https://doi.org/10.1155/2017/5924802>.
4. Mazouni C, Koual M, De Leeuw F, et al. Prospective evaluation of the limitations of near-infrared imaging in detecting axillary sentinel lymph nodes in primary breast cancer. *Breast J*. 2018;24(6):1006-1009. <https://doi.org/10.1111/tbj.13123>.
 5. Криворотко П.В., Канаев С.В., Семиглазов В.Ф., и др. Методологические проблемы биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2015;61(3):418-423 [Krivorotko PV, Kanaev SV, Semiglazov VF, et al. Methodological problems of sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. *Voprosy Onkologii*. 2015;61(3):418-423 (In Russ.)].
 6. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: A metaanalysis. *Cancer*. 2006;106(1):4-16. <https://doi.org/10.1002/cncr.21568>.
 7. Meric-Bernstam F, Rasmussen JC, Krishnamurthy S, et al. Toward nodal staging of axillary lymph node basins through intradermal administration of fluorescent imaging agents. *Biomed Opt Express*. 2013;5(1):183-96. <https://doi.org/10.1364/BOE.5.000183>.
 8. Krivorotko P, Zhiltsov E, Tabagua T, et al. Immediate results of determining the sentinel lymph nodes in breast cancer patients using a combination of radioisotope and fluorescent methods. *Eur J Cancer*. 2018;92:s69-s70. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(18\)30433-7](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(18)30433-7).
 9. Zhu Y, Fearn T, Chicken DW, et al. Elastic scattering spectroscopy for early detection of breast cancer: partially supervised Bayesian image classification of scanned sentinel lymph nodes. *J Biomed Opt*. 2018;23(8):1-9. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.23.8.085004>.
 10. McLaughlin RA, Scolaro L, Robbins P, et al. Imaging of human lymph nodes using optical coherence tomography: potential for staging cancer. *Cancer Res*. 2010;70(7):2579-84. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-4062>.
 11. Leitgeb R, Placzek F, Rank E, et al. Enhanced medical diagnosis for dOCTors: a perspective of optical coherence tomography. *J Biomed Opt*. 2021;26(10):100601. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.26.10.100601>.
 12. Foo KY, Newman K, Fang Q, et al. Multi-class classification of breast tissue using optical coherence tomography and attenuation imaging combined via deep learning. *Biomed Opt Express*. 2022;13(6):3380-3400. <https://doi.org/10.1364/BOE.455110>.
 13. Schmitt J. OCT elastography: imaging microscopic deformation and strain of tissue. *Opt Express*. 1998;3(6):199-211. <https://doi.org/10.1364/oe.3.000199>.
 14. Sigrist RMS, Liao J, Kaffas AE, et al. Ultrasound elastography: review of techniques and clinical applications. *Theranostics*. 2017;7(5):1303-1329. <https://doi.org/10.7150/thno.18650>.
 15. Бусько Е.А., Мищенко А.В., Семиглазов В.В., Табагуа Т.Т. Эффективность УЗИ и соноэластографии в диагностике непальпируемых и пальпируемых образований молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2013;3:375-381 [Busko EA, Mishchenko AV, Semiglazov VV, Tabagua TT. Efficacy of ultrasound and sonoelastography in diagnosis of non-palpable and palpable breast lesions. *Voprosy Onkologii*. 2013;59(3):375-381 (In Russ.)].
 16. Ковалева Е.В., Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т., и др. Мультипараметрическая ультразвуковая диагностика измененных лимфатических узлов при первичномножественных злокачественных опухолях, включающих рак молочной железы и лимфому. *Злокачественные опухоли* 2018;8(4):37-44 [Kovaleva EV, Danzanova TYu, Sinyukova GT, et al. Multiparametric ultrasound diagnosis of metastatic and lymphoproliferative changes in lymph nodes in primary-multiple malignant tumors, including breast cancer and lymphoma. *Malignant Tumours*. 2018;8(4):37-44 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-4-37-44>.
 17. Борсуков А.В., Морозова Т.Г., Ковалев А.В., и др. Тенденции развития компрессионной соноэластографии поверхностных органов и эндосонографии в рамках стандартизации методики. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2015;2 [Borsukov AV, Morozova TG, Kovalev AV, et al. Trends in the development of compression sonoelastography superficial organs and endosonography in the field of the standardization methods. *Journal of New Medical Technologies. eJournal*. 2015;2 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.12737/10745>.
 18. Gong P, Chin SL, Allen WM, et al. Quantitative micro-elastography enables in vivo detection of residual cancer in the surgical cavity during breast-conserving surgery. *Cancer Res*. 2022;82(21):4093-4104. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-22-0578>.
 19. Gubarkova EV, Sovetsky AA, Zaitsev VY, et al. OCT-elastography-based optical biopsy for breast cancer delineation and express assessment of morphological/molecular subtypes. *Biomed Opt Express*. 2019;10(5):2244-2263. <https://doi.org/10.1364/BOE.10.002244>.
 20. McLaughlin RA, Latham B, Sampson DD, et al. Investigation of optical coherence micro-elastography as a method to visualize micro-architecture in human axillary lymph nodes. *BMC Cancer*. 2016;16(1):874. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2911-z>.
 21. Zaitsev VY, Matveyev AL, Matveev LA, et al. Strain and elasticity imaging in compression optical coherence elastography: The two-decade perspective and recent advances. *J Biophotonics*. 2021;14(2):e202000257. <https://doi.org/10.1002/jbio.202000257>.
 22. Matveyev AL, Matveev LA, Sovetsky AA, et al. Vector method for strain estimation in phase-sensitive optical coherence elastography. *Laser Phys. Lett*. 2018;15:065603. <https://doi.org/10.1088/1612-202X/aab5e9>.
 23. Sovetsky AA, Matveyev AL, Matveev LA, et al. Full-optical method of local stress standardization to exclude nonlinearity-related ambiguity of elasticity estimation in compressional optical coherence elastography. *Laser Phys. Lett*. 2020;17:065601. <https://doi.org/10.1088/1612-202X/ab8794>.
 24. Gubarkova EV, Sovetsky AA, Matveev LA, et al. Nonlinear elasticity assessment with optical coherence elastography for high-selectivity differentiation of breast cancer tissues. *Materials (Basel)*. 2022;15(9):3308. <https://doi.org/10.3390/ma15093308>.
 25. Grieve K, Mouslim K, Assayag O, et al. Assessment of sentinel node biopsies with full-field optical coherence tomography. *Technol Cancer Res Treat*. 2016;15(2):266-74. <https://doi.org/10.1177/1533034615575817>.

Поступила в редакцию 04.05.2023

Прошла рецензирование 31.05.2023

Принята в печать 15.06.2023

Сведения об авторах

Воронцов Дмитрий Алексеевич / Vorontsov Dmitry Alekseevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6692-2081>.

Криворотко Петр Владимирович / Krivorotko Petr Vladimirovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>.

Гладкова Наталья Дорофеевна / Gladkova Natalia Dorofeevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8386-7157>.

Табагуа Тенгиз Тенгизович / Tabagua Tengiz Tengizovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1471-9473>.

Советский Александр Александрович / Sovetsky Aleksandr Alexandrovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5325-8334>.

Бедерина Евгения Львовна / Bederina Evgenia Lvovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5368-8396>.

Сироткина Марина Александровна / Sirotkina Marina Aleksandrovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4665-8292>.

Воронцов Алексей Юрьевич / Vorontsov Alexey Yurievich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3657-5274>.

Гамаюнов Сергей Викторович / Gamayunov Sergey Viktorovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0223-0753>.

Зайцев Владимир Юрьевич / Zaitsev Vladimir Yuryevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2122-2943>.

Губарькова Екатерина Владимировна / Gubarkova Ekaterina Vladimirovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5416-3241>, эл. почта: kgybarkova@mail.ru.



*К.В. Козубова¹, Е.А. Бусько^{1,2}, С.С. Багненко^{1,3}, Р.А. Кадырлеев¹, Е.В. Костромина^{1,3},
А.Б. Гончарова², И.А. Буровик^{1,2}, Д.В. Оконежникова¹, Э.С. Любимская¹, Р.А. Постаногов³*

Сравнительный анализ эффективности ультразвукового исследования с контрастным усилением и компьютерной томографии в дифференциальной диагностике очагового поражения печени у пациентов с отягощённым онкологическим анамнезом

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

²СПбГУ, Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург

*K.V. Kozubova¹, E.A. Busko^{1,2}, S.S. Bagnenko^{1,3}, R.A. Kadyrleev¹, E.V. Kostromina^{1,3},
A.B. Goncharova², I.A. Burovick^{1,2}, D.V. Okonechnikova¹, E.S. Lyubimskaya¹, R.A. Postanogov³*

Comparative Analysis of Contrast-Enhanced Ultrasound and Computed Tomography in the Differential Diagnosis of Focal Liver Lesions in Patients with a History of Advanced Cancer

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

²Saint Petersburg State University, St. Petersburg, the Russian Federation

³Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Цель. Проанализировать диагностическую эффективность мультипараметрического ультразвукового исследования с контрастным усилением в дифференциальной диагностике очаговых образований печени у онкопациентов и сравнить полученные данные с компьютерной томографией и гистологическим заключением.

Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ результатов исследований 123 пациентов с очаговыми изменениями печени, из них — 96 женщин (средний возраст $56,1 \pm 13,6$) и 27 мужчин (средний возраст $55,0 \pm 14,0$). Всем пациентам проводилось мультипараметрическое ультразвуковое исследование и компьютерная томография с контрастированием. При подозрении на злокачественный процесс выполнялась трепан-биопсия печени под ультразвуковым наведением. В случае выявления признаков, характерных для доброкачественных образований, пациент находился на динамическом контроле каждые 3 месяца в первый год наблюдения, отсутствие динамики через 6–12 месяцев свидетельствовало в пользу доброкачественного процесса. При увеличении размеров образования также выполнялась морфологическая верификация.

Результаты. Результаты для серошкального режима составили: чувствительность (Ч) — 58,1 %, специфичность (С) — 68,4 %, точность (Т) — 60,2 %, прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) — 87,8 %, прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) — 29,5 %. Эффективность контрастно-усиленного ультразвукового исследования (КУУЗИ) значительно превышала исследование в традиционном серошкальном режиме и составила: Ч — 90,5 %, С — 84,2 %, Т — 89,2 %, ПЦПР — 95,7 %, ПЦОР — 69,6 %. Для компьютерной томографии с контрастным усилением (КТ с КУ) результаты были сопоставимы с КУУЗИ и составили: Ч — 83,6 %, С — 78,9 %, Т — 82,6 %, ПЦПР — 93,8 %, ПЦОР — 55,6 %.

Aim. To analyze the diagnostic efficiency of multiparametric contrast-enhanced ultrasound in the differential diagnosis of focal liver lesions in cancer patients and compare the obtained data with CT and histological findings.

Materials and methods. A retrospective analysis of 123 patients with focal liver lesions was conducted, including 96 females (mean age 56.1 ± 13.6) and 27 males (mean age 55.0 ± 14.0). All patients underwent multiparametric ultrasound examination and contrast-enhanced CT. In cases of suspected malignancy, ultrasound-guided liver biopsy was performed. For patients showing characteristics of benign formations, dynamic monitoring was conducted every 3 months during the first year of observation. The absence of dynamics after 6–12 months indicated a benign process. Morphological verification was performed with an increase in lesion size.

Results. Results for the B-mode ultrasound were as follows: sensitivity (Se) — 58.1 %, specificity (Sp) — 68.4 %, accuracy (Acc) — 60.2 %, positive predictive value (PPV) — 87.8 %, negative predictive value (NPV) — 29.5 %. Contrast enhanced ultrasound examination (CEUS) demonstrated significantly higher efficiency compared to traditional grayscale imaging: Se — 90.5 %, Sp — 84.2 %, Acc — 89.2 %, PPV — 95.7 %, NPV — 69.6 %. For contrast-enhanced computed tomography (CECT), the results were comparable with CEUS and amounted to: Se — 83.6 %, Sp — 78.9 %, Acc — 82.6 %, PPV — 93.8 %, NPV — 55.6 %. The values obtained confirm the high informativeness of CEUS in assessing focal liver lesions, making it a method of choice in certain cases (due to

Полученные нами значения подтверждают высокую информативность КУУЗИ в оценке очагового поражения печени, в связи с чем в ряде случаев (отсутствие технической возможности проведения или наличие противопоказаний к КТ с КУ, а также полученные неоднозначные результаты по другим методикам) может выступить в качестве метода выбора.

Заключение. Мультимодальная диагностика превосходит единый метод визуализации по чувствительности скрининга и точности диагностики. КТ с КУ и КУУЗИ дополняют друг друга при дифференциальной диагностике очагов в печени неясного генеза. Использование КТ с КУ в сочетании с КУУЗИ показывает клиническую ценность для пациентов, что особенно важно у лиц с отягощённым онкологическим анамнезом.

Ключевые слова: печень; ультразвуковое исследование; контрастная томография; очаговое поражение печени; контрастно-усиленное ультразвуковое исследование; метастаз; онкология

Для цитирования: Козубова К.В., Бусько Е.А., Багненко С.С., Кадырлеев Р.А., Костромина Е.В., Гончарова А.Б., Буровик И.А., Оконежникова Д.В., Любимская Э.С., Постаногов Р.А. Сравнительный анализ эффективности ультразвукового исследования с контрастным усилением и компьютерной томографии в дифференциальной диагностике очагового поражения печени у пациентов с отягощённым онкологическим анамнезом. Вопросы онкологии. 2023;69(5):897–907. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-897-907

✉ Контакты: Козубова Ксения Вячеславовна, dr.kozubova@yandex.ru

Введение

С каждым годом онкозаболеваемость неуклонно растёт и, по данным популяционного ракового регистра за 2021 г., только в России зарегистрировано более 580 тыс. случаев впервые выявленных злокачественных новообразований, что на 4,4 % больше по сравнению с 2020 г. [1]. По данным В.М. Мерабишвили, с 2010 по 2018 гг. заболеваемость злокачественными новообразованиями в среднем по России возросла в грубых показателях на 16,81 %, в стандартизованных показателях (мировой стандарт) — на 6,80 % [2].

Оценка распространённости опухолевого процесса является наиболее важным фактором, влияющим на прогноз онкологического заболевания и дальнейшую тактику ведения пациента.

Благодаря своему уникальному анатомическому строению, печень является высокотропным органом для метастатического поражения в большинстве случаев десиминированного опухолевого поражения, в частности рака органов желудочно-кишечного тракта, карциномы молочной железы, предстательной железы, а также меланомы и нейроэндокринных опухолей [3]. Кроме того, метастатические очаги в печени встречаются гораздо чаще, чем первичные опухоли и иногда протекают бессимптомно. Даже обширное метастазирование может не изменять функцию печени. В настоящее время истинная распространённость вторичного поражения печени неизвестна, но от 30 % до 70 %

technical limitations or contraindications for CT with CE, as well as ambiguous results from other methods).

Conclusion. Multimodal diagnostics surpass single imaging method in terms of sensitivity and diagnostic accuracy. CECT and CEUS complement each other in the differential diagnosis of unclear origin liver lesions. The combined use of CECT and CEUS demonstrates clinical value, particularly significant for patients with a complex oncological history.

Keywords: liver; ultrasound; computed tomography; focal liver lesion; contrast-enhanced ultrasound; metastasis; oncology

For citation: Kozubova KV, Busko EA, Bagненко SS, Kadyrleev RA, Kostromina EV, Goncharova AB, Burovick IA, Okonechnikova DV, Lyubimskaya ES, Postanogov RA. Comparative analysis of contrast-enhanced ultrasound and computed tomography in the differential diagnosis of focal liver lesions in patients with a history of advanced cancer. Voprosy Onkologii. 2023;69(5):897–907. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-897-907

пациентов, умирающих от рака, имеют метастазы печени [4].

Если рассматривать нозологии, наиболее часто сопровождающиеся метастатическим поражением печени, то, по данным литературы, при колоректальном раке более 20 % больных имеют вторичные очаги в печени на момент обращения, а у 60 % пациентов они появляются в течение 3–5 лет [5, 6]. В 20 % наблюдений при раке молочной железы определяются отдалённые метастазы, 50 % находятся в гепатобилиарной зоне. При раке желудка на момент установления диагноза в 35–41 % случаев имеются отдалённые метастазы, из них — в 14–17 % в печени [7]. При злокачественных новообразованиях поджелудочной железы вторичные очаги в исследуемом органе выявляются в более 70 % случаев [8]. Большинство метастазов проявляются в виде множественных очагов с большим вариативным рядом по форме и структуре в зависимости от различий кровоснабжения, клеточной дифференцировки, а также наличия участков фиброза, кровоизлияний и некроза [3, 4].

Учитывая неблагоприятные прогнозы выживаемости у пациентов, имеющих отдалённые метастазы, правильный диагностический алгоритм в каждом конкретном случае имеет первостепенное значение, позволяя избежать неблагоприятных последствий отсроченного лечения [5, 9, 10].

Наиболее важными факторами при выборе метода визуализации является способность обеспечить быструю и точную диагностику [9, 11].

Ультразвуковое исследование в серошкальном режиме (УЗИ) в настоящее время широко распространено и активно применяется специалистами в рутинной практике для скрининга, однако возможности классической сонографии в области визуализации метастазов часто ограничена. По данным литературы, чувствительность В-режима варьирует в пределах 53–77 % [10, 12].

Постоянное совершенствование методов визуализации привели к открытию контрастных препаратов, применяемых в ультразвуковой диагностике. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ) впервые было апробировано в 2001 г. и в настоящее время активно внедряется в клиническую практику [5, 13]. Одним из наиболее часто используемых препаратов является микропузырьковое контрастное вещество (МКВ) второго поколения на основе гексафторида серы SonoVue (Bracco, Swiss). Этот препарат представляет собой суспензию микропузырьков диаметром 2,5 мкм, окруженных мембраной фосфолипидов и наполненных инертным газом. В отличие от препаратов для компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), контрастное вещество для ультразвукового исследования не проникает в межклеточное пространство, а остается в сосудистом русле и, таким образом, позволяет оценить перфузию органов с высоким разрешением в режиме реального времени [5, 12–15].

МКВ безопасны с точки зрения переносимости и крайне редко вызывают какие-либо побочные эффекты [13, 14]. В ходе клинических исследований данные препараты не оказывали нефро-, гепато- или кардиотоксических эффектов. Частота анафилактических реакций составляла 1/10 000 и была таким образом ниже, чем при применении контрастных веществ для КТ [12–15]. Несмотря на свои преимущества, использование КУУЗИ для визуализации очаговых образований печени имеет ряд ограничений. Трудность в диагностике могут вызывать очень маленькие очаги поражения, меньше 3–5 мм. Кроме того, образования в печени, расположенные в поддиафрагмальной части VIII сегмента, могут быть недоступны для сканирования. Глубина обзора при КУУЗИ ограничена, поэтому поражения у пациентов с метаболическим ожирением труднее визуализировать [15, 16, 17].

На данном этапе развития технологий в лучевой диагностике случайно выявленные образования в печени неопределенной нозологической принадлежности у онкопациентов создают трудности в определении тактики наблюдения или лечения как для клиницистов, так и для рентгенологов: требует ли каждое очаговое поражение

печени немедленного дальнейшего исследования с помощью дополнительных методов визуализации или биопсии для исключения злокачественности процесса? Стратегии диагностических алгоритмов пациентов являются предметом дискуссий с точки зрения принятия решения о том, какие из очагов можно просто контролировать с течением времени, а какие требуют инвазивных диагностических манипуляций [16, 18].

Цель исследования — проанализировать информативность мультипараметрического ультразвукового исследования с контрастным усилением в дифференциальной диагностике очаговых образований печени у пациентов с онкологическими заболеваниями путем сопоставления с данными компьютерной томографии и гистологическим заключением.

Материалы и методы

Исследование выполнялось на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2015 по 2019 гг. Проведён ретроспективный анализ результатов исследований 123 пациентов с различными очаговыми изменениями печени и наличием онкологического заболевания в анамнезе, из них — 96 женщин (средний возраст — $56,1 \pm 13,6$) и 27 мужчин (средний возраст — $55,0 \pm 14,0$). В табл. 1 представлено распределение пациентов по локализации онкологического заболевания.

Таблица 1. Распределение пациентов, включённых в исследование, по наличию онкологических заболеваний разных локализаций

Локализация	Количество больных абс./(%)
Кишечник (толстая кишка)	41 (33,3 %)
Органы малого таза (ж)	9 (7,3 %)
Молочная железа	34 (27,6 %)
Меланома	8 (6,5 %)
Мягкие ткани шеи	3 (2,4 %)
Желудок	9 (7,3 %)
Опухоли костей	3 (2,4 %)
Поджелудочная железа	4 (3,3 %)
Лёгкие	3 (2,4 %)
Мягкие ткани	4 (3,3 %)
Лимфопролиферативные заболевания	3 (2,4 %)
Яички	2 (1,6 %)

Всем пациентам из данной выборки было выполнено мультипараметрическое ультразвуковое исследование, а также компьютерная томография с контрастированием. Перед процедурами в обязательном порядке подписывался бланк информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство.

Ультразвуковое исследование выполнялось на сканерах Hitachi HI-VISION Ascendus, Hitachi HI-VISION Avius с использованием конвексного датчика с частотой сканирования

от 2 до 8 МГц с применением микропузырькового контрастного вещества (МКВ) второго поколения на основе гексафторида серы (SonoVue, Bracco Swiss). Для достижения оптимального контрастирования паренхимы печени дозировка МКВ составляла 2,4 мл. Контрастный препарат вводился в кубитальную вену через двухстороннюю венозную систему с последующим дополнением к инфузии 5 мл физиологического раствора натрия хлорида (NaCl 0,9 %).

Для корректной визуализации изменений при ультразвуковом исследовании использовался специальный режим получения изображения с низким механическим индексом.

Каждое исследование было записано и сохранено в формате видеопоследовательностей с высокой частотой кадров в формате jpeg и avi для повторной кадровой оценки накопления МКВ, а также при необходимости проведения экспертной оценки «second look» независимого врача-эксперта.

Оценка контрастирования зоны интереса осуществлялась в соответствии с утверждёнными мировыми рекомендациями, где выделяются следующие фазы контрастирования: артериальная фаза (10–20 сек. — 30–45 сек.), портальная фаза (30–45 сек. — 120 сек.), поздняя венозная фаза (больше 120 сек.) [13, 14].

Компьютерную томографию выполняли на мультисекторных компьютерных томографах с толщиной среза 1,5 мм по стандартной методике. Болюсное контрастирование осуществляли йодсодержащими контрастными препаратами в стандартной дозировке 1,5 мл/кг [9, 11, 18].

Критерием включения в данное исследование было наличие визуализируемых очаговых изменений гепатобилиарной зоны по одному из методов лучевой диагностики. Критерием исключения являлись противопоказания к проведению данных исследований, возраст до 18 лет, тяжёлые сердечно-сосудистые и легочные заболевания в стадии декомпенсации, отсутствие данных одного из исследуемых методов визуализации при первичном исследовании или при динамическом наблюдении за пациентом, а также осмотров врачей-онкологов с упоминанием в анамнезе заболевания динамики изменений в печени в течение последующего 1 года. Также в данную выборку не вошли пациенты с гистологически подтверждённым циррозом печени.

При подозрении на злокачественный процесс ($n = 72$) выполнялась трепан-биопсия печени под ультразвуковым наведением с последующим гистологическим и, при необходимости, иммуногистохимическим исследованием. В случае выявления, по данным визуализации признаков, характерных для доброкачественных образований, пациент находился на динамическом контроле каждые 3 мес. в первый год наблюдения, отсутствие динамики через 6–12 мес. свидетельствовало в пользу доброкачественного процесса. При увеличении размеров образования также выполнялась морфологическая верификация.

Полученные данные были занесены в электронную базу данных, на основании которой получено свидетельство о регистрации электронного ресурса в ФГНУ «Институт научной и педагогической информации» Российской академии образования ОФЭРНИО [19, 20]. База данных обрабатывалась с использованием статистического программного пакета Jamovi [21]. Зависимость входящих в базу характеристик от природы очагового поражения проводилась с помощью статистических методов (для количественных переменных непараметрических тестов Манна – Уитни и критерия Сиджела – Тьюки, для мультиномиальных переменных — теста Пирсона, для биномиальных переменных — теста Фишера). Эффективность методов диагностики оценивалась с помощью ROC-анализа.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол заседания № 17 от 28.10.2021).

Результаты

На основании выполненных лучевых исследований и проведения инвазивных манипуляций окончательный диагноз метастатического поражения печени был установлен в 60 случаях, а доброкачественные изменения выявлены у 63 пациентов. Распределение пациентов по наличию очагов печени различной природы на основании окончательного клинического диагноза представлено в табл. 2.

Таблица 2. Обобщённые данные по количеству пациентов, имеющих различные очаговые изменения в печени

Очаговое образование печени	Количество пациентов
Гемангиома	38
ФНГ	4
Аденома	2
Киста	9
Метастаз	60
Участок фокального стеатоза	9
Паразитарная киста	1

Оценка очагов по данным КТ с многофазным КУ. При анализе заключений КТ у 3 пациентов данных за очаговые изменения в печени получены не были (данные изменения визуализировались при выполнении КУУЗИ), у 69 пациентов очаги интерпретировались как метастатическое поражение и у 51 получены данные за доброкачественные очаги. Подробные данные представлены в табл. 3.

Таблица 3. Распределение пациентов по выявленным изменениям в печени по данным КТ с многофазным КУ

Диагноз по данным КТ	Количество пациентов абс. (%)
Оккультные очаги	3 (2,4 %)
Гемангиома	31 (25,0 %)
Участок жирового гепатоза	6 (4,9 %)
Фокально-нодулярная гиперплазия	3 (2,4 %)
Киста	10 (8,1 %)
Аденома	1 (0,8 %)
Метастаз	67 (54,5 %)

Типичные картины нативного КТ сканирования и характерные паттерны усиления наиболее часто встречающихся групп очагов, выявленные в ходе нашего исследования, представлены на рис. 1–4.

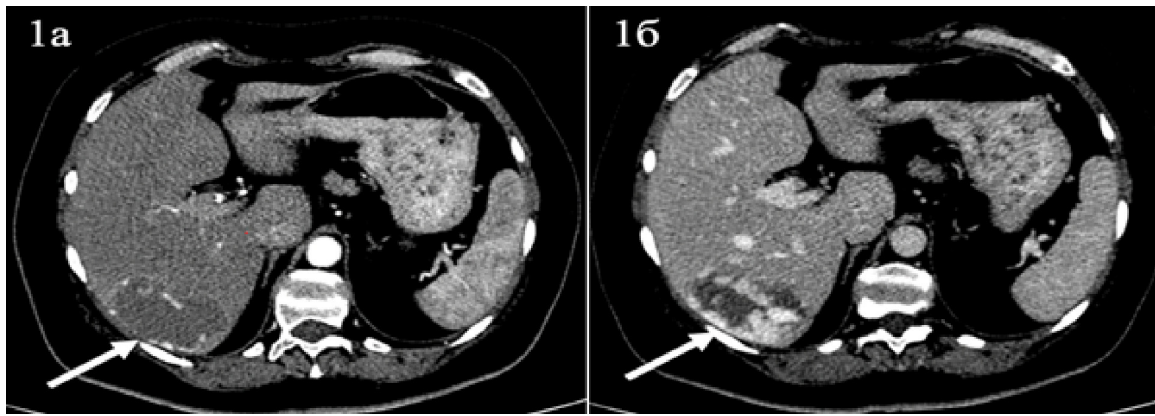


Рис. 1. Компьютерные томограммы (КТ). Гемангиома в правой доле печени (стрелка): а — артериальная фаза контрастирования, образование характеризуется лакунарным накоплением контрастного вещества от периферии к центру; б — портальная фаза, дальнейшее заполнение лакун контрастным веществом

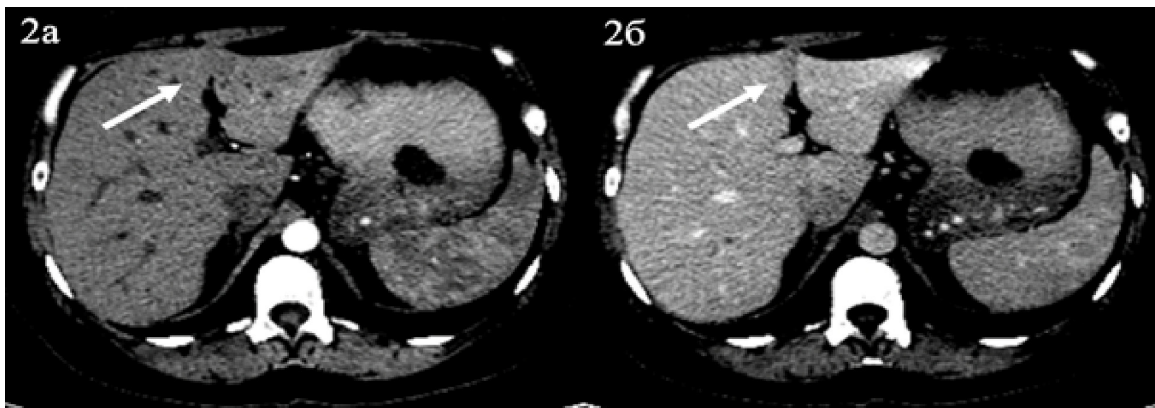


Рис. 2. КТ. Участок фокального стеатоза в S4b, рядом с серповидной связкой, указан стрелкой: а — артериальная фаза контрастирования, участок слабо гипointенсивен по сравнению с неизменной паренхимой печени; б — портальная фаза, умеренная гипointенсивность участка, по сравнению с остальной паренхимой печени, сохраняется

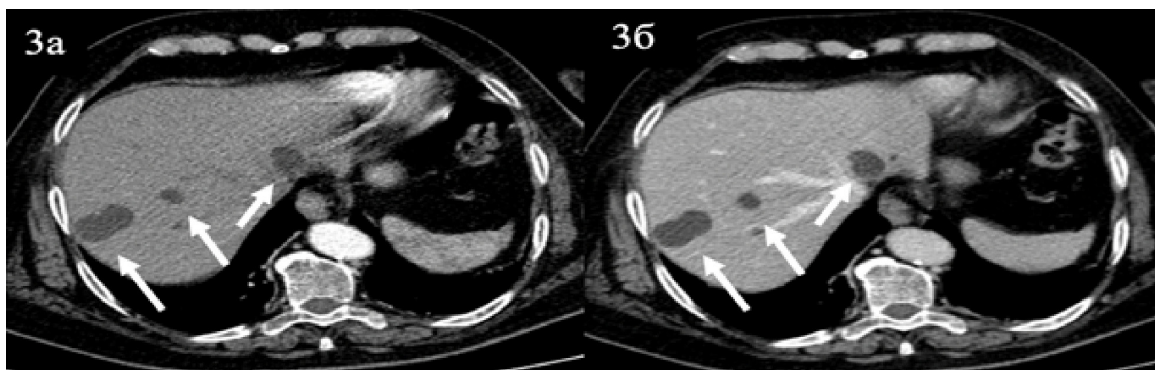


Рис. 3. КТ. Кисты печени (стрелки): а — артериальная фаза контрастирования, б — портальная фаза. Накопление контраста очаговыми образованиями не отмечается

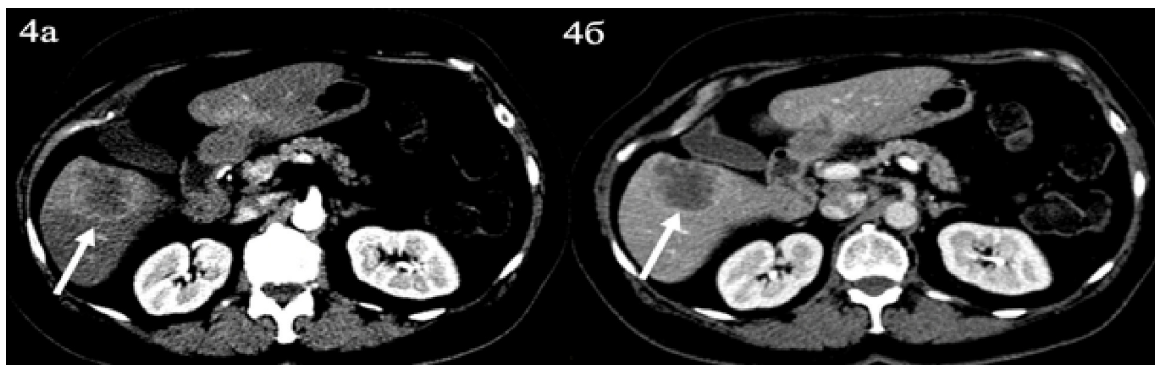


Рис. 4. КТ. Метастаз в правой доле печени (стрелки): а — артериальная фаза контрастирования, очаг неравномерно накапливает контрастный препарат по периферии в виде ободка; б — портальная фаза, образование неоднородно накапливает контрастное вещество преимущественно по периферии

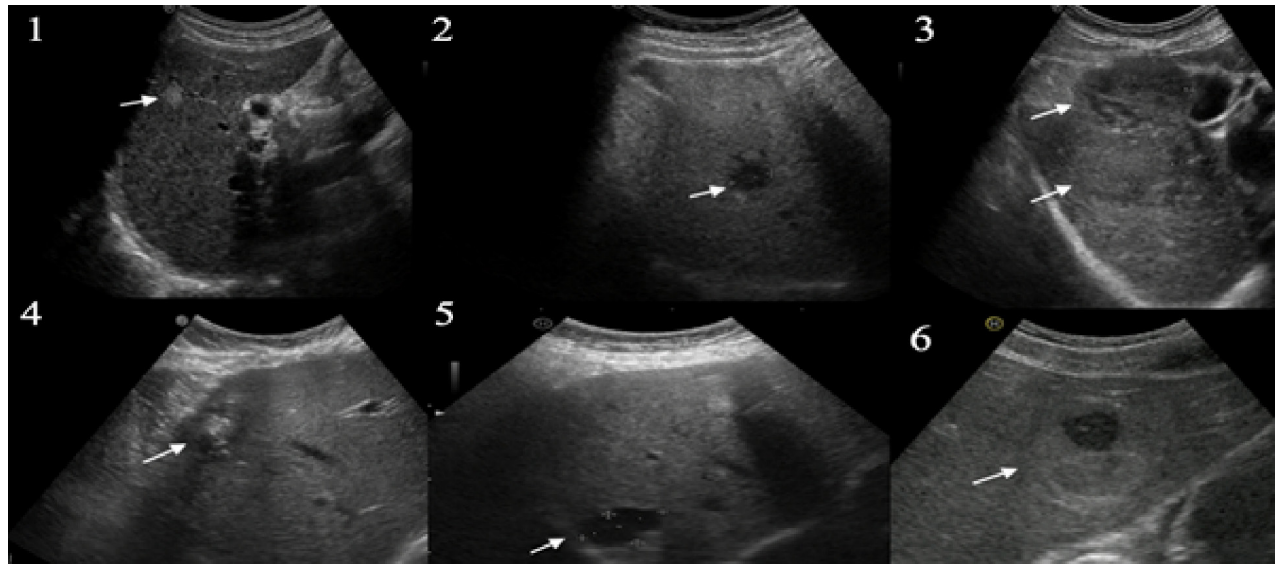


Рис. 5. УЗИ. Очаги в печени (стрелки) различной эхогенности: 1 — гиперэхогенный, 2 — гипозэхогенный, 3 — изоэхогенный, 4 — эхогенность по типу «мишени», 5 — анэхогенный, 6 — эхогенность по типу «бычьего глаза»

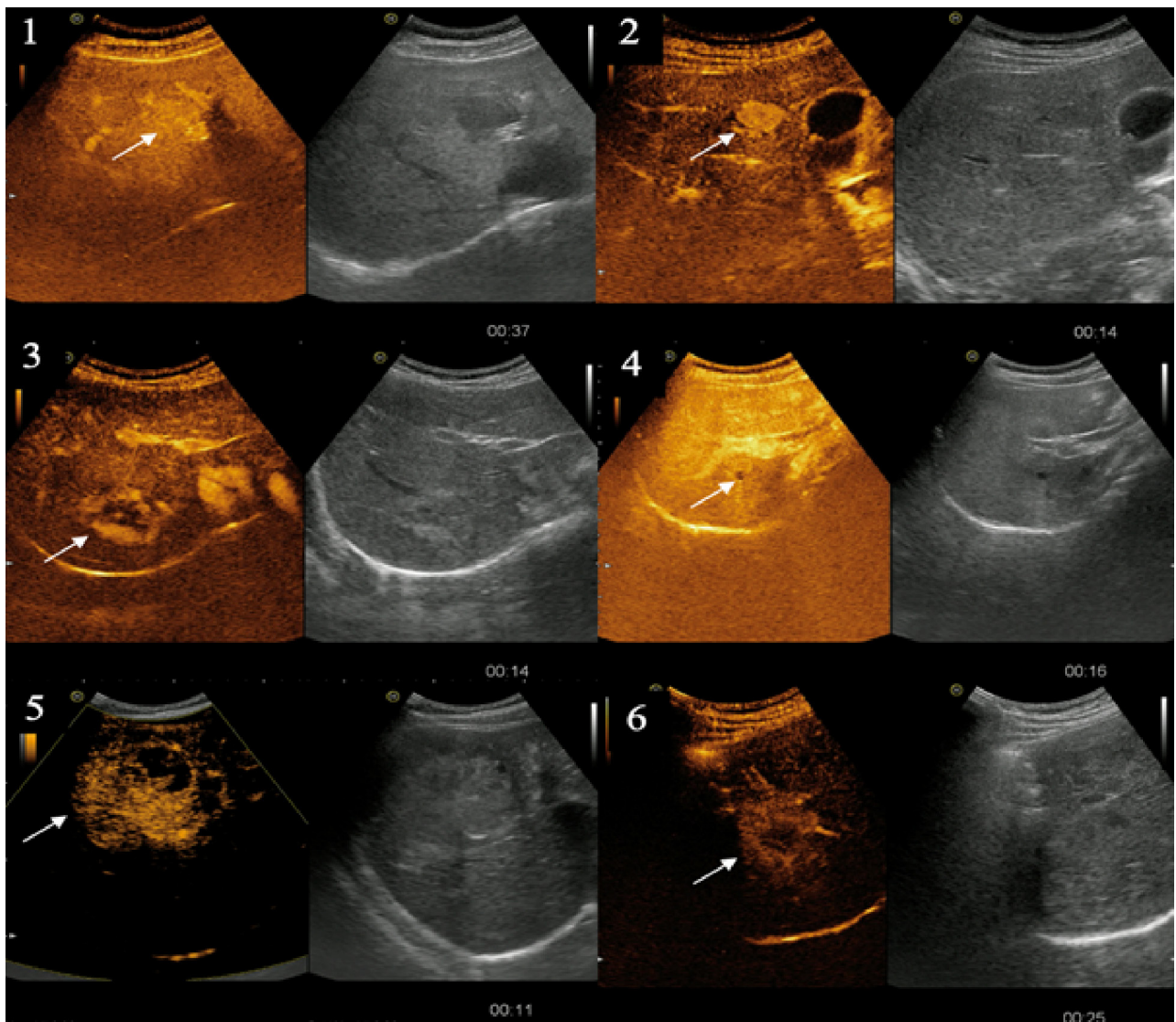


Рис. 6. УЗИ. Паттерны контрастирования очагов (стрелки) в артериальную фазу: 1 — изоконтрастирование, 2 — однородное гиперконтрастирование, 3 — глобулярное периферическое, 4 — аконтрастирование, 5 — неоднородное гиперконтрастирование, 6 — гиперконтрастный ареол по периферии

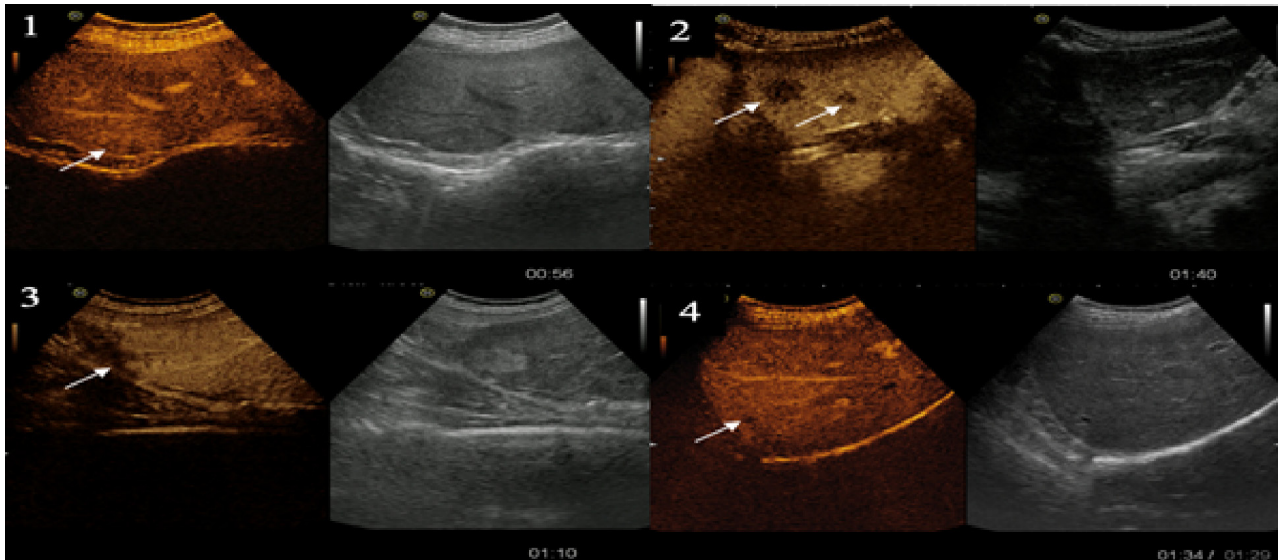


Рис. 7. УЗИ. Очаги в печени (стрелки). Наиболее часто встречающиеся варианты контрастирования очагов в портальную фазу: 1 — изоконтрастирование, 2 — гипоконтрастирование, 3 — глобулярное периферическое, 4 — аконтрастирование

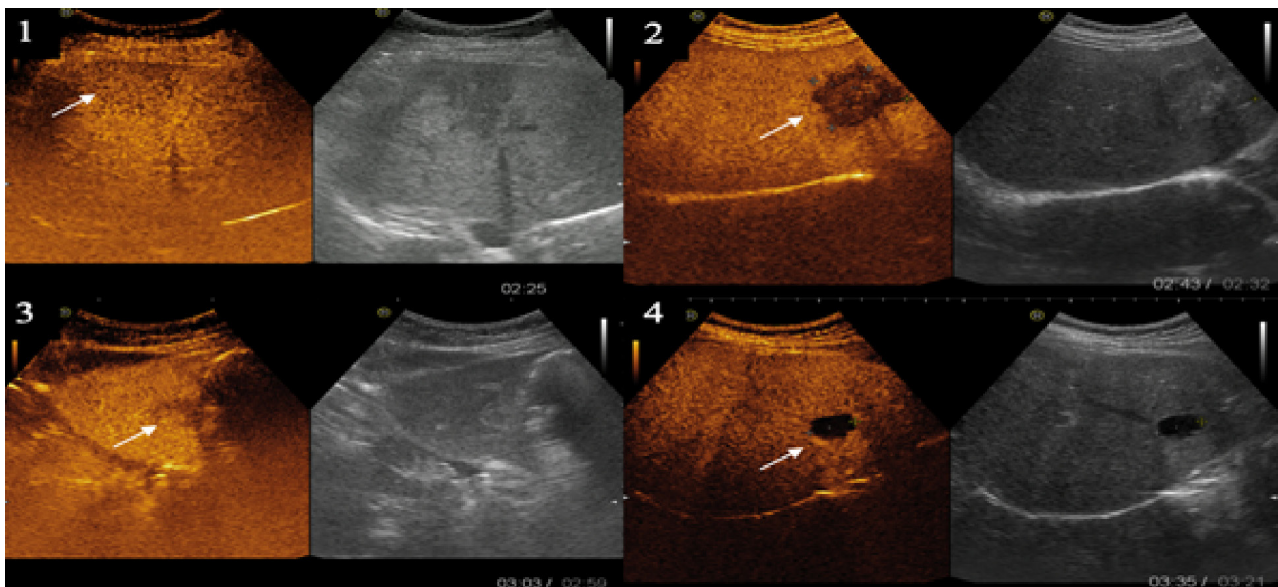


Рис. 8. УЗИ. Очаги в печени (стрелки). Наиболее часто встречающиеся паттерны контрастирования очагов в позднюю венозную фазу: 1 — изоконтрастирование, 2 — гипоконтрастирование, 3 — глобулярное периферическое, 4 — аконтрастирование

Оценка изменений при серошкальном УЗИ. В первую очередь, при сканировании в стандартных плоскостях оценивалось наличие визуализируемых изменений: у 105 исследуемых очаг визуализировался, у 18 при прицельном осмотре всех сегментов печени изменения не были выявлены (данные изменения визуализировались по КТ с КУ или при КУУЗИ). В табл. 5 представлено распределение пациентов по предварительному клиническому диагнозу, по данным серошкального В-режима.

При оценке формы очага наиболее часто встречалась неправильная ($n = 73$), реже — округлая ($n = 26$) и всего в 6 случаях форма интерпретировалась как овальная.

Таблица 4. Ранжирование пациентов по выявленной очаговой патологии печени в В-режиме

Очаг в печени данным нативного УЗИ	Количество пациентов абс. (%)
Оккультные очаги	18 (14,6 %)
Гемангиома	42 (34,1 %)
Участок жирового гепатоза	8 (6,5 %)
Фокально-нодулярная гиперплазия	2 (1,6 %)
Киста	9 (7,3 %)
Аденома	3 (2,4 %)
Метастаз	41 (33,3 %)

Контур варьировался при различной природе очага, нами были выделены основные подгруппы: чёткий, неровный ($n = 50$); нечёткий, неровный ($n = 32$); чёткий, ровный ($n = 17$) и нечеткий бугристый ($n = 6$).

По эхогенности было выделено 6 подгрупп (рис. 1): гиперэхогенная ($n = 31$), гипоехогенная ($n = 23$), изоэхогенная ($n = 27$), гиперэхогенный + гипоехогенный ободок («мишень») ($n = 13$), анэхогенная ($n = 7$), изоэхогенный + анэхогенный центр («бычий глаз») ($n = 4$). По внутренней структуре было получено следующее распределение: в 57 случаях — однородная и в 48 — неоднородная.

Оценка очагов при КУУЗИ. При использовании данной методики у 116 пациентов очаги были интерпретированы, в 7 случаях при использовании контрастного усиления во всех фазах контрастирования очаги не визуализировались (в данных случаях очаги определялись по КТ). При выполнении КУУЗИ в соответствии

с мировыми рекомендациями по использованию МКВ оценивали характер накопления контраста в очаге во все фазы контрастирования паренхимы печени. В зависимости от временного интервала после введения МКВ у очагов различной природы наблюдались отличительные паттерны контрастирования. Данные представлены в приведённой ниже табл. 6.

На рис. 6–8 наглядно продемонстрированы наиболее часто встречающиеся в данном исследовании характерные особенности накопления МКВ очагами печени в различные фазы контрастирования.

При оценке паттернов контрастирования при КУУЗИ был выставлен предварительный клинический диагноз, который требовал правильной интерпретации данных на онкологическом консилиуме для определения дальнейшей тактики ведения каждого пациента. Все заключения на основании данных КУУЗИ были распределены по группам, результаты представлены в табл. 6.

Таблица 5. Паттерны контрастирования очагов в различные фазы

Паттерн контрастирования	Количество очагов в различные фазы		
	Артериальная фаза	Портальная фаза	Поздняя венозная фаза
Изоконтрастирование	14	39	41
Гипоконтрастирование	0	56	55
Однородное гиперконтрастирование	14	0	0
Глобулярное периферическое	17	0	0
Лакунарное центростремительное	0	10	7
Гиперконтрастирование по типу «колесо со спицами»	3	0	0
Неконтрастируемый центральный рубец	0	3	4
Отсутствие контрастирования	7	8	9
Неоднородное гиперконтрастирование	29	0	0
Периферическое контрастирование	33	0	0

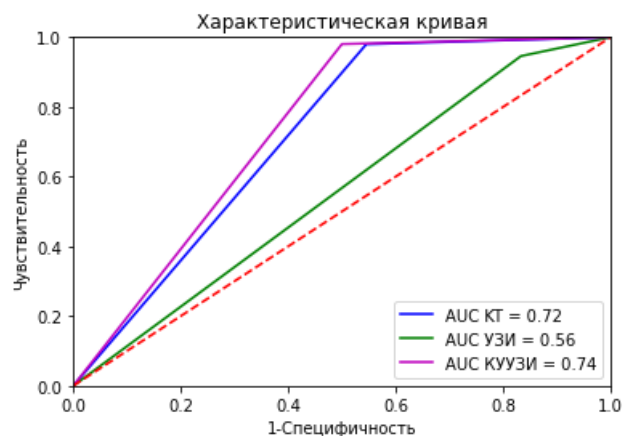


Рис. 9. ROC-анализ диагностической эффективности методики серошкального УЗИ, КТ с КУ и КУУЗИ в дифференциальной диагностике очаговых образований печени

Таблица 6. Распределение пациентов по предварительному клиническому диагнозу при выполнении КУУЗИ

Заключение по КУУЗИ	Количество пациентов абс.(%)
Оккультные очаги	7 (5,7 %)
Гемангиома	37 (30,1 %)
Участок жирового гепатоза	8 (6,5 %)
Фокально-нодулярная гиперплазия	5 (4,1 %)
Киста	6 (4,9 %)
Аденома	3 (2,4 %)
Метастаз	57 (46,3 %)

Таблица 7. Сравнение данных, полученных в ходе мультимодальной визуализации, с окончательным клиническим диагнозом

Категория	В-режим	КУУЗИ	КТ	Окончательный клинический диагноз
Доброкачественные изменения	82	66	54	63
Метастаз	41	57	69	60

В табл. 7 представлены результаты сравнительного анализа полученных данных УЗИ в серошкальном режиме, КУУЗИ и КТ в соответствии с заключительным клиническим диагнозом. Окончательный диагноз выставлялся врачом-онкологом, при подозрении на злокачественный очаг выполнялась трепан-биопсия с гистологическим исследованием. При определении доброкачественных признаков очага в соответствии с рекомендациями Европейского сообщества по ультразвуковой диагностике в медицине и биологии (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology — EFSUMB) и европейской ассоциации по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver — EASL) проводилось динамическое наблюдение в краткие временные промежутки (1 раз в 3 мес.) с последующим увеличением временного интервала диагностических процедур при отсутствии динамики (1 раз в 6 мес.).

Нами была оценена диагностическая эффективность различных методик в дифференциальной диагностике очаговых образований печени. Результаты для серошкального режима составили: чувствительность (Ч) — 58,1 %, специфичность (С) — 68,4 %, точность (Т) — 60,2 %, прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) — 87,8 %, прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) — 29,5 %. Эффективность КУУЗИ значимо превышала исследование в традиционном серошкальном режиме и составила: Ч — 90,5 %, С — 84,2 %, Т — 89,2 %, ПЦПР — 95,7 %, ПЦОР — 69,6 %. Для КТ результаты были сопоставимы с КУУЗИ и составили: Ч — 83,6 %, С — 78,9 %, Т — 82,6 %, ПЦПР — 93,8 %, ПЦОР — 55,6 %.

На основании полученных данных проведён ROC-анализ (рис. 9), по результатам которого была получена объективная оценка качества метода путём измерения значения площади под каждой кривой: AUC КТ = 0,72, AUC КУУЗИ = 0,74 (соответствует очень хорошему качеству метода); AUC УЗИ (В-режим) = 0,56 (неудовлетворительное качество метода).

Обсуждение

Полученные собственные результаты свидетельствуют об относительно невысокой эффек-

тивности традиционного УЗИ в серошкальном режиме в дифференциальной диагностике очаговых изменений печени и подтверждают высказывание о том, что УЗИ в В-режиме должно применяться, прежде всего, для первичной диагностики в рамках скрининга у пациентов безотягощённого онкологического анамнеза, либо использоваться в совокупности с другими лучевыми методами диагностики.

Напротив, КУУЗИ показало высокую диагностическую точность, коррелирующую с КТ с КУ в дифференциальной диагностике как злокачественных новообразований, так и доброкачественных очагов. В нашем исследовании высокие данные диагностической эффективности КУУЗИ, сопоставимые с КТ с КУ доказывают, что мультипараметрическое ультразвуковое исследование может являться альтернативой при наличии противопоказаний к КТ, а также выступать в качестве уточняющей методики при неоднозначной картине по иным методам визуализации, рассматриваемым в данной статье. Данные, полученные в научной работе, коррелируют с одним из самых крупных многоцентровых исследований, проведённым в Германии, включавшим 1 349 пациентов с очаговыми поражениями печени [22].

Если говорить об ограничениях методики, то Jia-lian Liu в своей публикации подчеркнул, что КУУЗИ не должно выступать в качестве единственного метода при планировании оперативного вмешательства на печени, поскольку в зону сканирования одномоментно не может попасть весь орган целиком, а потому оценить паттерны контрастирования в нескольких зонах интереса (при наличии множественных очагов) в ходе одного исследования не представляется возможным. Кроме того, точность КТ с КУ в дифференциальной диагностике очаговых образований печени в данном исследовании составила 78,6 %, а при сочетании методик — 91,4 % ($p = 0,03$) [23].

КУУЗИ — это малоинвазивный метод исследования, без лучевой нагрузки и противопоказаний. Наше исследование продемонстрировало его высокую диагностическую эффективность, сопоставимую с КТ (AUC = 0,74 при КУУЗИ, против 0,72 при КТ), поэтому в ряде случаев (отсутствие технической возможности проведения, наличие противопоказаний, а также

неоднозначные результаты по данным других модальностей) применение его в качестве метода выбора может быть оправдано.

Заключение

Мультимодальная диагностика превосходит по чувствительности скрининга и точности диагностики отдельные методы визуализации. КТ с КУ и КУУЗИ эффективно дополняют друг друга, в т. ч. при дифференциальной диагностике очагов в печени неясного генеза. Сочетание рассмотренных методик демонстрирует наибольшую клиническую ценность у пациентов с отягощённым онкологически анамнезом.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онко-логической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022;239 [Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. The state of oncological care for the population of Russia in 2021. Ed. by AD Kaprina, VV Starinsky, AO Shakhzadova. M.: MSROI P.A. Gertsen, FSBI «NMRC of Radiology» MH of Russia. 2022;239 (In Russ.)].
- Мерабишвили В.М. Эпидемиология и выживаемость больных со злокачественными новообразованиями в России. Формулы Фармации. 2021;3(1S):32-35 [Merabishvili VM. Epidemiology and survival rates of patients with malignant tumors in the Russian Federation. Pharmacy Formulas. 2021;3(1S):32-35 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/phf71766>.
- Clark AM, Ma B, Taylor DL, et al. Liver metastases: Microenvironments and ex-vivo models. Experimental biology and medicine. 2016;241(15):1639-52. <https://doi.org/10.1177/1535370216658144>.
- Freitas PS, Janicas C, Veiga J, et al. Imaging evaluation of the liver in oncology patients: A comparison of techniques. World Journal of Hepatology. 2021;13(12):1936-55. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i12.1936>.
- Бусько Е.А., Козубова К.В., Багненко, С.С. и др. Сравнительный анализ эффективности КТ и контрастно-усиленного УЗИ в диагностике метастазов колоректального рака в печени. Анналы хирургической гепатологии. 2022;27(1):22-32 [Busko EA, Kozubova KV, Bagnenko SS, et al. Comparative assessment of diagnostic value of computed tomography and contrast-enhanced ultrasound in colorectal cancer liver metastases diagnosis. Annals of HPB surgery. 2022;27(1):22-32 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-1-22-32>.
- Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist J, et al. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. Scientific reports. 2016;6:29765. <https://doi.org/10.1038/srep29765>.
- Джурасов Ф.М., Гуторов С.Л., Борисова Е.И. и др. Хирургия и метастазы рака желудка в печени. Медицинский алфавит. 2020;(29):21-24 [Dzhurayev FM, Gutov SL, Borisova EI, et al. Surgery and metastases of stomach cancer in liver. Medical alphabet. 2020;(29):21-24 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-29-21-24>.
- Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. New England Journal of Medicine. 2014;371(22):2140-1. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1412266>.
- Буровик И.А., Локшина А.А., Кулева С.А. Оптимизация методики мультиспиральной компьютерной томографии при динамическом наблюдении онкологических больных. Медицинская визуализация. 2015;(2):129-134 [Burovik IA, Lokshina AA, Kulyeva SA. Multislice computed tomography optimization for monitoring patients with oncology. Medical Visualization. 2015;(2):129-134 (In Russ.)].
- Багненко С.С., Ефимцев А.Ю., Железняк И.С., и др. Практическая ультразвуковая диагностика: Руководство для врачей в 5 томах. Том 1. М.: ГЭОТАР-Мед. 2016;240 [Bagnenko SS, Efimtsev AY, Zheleznyak IS, et al. Practical ultrasound diagnostics: A guide for physicians. In 5 volumes. Vol 1. Moscow:GEOTAR-Media. 216;240 (In Russ.)].
- Акиев Р.М., Атаев А.Г., Багненко С.С., и др. Лучевая диагностика: учебник Санкт-Петербург. ГЭОТАР-Медиа. 2015. илл.:496 [Akiev RM, Ataev AG, Bagnenko SS, et al. Radiation diagnostics: text-book. St. Petersburg:GEOTAR-Media. 2015;(ill.):496 (In Russ.)].
- Vernuccio F, Cannella R, Bartolotta TV, et al. Advances in liver US, CT, and MRI: moving toward the future. European radiology experimental. 2021;7(5):52. <https://doi.org/10.1186/s41747-021-00250-0>.
- Борсуков А.В. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование печени: эволюция оценок мировых экспертов с 2012 по 2020 гг. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021;4(1):20-30 [Borsukov AV. Contrast-enhanced ultrasound of the liver: Evolution of the world experts opinions from 2012 to 2020. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2021;4(1):20-30 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2021-4-1-20-30>.
- Dietrich CF, Nolsøe CP, Barr RG, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver –Update 2020-WFUMB in cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM and FLAUS. Ultraschall. Med. 2020;41(5):562-85. <https://doi.org/10.1055/a-1177-0530>.
- Dietrich CF, Averkiou M, Nielsen MB, et al. How to perform Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS). Ultrasound International Open. 2018;4(1):E2-E15. <https://doi.org/10.1055/s-0043-123931>.
- Durol I, Wilson SR, Willmann JK. Contrast-enhanced ultrasound of malignant liver lesions. Abdominal Radiology (NY). 2018;43(4):819-847. <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1360-8>.
- Кадырлеев Р.А., Багненко С.С., Бусько Е.А., и др. Мультипараметрическое ультразвуковое исследование с контрастным усилением солидных образований почки в сопоставлении с методом компьютерной томографии. Лучевая диагностика и терапия. 2022;12(4):74-82 [Kadyrlyev RA, Bagnenko SS, Busko EA, et al. Contrast enhanced multiparametric ultrasound of solid kidney lesions in comparison with the computed tomography. Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2022;12(4):74-82 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2021-12-4-74-82>.

18. Буровик И.А., Мищенко А.В., Кулева С.А., и др. Характеристики контрастного усиления при различных методиках мультиспиральной компьютерной томографии. Вопросы онкологии. 2016;62(3):460-464 [Burovik IA, Mishchenko AV, Kulyeva SA, et al. Features of contrast enhancement in different methods of multislice computed tomography. Voprosy Onkologii. 2016;62(3):460-464 (In Russ.)].
19. Бусько Е.А., Козубова К.В., Курганская И.Х. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением, компьютерная томография и магнитнорезонансная томография в дифференциальной диагностике очагового поражения печени. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022622041 от 15.08.2022 [Busko EA, Kozubova KV, Kurganskaya IKh. Contrast-enhanced ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of focal liver lesions. Certificate of state registration of the database №. 2022622041 dated 15.08.2022 (In Russ.)].
20. Бусько Е.А., Гончарова А.Б., Бучина Д.А., и др. Использование статистического метода псевдорандомизации в сравнительной оценке диагностической эффективности методов медицинской визуализации на примере магнитнорезонансной томографии и контрастно-усиленного ультразвукового исследования. Опухоли женской репродуктивной системы. 2021;17(3):37-43 [Busko EA, Goncharova AB, Buchina DA, et al. Comparative assessment of the diagnostic efficiency of medical imaging methods, as exemplified by magnetic resonance imaging and contrast-enhanced ultrasound examination, based on propensity score matching. Tumors of Female Reproductive System. 2021;17(3):37-43 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2021-17-3-37-43>.
21. The jamovi project [Internet]. jamovi. (Version 2.3) [Computer Software]; 2022 [cited 2022]. Available from: <https://www.jamovi.org>.
22. Seitz K, Strobel D, Bernatik T, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions - prospective comparison in clinical practice: CEUS vs. CT (DEGUM multicenter trial). Parts of this manuscript were presented at the Ultrasound Dreiländertreffen 2008, Davos. Ultraschall in der Medizin. 2009;30(4):383-9. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1109673>.
23. Huang M, Zhao Q, Chen F, et al. Atypical appearance of hepatic hemangiomas with contrast-enhanced ultrasound. Oncotarget. 2018;9(16):12662-12670. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24185>.
24. Liu JL, Bao D, Xu ZL, et al. Clinical value of contrast-enhanced computed tomography (CECT) combined with contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for characterization and diagnosis of small nodular lesions in liver. Pakistan Journal of Medical Sciences. 2021;37(7):1843-1848. <https://doi.org/10.12669/pjms.37.7.4306>.

Поступила в редакцию 04.04.2023

Прошла рецензирование 15.05.2023

Принята в печать 15.06.2023

Сведения об авторах

Козубова Ксения Вячеславовна / Kozubova Kseniia Viacheslavovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9611-0439>, SPIN-код: 4834-3728, эл. почта: dr.kozubova@yandex.ru.

Бусько Екатерина Александровна / Busko Ekaterina Aleksandrovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0940-6491>, SPIN-код: 7323-1083.

Багненко Сергей Сергеевич / Bagnenko Sergei Sergeevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-6293>, SPIN-код: 4389-9374.

Кадырлеев Роман Андреевич / Kadyrleev Roman Andreevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6576-1087>, SPIN-код: 7360-4884.

Костромина Екатерина Викторовна / Kostromina Ekaterina Viktorovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4245-687X>, SPIN-код: 4865-8479.

Гончарова Анастасия Борисовна / Goncharova Anastasiia Borisovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7980-1657>, SPIN-код: 7469-7779.

Буровик Илья Александрович / Burovik Ilia Aleksandrovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4714-1228>, SPIN-код: 1923-6457.

Оконечникова Дарья Викторовна / Okonechnikova Daria Viktorovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9364-9332>, SPIN-код: 2804-7854.

Любимская Эльвира Сергеевна / Liubimskaia Elvira Sergeevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2038-3964>, SPIN-код: 9755-2866.

Постаногов Роман Анатольевич / Postanogov Roman Anatolevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0523-9411>, SPIN-код: 8686-1597.



*Б.С. Каспаров^{1,6}, Д.В. Ковлен⁴, Т.Ю. Семиглазова^{1,2},
 К.О. Кондратьева¹, Г.Н. Пономаренко⁵, Л.В. Филатова¹, В.А. Ключе¹, Р.В. Донских¹,
 В.В. Семиглазов³, Е.В. Левченко¹, А.М. Беляев^{1,2}*

Исследование эффективности персонализированной реабилитации больных операбельным раком легкого

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
²ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург
³ФГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург
⁴Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург
⁵ФГБУ СПб НЦЭПР им. Г.А. Альбрехта Минтруда России, Санкт-Петербург
⁶ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург

*B.S. Kasparov^{1,6}, D.V. Kovlen⁴, T.Yu. Semiglazova^{1,2}, K.O. Kondratieva¹, G.N. Ponomarenko⁵,
 L.V. Filatova¹, V.A. Kluge¹, R.V. Donskikh¹, V.V. Semiglazov³, E.V. Levchenko¹, A.M. Belyaev^{1,2}*

Study of the Effectiveness of Personalized Rehabilitation for Resectable Lung Cancer Patients

¹N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation
²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation
³Pavlov University, St. Petersburg, the Russian Federation
⁴S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, the Russian Federation
⁵Albrecht Federal Scientific and Educational Centre of Medial and Social Expertise and Rehabilitation, St. Petersburg,
 the Russian Federation
⁶St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Увеличение продолжительности жизни больных операбельным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) после комплексного лечения сопряжено с нарушениями психологического и физического функционирования, снижающими общее качество жизни. В статье приводится оценка эффективности реабилитационных программ у больных операбельным НМРЛ с учётом рекомендованных технологий (РТ) физической и реабилитационной медицины (персонализированный подход) в сравнении со стандартным подходом к реабилитации.

Материалы и методы. В исследование были включены 240 пациентов с операбельным НМРЛ в возрасте от 45 до 71 года (медиана 60,2 года), получавших реабилитацию в рамках комбинированного/комплексного лечения в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с 2017 по 2022 гг. Пациентам в экспериментальной группе применялась персонализированная модель реабилитации. Согласно дизайну исследования в контрольную группу (стандартные реабилитационные мероприятия) были подобраны попарно пациенты, соответствующие больным экспериментальной группы по основным характеристикам: полу, возрасту, функциональному состоянию, гистологическому подтипу, стадии заболевания, объёму лечения. Динамика показателей пациентов была исследована в пред-/послеоперационный период, непосредственно после реализации программ реабилитации и через 1 год, включала оценку показателей клинического статуса (Шкала mMRC, Шкала COMP, ВАШ, 6-минутный тест ходьбы), функциональных (ФВД) и психофизиологических показателей (Шкала MFI-20, Шкала HADS), показателей качества жизни (EORTC-QLQ30).

Introduction. An increase in the life expectancy of resectable non-small cell lung cancer (NSCLC) patients after complex treatment is associated with psychological and physical impairments that reduce the overall quality of life. The article evaluates the efficacy of rehabilitation programs in NSCLC patients, considering recommended technologies (RT) of physical and rehabilitation medicine (personalized approach) in comparison to standard rehabilitation methods.

Materials and methods. The study included 240 patients with resectable NSCLC aged 45 to 71 years (median 60.2 years) who underwent rehabilitation as part of combined/complex treatment at the N.N. Petrov NMRC of Oncology between 2017 and 2022. Patients in the experimental group received personalized rehabilitation, while the control group underwent standard rehabilitation. The control group patients were paired based on key characteristics, including gender, age, functional status, histological subtype, disease stage, and treatment volume. The dynamics of patient parameters were evaluated in the pre-/post-operative period, immediately after implementing the rehabilitation programs, and one year later. The evaluation included an assessment of clinical status indicators (mMRC scale, COMP scale, VAS, 6-minute walk test), functional (PFTs) and psychophysiological parameters (MFI-20 scale, HADS scale), as well as quality of life indicators (EORTC-QLQ30).

Результаты. Анализ показателей эффективности реабилитации больных НМРЛ показал, что в экспериментальной группе (персонализированная модель реабилитации), реабилитация была эффективна у 86 % пациентов, в то время как в контрольной группе (стандартные программы реабилитации) — в 76 % случаев. Основными детерминантами, влияющими на формирование лечебного эффекта после применения реабилитационных программ, составленных с учётом выбранных РТ, являются параметры функции внешнего дыхания (ЖЕЛ — жизненная ёмкость лёгких, МОС — максимальная объёмная скорость на выдохе, СОС — средняя объёмная скорость при выдохе), показатели теста 6-минутной ходьбы, шкал выраженности одышки (Modified Medical Research Council, mMRC) и выполнения повседневной деятельности (Canadian Occupational Performance Measure, COMP).

Вывод. Выделенные детерминанты позволяют заблаговременно спрогнозировать эффективность реабилитационных технологий у конкретной модели пациентов операбельным НМРЛ с учётом исходных параметров.

Ключевые слова: операбельный немелкоклеточный рак лёгкого; качество жизни; персонализированная модель реабилитации

Для цитирования: Каспаров Б.С., Ковлен Д.В., Семиглазова Т.Ю., Кондратьева К.О., Пономаренко Г.Н., Филатова Л.В., Ключе В.А., Донских Р.В., Семиглазов В.В., Левченко Е.В., Беляев А.М. Исследование эффективности персонализированной реабилитации больных операбельным раком лёгкого. Вопросы онкологии. 2023;69(5):908–916. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-908-916

✉ Контакты: Кондратьева Кристина Орхановна, cris.condratiewa@yandex.ru

Введение

Немелкоклеточный рак лёгкого (НМРЛ) является третьей по частоте причиной смерти у мужчин и женщин преимущественно среднего и пожилого возраста и составляет 9,7 % в структуре общей онкологической заболеваемости в России к 2021 г. [1]. За период с 2015 по 2019 гг. наблюдается прирост безрецидивной выживаемости на 2,7 % по сравнению с аналогичным периодом 1995–1999 гг. [2]. Увеличение продолжительности жизни больных операбельным НМРЛ после комплексного лечения сопряжено с различного рода нарушениями психологического и физического функционирования, снижающими общее качество жизни [3–7].

Систематические обзоры научных исследований показывают ценность и результативность реабилитационных мероприятий как до, так и после лечения НМРЛ [8–10]. С учётом важности и необходимости реабилитационных мероприятий для функционального восстановления пациента после лечения и сохранения его качества жизни, актуальной задачей становится изучение детерминант эффективности персонализированной программы реабилитации, которая должна быть основана на реабилитационных технологиях, рекомендуемых физической реабилитационной медициной (ФРМ).

Реабилитационные технологии, основанные на рекомендациях ФРМ — это комплекс ре-

Results. Analysis of rehabilitation effectiveness in NSCLC patients showed that the personalized rehabilitation model in the experimental group was effective in 86 % of cases, whereas standard rehabilitation programs in the control group were effective in 76 % of cases. The main determinants influencing the therapeutic effect following the application of rehabilitation programs tailored to the selected RTs are: the parameters of external respiration function (VC – vital capacity, PEF – peak expiratory flow rate, MEF – mean expiratory flow rate), the 6-minute walk test, dyspnea severity scales (Modified Medical Research Council, mMRC), and activities of daily living (Canadian Occupational Performance Measure, COMP).

Conclusion. Identified determinants will allow for the early prediction of the effectiveness of rehabilitation technologies in specific models of resectable NSCLC patients, taking into account initial parameters.

Keywords: resectable non-small cell lung cancer; quality of life; personalized rehabilitation model

For citation: Kasparov BS, Kovlen DV, Semiglazova TYu, Kondratieva KO, Ponomarenko GN, Filatova LV, Kluge VA, Donskikh RV, Semiglazov VV, Levchenko EV, Belyaev AM. Study of the effectiveness of personalized rehabilitation for resectable lung cancer patients. Voprosy Onkologii. 2023;69(5):908–916 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-908-916

билитационных вмешательств, который включает восстановление физической выносливости (функции дыхания, сопротивление физической нагрузке), клинических показателей функционирования (боль, сопутствующие заболевания, нежелательные явления) и коррекцию психосоциального статуса (сопротивляемость стрессу, астенизацию, функциональные состояния сна, бодрствования, социальную адаптацию) [11]. Ряд опубликованных исследований показывают эффективность описанного подхода в реабилитации пациентов с опухолями молочной железы и предстательной железы, что дополняет знания о применимости персонализированного подхода и позволяет выстраивать на его основе программы реабилитации для пациентов раком лёгкого [12, 13].

Проведенные за последнее десятилетие исследования программ восстановления показывают, что физическая реабилитация в периоперационный период улучшает физические способности, функциональные показатели и качество жизни пациентов с операбельным НМРЛ как до, так и после операции [14, 15]. Что касается послеоперационного этапа реабилитации, то в исследованиях указывается улучшение функциональной активности за счёт применения персонализированных реабилитационных технологий и значительное улучшение физического и социально-ролевого функционирования [16], в то

время как нет достаточных доказательств, подтверждающих значимые клинические изменения в функционировании лёгких [14, 17].

Таким образом, с учётом разнонаправленных тенденций оценки эффективности реабилитации в современной литературе и отсутствии применимой модели персонализированной реабилитации, целью данного исследования являлась оценка эффективности персонализированной программы реабилитации у пациентов с операбельным НМРЛ и выделение детерминант, влияющих на формирование лечебного эффекта после применения этих программ.

Материалы и методы

В исследование было включено 240 пациентов с операбельным НМРЛ IA–IIIB стадиями в возрасте от 45 до 71 года (медиана 60,2 года), получавших хирургическое лечение и реабилитацию в рамках комбинированного / комплексного лечения в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с 2017 по 2022 гг. Диагноз НМРЛ устанавливался на основе данных анамнеза, осмотра, результатов инструментальных и патоморфологических методов исследований. Пациенты экспериментальной группы получали персонализированные реабилитационные мероприятия в рамках рекомендованных реабилитационных технологий. В контрольную группу (стандартные реабилитационные мероприятия) пациенты были подобраны попарно в соответствие с большим экспериментальной группы: по полу, возрасту, функциональному

состоянию пациентов, гистологическому подтипу, стадии основного процесса, объёму противоопухолевого лечения (см. табл. 1). Средний возраст в экспериментальной группе составил 60,07 (36–72) лет, в группе сравнения — 60,02 (35–71) лет.

Пациенты контрольной группы (n = 120) получали стандартные реабилитационные мероприятия, включающие 3–5 консультаций врача-ЛФК в послеоперационном периоде, нацеленные на восстановление дыхательной функции и раннюю активизацию пациента.

Пациенты экспериментальной группы (n = 120) получали реабилитацию в рамках персонализированной модели, включающей оценку реабилитационного потенциала и потребности в реабилитации на предоперационном этапе, последующие консультации пациента специалистами мультидисциплинарной бригады реабилитации (врач-реабилитолог, врач-ЛФК, медицинский психолог) с целью информирования пациента и разработки индивидуальной программы реабилитационных мероприятий, исходя из выделенных потребностей в реабилитации. В послеоперационном периоде, исходя из оценки динамики показателей функционирования, индивидуальная программа реабилитации дополнялась новыми потребностями пациента и фокусировалась на управлении симптомами общей активности и подвижности, дыхания, боли, тревожно-депрессивных проявлений и функциональных проявлений. Пациенты обучались методам самопомощи и после выписки из стационара продолжали самостоятельно реализовывать назначенную программу реабилитации.

Динамика показателей пациентов была исследована в пред- и послеоперационный периоды, непосредственно после реализации программы реабилитации и через 1 год и включала оценку показателей клинического статуса, социальных и психических параметров: выраженность одышки (Шкала выраженности одышки, Modified Medical Research

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с операбельным НМРЛ

Критерии		Общее число пациентов			
		Экспериментальная группа (n = 120)		Контрольная группа (n = 120)	
		n	%	n	%
Гистологический тип	Аденокарцинома	66	55	68	56,7
	Плоскоклеточный рак	42	35	41	34,2
	Крупноклеточный рак	12	10	11	9,1
Пол	Мужской	86	71,6	86	71,6
	Женский	34	28,3	34	28,3
ECOG	0	14	11,6	23	19,1
	1	81	67,5	75	62,5
	2	21	10	19	15,8
	3	4	3,3	3	2,5
Стаж курения	Не курили	22	18,3	24	20
	Есть курение в анамнезе	98	81,7	96	80
Стадия	I	44	36,7	44	36,7
	II	24	20	24	20
	III	52	43,3	52	43,3
Хирургическое лечение	Лобэктомия	79	65,8	82	68,3
	Пневмонэктомия	41	34,2	38	31,7
Неoadъювантная лекарственная терапия		53	44,1	53	44,1
Адъювантная лекарственная терапия		76	63,3	76	63,3
Лучевая терапия		57	47,5	59	49,1

Council, mMRC), боль (Визуальная аналоговая шкала боли, ВАШ), утомляемость (Тест 6-минутной ходьбы), функцию внешнего дыхания (ФВД), повседневную деятельность (Шкала деятельности, Canadian Occupational Performance Measure, COMP), астенизацию (Шкала астении, Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20), уровень тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Для оценки эффективности программы реабилитации оценивались показатели качества жизни (EORTC-QLQ30).

Категорию эффективности (высокая, умеренная, низкая) программ реабилитации рассчитывали по отношению суммы начисленных баллов к числу суммированных критериев, характеризующих динамику основных клинко-функциональных показателей. Достоверность различий в распределении пациентов по категориям эффективности в контрольной и экспериментальной группах проверяли с использованием многопольных сопряженных таблиц и критерия Пирсона χ^2 . По результату анализа достоверность установлена (число степеней свободы равно 2, значение критерия χ^2 составляло 13,064, критическое значение χ^2 при уровне значимости $p = 0,01$ составляет 9,21, связь между факторным и результативным признаками статистически значима при уровне значимости $p < 0,01$, уровень значимости — $p = 0,002$. Факторный анализ осуществлялся методом выделения главных компонент (метод вращения варимакс с нормализацией Кайзера; мера Кайзера-Мейера-Олкина 0,631). Данные корреляционного анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$, описывались умеренные ($> 0,4$) и сильные ($> 0,7$) корреляционные связи. Статистический анализ был выполнен с использованием пакета IBM SPSS 26.0.

Результаты

Анализ показателей эффективности реабилитации больных операбельным НМРЛ показал, что в экспериментальной группе реабилитация была эффективна у 86 % пациентов (высокая + умеренная эффективность, $p < 0,05$), в то время как в контрольной группе — в 76 % случаев (высокая + умеренная эффективность, $p < 0,05$). В результате сравнительного анализа структуры эффективности программ реабилитации было определено, что в экспериментальной группе доля пациентов, у которых реабилитация была высокоэффективна, составила 28 % ($p < 0,05$), когда в контрольной группе эта доля составила лишь 11 % ($p < 0,05$). Доля низкоэффективных результатов реабилитации в экспериментальной группе также была ниже и составила 14 %, когда в группе сравнения — 24 % ($p < 0,05$) (табл. 2).

Применение рекомендованных технологий ФРМ повышает эффективность программ реабилитации на 10 % и на 17 % увеличивает количество пациентов с достигнутым критерием высокой эффективности применения реабилитационных программ.

Таблица 2. Эффективность программ реабилитации у больных НМРЛ

Категории эффективности	Эффективность		
	Высокая	Умеренная	Низкая
Экспериментальная группа (n = 120)	34 (28 %)	69 (58 %)	17 (14 %)
Контрольная группа (n = 120)	13 (11 %)	78 (65 %)	29 (24 %)

Таблица 3. Корреляции показателя общего качества жизни и исходных параметров у пациентов экспериментальной группы с операбельным НМРЛ

Показатель	Коэффициент корреляции (r)	Уровень значимости (p)
Возраст	-0,35	$< 0,05$
Стадия заболевания	-0,45	$< 0,05$
ИМТ (индекс массы тела)	-0,17	$> 0,05$
ВАШ (визуальная аналоговая шкала боли)	-0,31	$> 0,05$
Шкала одышки mMRC	-0,71	$< 0,05$
Шкала астении MFI-20	-0,43	$> 0,05$
Шкала тревоги HADS	-0,68	$< 0,05$
Физическое функционирование	0,72	$< 0,05$
Рольное функционирование	0,23	$> 0,05$
Эмоциональное функционирование	0,49	$< 0,05$
Когнитивное функционирование	0,47	$< 0,05$
Социальное функционирование	0,51	$< 0,05$
Шкала деятельности COMP	0,62	$< 0,05$
Тест с 6-минутной ходьбой	0,81	$< 0,05$
¹ ЖЕЛ	0,72	$< 0,05$
² СОС	0,54	$< 0,05$
³ МОС ₂₅	0,55	$< 0,05$
⁴ МОС ₅₀	0,69	$< 0,05$

Примечание: ¹ЖЕЛ — жизненная емкость легких, ²СОС — средняя объемная скорость при выдохе, ³МОС₂₅ — максимальная объемная скорость на выдохе 25 % жизненной емкости легких, ⁴МОС₅₀ — максимальная объемная скорость на выдохе 50 % жизненной емкости легких

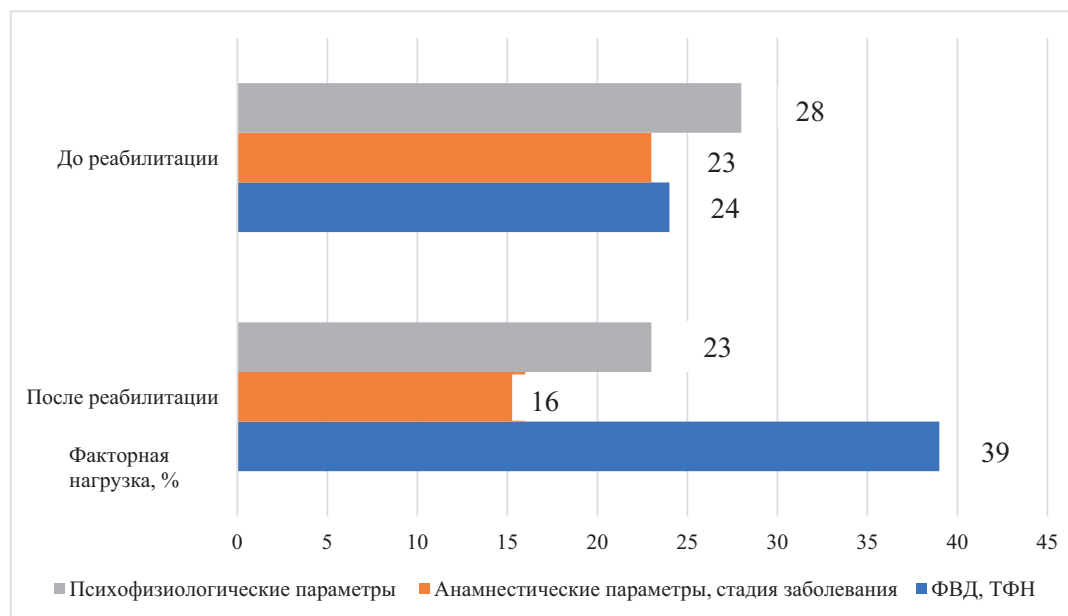


Рис. 1. Сравнительная характеристика факторных моделей структуры признаков, влияющих на дисперсию показателя общего качества жизни у пациентов экспериментальной группы до и после реабилитации

Определение показателей, наиболее существенно повлиявших на эффективность программ реабилитации (детерминант эффективности), проводили путем выявления изменений параметров-откликов и ключевых показателей (табл. 3). В качестве параметра-отклика был принят показатель, характеризующий общее качество жизни. В качестве потенциальных детерминант эффективности реабилитации выбраны исходные анамнестические, клинические, функциональные, психофизиологические показатели и показатели качества жизни.

Установлена сильная корреляция между динамикой общего качества жизни больных операбельным НМРЛ и исходными значениями таких параметров как одышка (mMRC, $r = -0,71$; $p < 0,05$), тревога (HADS, $r = -0,68$; $p < 0,05$), жизненная емкость легких (ЖЕЛ, $r = 0,72$; $p < 0,05$), максимальная объемная скорость на выдохе 50 % жизненной емкости легких (МОС₅₀, $r = 0,69$; $p < 0,05$), физическое функционирование ($r = 0,72$; $p < 0,05$), выносливость (тест с 6-минутной ходьбой, $r = 0,81$; $p < 0,05$). Умеренная корреляционная связь общего качества жизни была установлена с такими параметрами как максимальная объемная скорость на выдохе 25 % жизненной емкости легких (МОС₂₅, $r = 0,55$; $p < 0,05$), средняя объемная скорость при выдохе (СОС, $r = 0,54$; $p < 0,05$), повседневная активность (COMP, $r = 0,62$; $p < 0,05$), эмоциональное ($r = 0,49$; $p < 0,05$), социальное ($r = 0,51$; $p < 0,05$) и когнитивное функционирование ($r = 0,47$; $p < 0,05$), стадия заболевания ($r = -0,45$; $p < 0,05$). Остальные изучаемые параметры либо не имеют достоверно доказанной

корреляционной связи, либо она имела слабую силу.

Данные, полученные при анализе изменений параметра-отклика (общее качество жизни), были подтверждены факторным анализом, в ходе которого изучалась структура факторных моделей и характеристики их признаков (рис. 1). Факторные модели пред- («До реабилитации») и послереабилитационного («После реабилитации») периодов включают измерения показателей факторов до и после проведенных реабилитационных мероприятий и отражают эффект реабилитации, определяемый дисперсией интегрального показателя общего качества жизни.

Оценка динамики факторных моделей показывает, что до начала реабилитации больных операбельным НМРЛ с учетом выбранных РТ, на 75 % описывающей дисперсию общего качества жизни, преобладали психофизиологические параметры: общая астенизация, клинически выраженный уровень тревоги, социальное функционирование, эмоциональное функционирование (28 %). Доли других групп параметров в структуре факторного анализа также были значительными — анамнестические параметры (ИМТ, возраст, стадия заболевания) — 23 %, группа параметров, характеризующих функцию внешнего дыхания и толерантность к физической нагрузке (ЖЕЛ, СОС, МОС₂₅, МОС₅₀, тест с 6-минутной ходьбой, шкала mMRC, шкала деятельности COMP) — 24 %. Планирование и реализация реабилитационных мероприятий у пациентов экспериментальной группы основывалась на возможности коррекции показателей факторов, оказывающих влияние на

общее качество жизни: показатели психофизиологических параметров (общая астенизация, клинически выраженный уровень тревоги, социальное функционирование, эмоциональное функционирование), изменяемые показатели анамнестических параметров (ИМТ), функция внешнего дыхания (ЖЕЛ, СОС, МОС₂₅, МОС₅₀) и толерантность к физической нагрузке (выносливость, одышка, выполнение повседневной деятельности).

После прохождения реабилитации в данной группе пациентов 78 % дисперсии общего качества жизни описывали вышеприведенные факторы со следующими изменениями факторной нагрузки: функция внешнего дыхания и толерантность к физической нагрузке — 39 %, психофизиологические параметры — 23 %, анамнестические параметры — 16 %. Реализованная программа реабилитации значительно снижает влияние психофизических и изменяемых анамнестических параметров (ИМТ) на показатель общего качества жизни в сравнении с предреабилитационным периодом. Факторы, включающие показатели функции внешнего дыхания и толерантности к физической нагрузке в постреабилитационном периоде, оказывали наибольшее влияние на интегральный показатель общего качества жизни и явились детерминирующими. Таким образом, описанный набор факторов отражает рост эффекта проведенных реабилитационных мероприятий в экспериментальной группе пациентов.

Основными детерминантами, влияющими на формирование лечебного эффекта после применения реабилитационных программ, составленных с учётом выбранных РТ, являются жизненная емкость легких, средняя объемная скорость при выдохе, максимальная объемная скорость на выдохе 25 % и 50 % жизненной емкости легких, физическая выносливость, одышка и выполнение повседневной деятельности. А реализация лечебных эффектов программы реабилитации с рекомендованными РТ происходит через коррекцию изменяемых анамнестических (ИМТ) и психофизиологических параметров (общая астенизация, клинически выраженный уровень тревоги, социальное функционирование, эмоциональное функционирование).

Обсуждение

Основной целью исследования являлась оценка эффективности программы персонализированной реабилитации в улучшении физического и психосоциального функционирования и отсроченных результатов этих параметров у пациентов с операбельным НМРЛ. Эффективность восстановительного лечения определя-

лась динамикой общего качества жизни пациентов до и после проведенных реабилитационных мероприятий. По результатам анализа установлена сильная связь между общим качеством жизни больных НМРЛ и исходными значениями таких параметров как одышка, тревога, жизненная емкость легких, максимальная объемная скорость на выдохе 50 % жизненной емкости легких, физическое функционирование, выносливость. Полученные данные не противоречат существующим исследованиям эффективности реабилитации и отражают возможность улучшения общего качества жизни путем коррекции тех показателей, которые на него влияют. Так, Arbane и соавт. указывают изменения толерантности к физической нагрузке после применения программ реабилитации в качестве одной из детерминант повышения общего качества жизни [18], вслед за ним MT Morano и соавт. приводят данные об изменениях выносливости, уровне тревоги и депрессии, физического функционирования, определяющие лечебный эффект реабилитации [20]. VR Shannon описывает влияние коррекции астенизации, функции внешнего дыхания, толерантности к физическим нагрузкам на общее качество жизни как показатель эффективности восстановительных мероприятий [4].

Определение степени влияния выделенных показателей на общее качество жизни и понимание возможностей коррекции этих параметров позволяет влиять на динамику эффективности реабилитации. В результате сравнительного факторного анализа было обнаружено изменение значимости факторов, оказывающих влияние на интегральный показатель качества жизни в периоды до и после проведения реабилитационных мероприятий — большую факторную нагрузку после реабилитации имели показатели функции внешнего дыхания и толерантности к физической нагрузке (39 %) против психофизиологических показателей (28 %) в предреабилитационный период. Описанная динамика отражает степень влияния реабилитационных мероприятий на интегральный показатель качества жизни и подтверждается имеющимися исследованиями. Так, V. Cavalheri и соавт. приводят результаты мета-анализа исследований эффективности программ реабилитации пациентов с НМРЛ за счет коррекции психических (SF-36), когнитивных (SF-36), физических (SF-36), социально-ролевых показателей качества жизни (EORTC) [14].

По результатам факторного анализа были выделены детерминанты, определяющие лечебный эффект реабилитационной программы: жизненная емкость легких, средняя объемная скорость при выдохе, максимальная объемная

скорость на выдохе 25 % и 50 % жизненной емкости легких, физическая выносливость, одышка и выполнение повседневной деятельности. При этом реализация лечебных эффектов программы реабилитации с рекомендованными РТ может быть осуществлена через коррекцию изменяемых анамнестических (ИМТ) и психофизиологических параметров (общая астенизация, клинически выраженный уровень тревоги, социальное функционирование, эмоциональное функционирование). Нам не удалось обнаружить сопоставимых исследований, выделяющих степень влияния факторов, и их детерминации эффективности реабилитации среди пациентов с НМРЛ, однако полученные нами данные частично подтверждаются вышеприведенными исследованиями.

Заключение

Анализ показателей эффективности реабилитации больных операбельным НМРЛ показал, что в группе наблюдения, где применялись рекомендованные технологии ФРМ, реабилитация была эффективна у 86 % пациентов, в то время как в группе сравнения, где использовались стандартные программы реабилитации, в 76 % случаев.

Анализ линейных корреляций позволил установить наличие достоверной сильной корреляционной связи между динамикой общего качества жизни больных операбельным НМРЛ и исходными значениями таких параметров, как одышка (шкала mMRC), тревога (шкала HADS-Anxiety), ЖЕЛ, МОС₅₀ и показателем физического функционирования при оценке качества жизни. Умеренная корреляционная связь была установлена с такими параметрами, как МОС₂₅, СОС, показателями социально-ролевого функционирования (шкала COMP), показателями эмоционального, социального и когнитивного функционирования при оценке качества жизни, показателями шкалы астении MFI-20 и стадией заболевания.

Таким образом, результаты сравнительного факторного анализа совпадают с данными корреляционного анализа. Основными детерминантами, влияющими на формирование лечебного эффекта после применения реабилитационных программ, составленных с учетом выбранных РТ, являются ЖЕЛ, СОС, МОС₂₅, МОС₅₀, показатели теста с 6-минутной ходьбой, шкалы mMRC и шкалы деятельности COMP. А реализация лечебных эффектов программы реабилитации с рекомендованными РТ происходит через коррекцию изменяемых анамнестических (ИМТ) и психофизиологических параметров. Выделенные детерминанты позволяют заблаговременно

спрогнозировать эффективность реабилитационных технологий у конкретной модели пациентов операбельным НМРЛ с учетом исходных параметров.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Работа проведена без спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Каспаров Б.С., Семиглазова Т.Ю., Ковлен Д.В. — идея публикации;

Каспаров Б.С., Кондратьева К.О. — отбор исследований; Каспаров Б.С., Кондратьева К.О., Ключе В.А. — внесение информации об исследованиях и проведение анализа; Каспаров Б.С., Кондратьева К.О. — написание текста статьи;

Семиглазов В.В., Пономаренко Г.Н., Левченко Е.В., Донских Р.В., Беляев А.М., Филатова Л.В. — редактирование статьи.

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

Author's contribution

Kasparov B.S., Semiglazova T.Yu., Kovlen D.V. — conceptualized the publication;

Kasparov B.S., Kondratieva K.O. — selected the studies; Kasparov B.S., Kondratieva K.O., Kluge V.A. — performed data collection and analysis;

Kasparov B.S., Kondratieva K.O. — compiled the manuscript;

Semiglazov V.V., Ponomarenko G.N., Levchenko E.V., Donских R.V., Belyaev A.M., Filatova L.V. — edited the article. All authors approved the final version of the article before publication, agreed to be responsible for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022:252 [Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). M.: P.A. Herzen MNIIOI – branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia. 2022:252 (In Russ.)].
- Мерабишвили В.М., Беляев А.М. Состояние онкологической помощи в России: однолетняя выживаемость

- больных злокачественными новообразованиями и летальность на первом году жизни по всем локализациям опухолей. Вопросы онкологии. 2023;69(1):55-66 [Merabishvili VM, Belyaev AM. The state of oncological care in Russia: one-year survival of patients with malignant neoplasms and mortality in the first year of life for all tumor localities. Voprosy Onkologii. 2023;69(1):55-66 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-1-55-66>.
3. Юркова Ю.П., Мерабишвили В.М., Левченко Е.В. Эпидемиология и выживаемость больных раком легкого, влияние COVID-19 (клинико-популяционное исследование). Вопросы онкологии. 2022;68(5):576-588 [Yurkova YuP, Merabishvili VM, Levchenko EV. Epidemiology and survival of lung cancer patients, the impact of COVID-19 (clinical and population-based study). Voprosy Onkologii. 2022;68(5):576-588 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-5-576-588>.
 4. Shannon VR. Role of pulmonary rehabilitation in the management of patients with lung cancer. Curr Opin Pulm Med. 2010;16(4):334-9. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e32833a897d>.
 5. Kenny PM, King MT, Viney RC, et al. Quality of life and survival in the 2 years after surgery for non small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2008;26(2):233-41. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.7230>.
 6. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Борисова Т.Н., и др. Злокачественное новообразование бронхов и легкого. Современная онкология. 2022;24(3):269-304 [Laktionov KK, Artamonova EV, Borisova TN, et al. Malignant neoplasm of the bronchi and lung: Russian clinical guidelines. J Mod Oncol. 2022;24(3):269-304 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/18151434.2022.3.201848>.
 7. Zhang T, Guo Q, Zhang Y, et al. Meta-analysis of adjuvant chemotherapy versus surgery alone in T2aN0 stage IB non-small cell lung cancer. J Cancer Res Ther. 2018;14(1):139-144. https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_862_17
 8. Li S, Zhou K, Che G, et al. Enhanced recovery programs in lung cancer surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Cancer Manag Res. 2017;9:657-670. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S150500>.
 9. Rogers LJ, Bleetman D, Messenger DE, et al. The impact of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol compliance on morbidity from resection for primary lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2018;155(4):1843-1852. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.10.151>.
 10. Cavalheri V, Burtin C, Formico VR, et al. Exercise training undertaken by people within 12 months of lung resection for non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2019;6(6):CD009955. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009955.pub3>.
 11. Клинические рекомендации. Злокачественное новообразование бронхов и легкого. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России». Протокол от «18» января 2021 г. № 1/П/2021 [Clinical recommendations. Malignant neoplasm of the bronchi and lung. All-Russian National Union "Association of Oncologists of Russia". Protocol No. 1/PO/2021 dated January 18, 2021. (In Russ.)].
 12. Каспаров Б.С., Ковлен Д.В., Семиглазова Т.Ю., и др. Комплексный анализ эффективности персонализированных программ реабилитации больных раком молочной железы. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2023;100(2):31-38 [Kasparov BS, Kovlen DV, Semiglazova TYu, et al. Comprehensive analysis of the efficacy of personalized rehabilitation programs in patients with breast cancer. Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation. 2023;100(2):31-38 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/kurort202310002131>.
 13. Каспаров Б.С., Ковлен Д.В., Семиглазова Т.Ю., и др. Исследование эффективности персонализированной реабилитации больных операбельным раком предстательной железы. Вопросы онкологии. 2023;69(3):422-428 [Kasparov BS, Kovlen DV, Semiglazova TYu, et al. Study of the effectiveness of personalized rehabilitation of patients with operable prostate cancer. Voprosy Onkologii. 2023;69(3):422-428 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-3-422-428>.
 14. Mainini C, Rebelo PF, Bardelli R, et al. Perioperative physical exercise interventions for patients undergoing lung cancer surgery: what is the evidence? SAGE Open Med. 2016;4:2050312116673855. <https://doi.org/10.1177/2050312116673855>.
 15. Crandall K, Maguire R, Campbell A, et al. Exercise intervention for patients surgically treated for non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review. Surg Oncol. 2018;23(1):17-30. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2014.01.001>.
 16. Brocki BC, Andreassen J, Nielsen LR, et al. Short and long-term effects of supervised versus unsupervised exercise training on health-related quality of life and functional outcomes following lung cancer surgery - a randomized controlled trial. Lung Cancer. 2014;83(1):102-108. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.10.015>.
 17. Edvardsen E, Skjonsberg OH, Borchsenius F, et al. Effect of training on maximal oxygen uptake and muscular strength after lung cancer surgery - a randomized controlled trial. Eur Respir J. 2016;42(57):369. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205944>.
 18. Arbane G, Douiri A, Hart N, et al. Effect of postoperative physical training on activity after curative surgery for non-small cell lung cancer: a multicentre randomised controlled trial. Physiotherapy. 2014;100(2):100-107. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2013.12.002>.
 19. Sebio GR, Yáñez MI, Giménez ME, et al. Functional and postoperative outcomes after preoperative exercise training in patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2016;23:486-97. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivw152>.
 20. Morano MT, Mesquita R, Da Silva GP, et al. Comparison of the effects of pulmonary rehabilitation with chest physical therapy on the levels of fibrinogen and albumin in patients with lung cancer awaiting lung resection: a randomized clinical trial. BMC Pulm Med. 2014;14:121. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-121>.
 21. Gao K, Yu PM, Su JH, et al. Cardiopulmonary exercise testing screening and pre-operative pulmonary rehabilitation reduce postoperative complications and improve fast-track recovery after lung cancer surgery: a study for 342 cases. Thorac Cancer. 2015;6:443-449. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12199>.
 22. Bradley A, Marshall A, Stonehewer L, et al. Pulmonary rehabilitation programme for patients undergoing curative lung cancer surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2013;44:266-271. <https://doi.org/10.1093/ejcts/etz381>.

Поступила в редакцию 08.09.2023

Прошла рецензирование 06.10.2023

Принята в печать 19.10.2023

Сведения об авторах

Каспаров Борис Сергеевич / Kasparov Boris Sergeevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0341-3823>, SPIN-код: 1789-1260.

Ковлен Денис Викторович / Kovlen Denis Viktorovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6773-9713>, SPIN-код: 6002-2766.

Семиглазова Татьяна Юрьевна / Semiglazova Tatiana Yurievna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>, SPIN-код: 9773-3759.

Кондратьева Кристина Орхановна / Kondratieva Kristina Orkhanovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3987-1703>, SPIN-код 8095-9896.

Пономаренко Геннадий Николаевич / Ponomarenko Gennady Nikolaevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7853-4473>, SPIN-код: 8234-7005.

Филатова Лариса Валентиновна / Filatova Larisa Valentinovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0728-4582>, SPIN-код: 5124-5881.

Клюге Валерия Алексеевна / Kluge Valeria Alekseevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8378-8750>, SPIN-код: 2538-5550.

Донских Роман Владимирович / Donskikh Roman Vladimirovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9391-5327>, SPIN-код: 5111-8211.

Семиглазов Владислав Владимирович / Semiglazov Vladislav Vladimirovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>, SPIN-код: 6786-9577.

Левченко Евгений Владимирович / Levchenko Evgeny Vladimirovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3837-2515>, SPIN-код: 2743-8968.

Беляев Алексей Михайлович / Belyaev Alexey Mikhailovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>.



*О.Д. Брагина^{1,2}, В.И. Чернов^{1,2}, С.М. Деев^{2,3}, А.Н. Рыбина^{1,2}, В.Е. Гольдберг¹,
Е.А. Дудникова^{1,2}, А.С. Воронина¹, В.М. Толмачев^{2,4}*

Применение препарата [^{99m}Tc]Tc-DARPinG3 в оценке распространённости опухолевого процесса у больной с метастатическим HER2-позитивным раком молочной железы (клиническое наблюдение)

¹Томский НИМЦ, г. Томск

²ФГАОУ ВО НИ ТПУ, г. Томск

³ИВХ РАН, Москва

⁴Уппсальский университет, Швеция, Уппсала

*O.D. Bragina^{1,2}, V.I. Chernov^{1,2}, S.M. Deyev^{2,3}, A.N. Rybina¹, V.E. Goldberg¹, E.A. Dudnikova¹,
A.S. Voronina¹, V.M. Tolmachev^{2,4}*

The Use of the [^{99m}Tc]Tc-DARPinG3 in Assessing Tumor Process in a Patient with Metastatic HER2-Positive Breast Cancer (Clinical Case Report)

¹Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, the Russian Federation

²National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, the Russian Federation

³Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, the Russian Federation

⁴Uppsala University, Uppsala, Sweden

Актуальность. Несмотря на стремительный технологический прогресс в диагностике онкологических заболеваний, остается необходимость разработки методов, позволяющих не только одновременно оценивать анатомическое расположение опухолевых очагов (первичный опухолевый узел, регионарные и отдаленные метастазы), но и определять их молекулярные характеристики. Одной из таких методик, активно изучающихся в настоящее время, является радионуклидная таргетная визуализация, основанная на реакции антиген – антитело. Данная методика позволяет путем внутривенного введения готового радиофармпрепарата оценивать фиксацию соединения к таргетному антигену на поверхности опухолевых клеток и одновременно визуализировать опухолевые очаги в организме пациентов. Целью настоящей работы является клиническая демонстрация возможности оценки распространённости опухолевого процесса у больной метастатическим HER2-позитивным раком молочной железы с применением радиофармпрепарата [^{99m}Tc]Tc-DARPinG3 до начала системного лечения.

Наблюдение. Пациентка Л., 61 г., в 2020 г. обратилась в амбулаторно-поликлиническое отделение научно-исследовательского института Томского национального исследовательского медицинского центра для обследования по поводу увеличения и отечности правой молочной железы. По результатам гистологического и иммуногистохимического исследований биопсийного материала опухолевой ткани первичной опухоли и метастатического аксиллярного лимфатического узла получены данные за инвазивную карциному G2; рецепторы эстрогенов 0 баллов; рецепторы прогестеронов 0 баллов; рецептор второго типа к человеческому эпидермальному фактору роста HER2/neu 3+; пролифера-

Introduction. Although rapid technological progress has improved the diagnosis of oncological diseases, there is still a need to develop methods that not only simultaneously assess the anatomical location of tumor foci (including primary tumor nodes, regional and distant metastases) but also determine their molecular characteristics. One such technique currently under active investigation involves targeted radionuclide imaging based on the antigen-antibody reaction. This technique allows to evaluate the binding of a radiopharmaceutical compound to a target antigen on the surface of tumor cells and simultaneously visualize tumor foci in the body of patients by intravenous administration of a finished radiopharmaceutical. Aim. To clinically demonstrate the feasibility of assessing the TNM staging in a patient with metastatic HER2-positive breast cancer using the [^{99m}Tc]Tc-DARPinG3 radiopharmaceutical prior to the initiation of systemic treatment.

Observation. Patient L., 61 years old, in 2020, presented to the outpatient department of the Cancer Research Institute at the Tomsk National Research Medical Center for examination regarding the enlargement and edema of the right breast. Histological and immunohistochemical studies of the biopsy material of the primary tumor and metastatic axillary lymph node revealed data for invasive G2 carcinoma with ER 0, RP 0, HER2/neu 3+ and Ki-67 about 30 %. Results. According to the study using the [^{99m}Tc]Tc-DARPinG3, in addition to the accumulation of the radiopharmaceutical in the projection of breast (SUV_{max} = 3.1) and in the right axillary, pectoral, supra- and infraclavicular lymph nodes (SUV_{max} = 8.8), the compound

тивная активность Ki67 около 30 %. По результатам исследования с использованием препарата [^{99m}Tc]Tc-DARPinG3 помимо накопления препарата в проекции молочной железы ($\text{SUV}_{\text{max}} = 3,1$) и в аксиллярных, пекторальных, над- и подключичных лимфатических узлов справа ($\text{SUV}_{\text{max}} = 8,8$) визуализировалась аккумуляция соединения в проекции правой теменной кости ($\text{SUV}_{\text{max}} = 2,01$), крыловидного отростка клиновидной кости слева ($\text{SUV}_{\text{max}} = 4,45$), тела шейного позвонка C3 ($\text{SUV}_{\text{max}} = 3,2$), правой плечевой кости ($\text{SUV}_{\text{max}} = 1,73$), в нижней трети грудины ($\text{SUV}_{\text{max}} = 3,26$), теле правой подвздошной кости ($\text{SUV}_{\text{max}} = 2,88$), а также множественные (более 10) очаги в печени ($\text{SUV}_{\text{max}} = 8,61$). Полученные данные были сопоставимы с результатами ультразвукового исследования молочной железы, регионарных лимфатических узлов и печени, а также компьютерной томографии органов головы и шеи, грудной и брюшной полостей и костей таза.

Заключение. Результаты, продемонстрированные в данном клиническом случае с использованием препарата [^{99m}Tc]Tc-DARPinG3, показали его эффективность в отношении одномоментной визуализации метастатических очагов, а также в оценке статуса рецептора HER2/neu первичной опухоли и метастатических аксиллярных лимфатических узлов.

Ключевые слова: рак молочной железы; DARPinG3; HER2/neu; радионуклидная диагностика

Для цитирования: Брагина О.Д., Чернов В.И., Деев С.М., Рыбина А.Н., Голдберг В.Е., Дудникова Е.А., Воронина А.С., Толмачев В.М. Применение препарата [^{99m}Tc]Tc-DARPinG3 в оценке распространенности опухолевого процесса у больной с метастатическим HER2-позитивным раком молочной железы (клиническое наблюдение). Вопросы онкологии. 2023;69(5):917–922. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-917-922

✉ Контакты: Брагина Ольга Дмитриевна, bragina_od@mail.ru

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает ведущие позиции в структуре онкологических заболеваний среди женского населения по показателям заболеваемости и смертности как на территории Российской Федерации, так и во всем мире [1]. Несмотря на стремительный технологический прогресс в диагностике рака, до сих пор остается необходимой разработка методов, позволяющих не только одномоментно оценивать анатомическое расположение опухолевых очагов (первичный опухолевый узел, регионарные и отдаленные метастазы), но и определять их молекулярные характеристики. Одной из таких методик, активно изучающихся в настоящее время, является радионуклидная таргетная визуализация, основанная на реакции антиген – антитело. Данная методика позволяет путем внутривенного введения готового радиофармпрепарата оценивать фиксацию соединения к таргетному антигену на поверхности опухолевых клеток и одномоментно визуализировать опухолевые очаги в организме пациентов [2].

Одной из наиболее изучаемых в отношении таргетной радионуклидной визуализации мишенью является рецептор эпидермального фактора роста 2 типа (human epidermal growth factor

receptor 2 - HER2/neu), высокая экспрессия которого на поверхности опухолевых клеток РМЖ наблюдается у 15–20 % пациенток [3, 4]. Интерес к данному молекулярному параметру обусловлен необходимостью применения таргетной (направленной) терапии, назначение которой значительно увеличивает показатели общей и безрецидивной выживаемости у этой категории больных [5–7].

Conclusion. The results demonstrated in this clinical case using the [^{99m}Tc]Tc-DARPinG3 have shown its effectiveness in relation to simultaneous visualization of metastatic foci, as well as in assessing the HER2/neu receptor status in the primary tumor and metastatic axillary lymph nodes.

Keywords: breast cancer; DARPinG3; HER2/neu; radio-nuclide diagnostics

For citation: Bragina OD, Chernov VI, Deyev SM, Rybina AN, Goldberg VE, Dudnikova EA, Voronina AS, Tolmachev VM. The use of the [^{99m}Tc]Tc-DARPinG3 in assessing tumor process in a patient with metastatic HER2-positive breast cancer (clinical case report). Voprosy Onkologii. 2023;69(5):917–922 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-917-922

рецептор 2 - HER2/neu), высокая экспрессия которого на поверхности опухолевых клеток РМЖ наблюдается у 15–20 % пациенток [3, 4]. Интерес к данному молекулярному параметру обусловлен необходимостью применения таргетной (направленной) терапии, назначение которой значительно увеличивает показатели общей и безрецидивной выживаемости у этой категории больных [5–7].

В качестве «нацеливающего» модуля для связывания с целевой мишенью (рецептором) активно изучаются альтернативные каркасные протеины [8, 9], одними из представителей которых являются синтетические молекулы DARPinG3 [10], обладающие небольшим размером (14–21 кДа), стабильной структурой и высокой специфичностью и аффинностью к рецептору HER2/neu [11, 12]. Результаты I фазы клинических исследований препарата [^{99m}Tc]Tc-DARPinG3, выполненные в отделении радионуклидной терапии и диагностики научно-исследовательского института Томского национального исследовательского медицинского центра (НИИ онкологии Томского НИМЦ) совместно с Уппсальским университетом (Швеция), Томским Политехническим университетом и Институтом биоорганической химии (Москва), показали вы-

сокие чувствительность и специфичность в визуализации первичной опухоли и регионарных лимфоузлов, а также возможность его использования для определения статуса HER2/neu в опухолевой ткани у больных РМЖ ($p < 0,0001$) [13].

Целью настоящей работы является клиническая демонстрация возможности оценки распространенности опухолевого процесса у больной метастатическим HER2-позитивным РМЖ с применением радиофармпрепарата [^{99m}Tc]Tc-DARPinG3 до начала системного лечения.

Пациентка Л., 61 г., в 2020 г. обратилась в амбулаторно-поликлиническое отделение НИИ онкологии Томского НИМЦ для обследования по поводу увеличения и отека правой молочной железы. По результатам гистологического и иммуногистохимического исследований биопсийного материала опухолевой ткани первичной опухоли и метастатического лимфатического узла получены данные за инвазивную карциному G2; рецепторы эстрогенов (РЭ) 0 баллов; рецепторы прогестеронов (РП) 0 баллов; рецептор HER2/neu 3+; пролиферативная активность Ki67 около 30 %. На догоспитальном этапе на базе отделения радионуклидной терапии и диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ пациентке было выполнено исследование с использованием препарата [^{99m}Tc]

Tc-DARPinG3 в дозировке 500 мкг. Препарат готовился непосредственно перед введением в асептических условиях с использованием трикарбонильного набора «CRS Isolink» (Center for Radiopharmaceutical Science, Paul Scherrer Institute, Villigen, Швейцария). Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (КТ) в сочетании с рентгеновской КТ (ОФЭКТ/КТ) области головы и шеи, органов грудной, брюшной полостей и таза выполнялась через 2 ч. после введения, запись осуществлялась в 32 проекциях (каждая проекция по 30 сек.) на матрицу 64×64 пикселя без аппаратного увеличения с полем зрения.

По результатам исследования помимо накопления препарата в проекцию молочной железы ($\text{SUV}_{\text{max}} = 3,1$) и в аксиллярные, пекторальные, над- и подключичные лимфатические узлы справа ($\text{SUV}_{\text{max}} = 8,8$) визуализировалась аккумуляция соединения в проекции правой теменной кости ($\text{SUV}_{\text{max}} = 2,01$), крыловидный отросток клиновидной кости слева ($\text{SUV}_{\text{max}} = 4,45$), тело шейного позвонка C3 ($\text{SUV}_{\text{max}} = 3,2$), правой плечевой кости ($\text{SUV}_{\text{max}} = 1,73$), в нижнюю треть грудины ($\text{SUV}_{\text{max}} = 3,26$), тело правой подвздошной кости ($\text{SUV}_{\text{max}} = 2,88$), а также отмечались множественные (более 10) очаги в печени ($\text{SUV}_{\text{max}} = 8,61$).

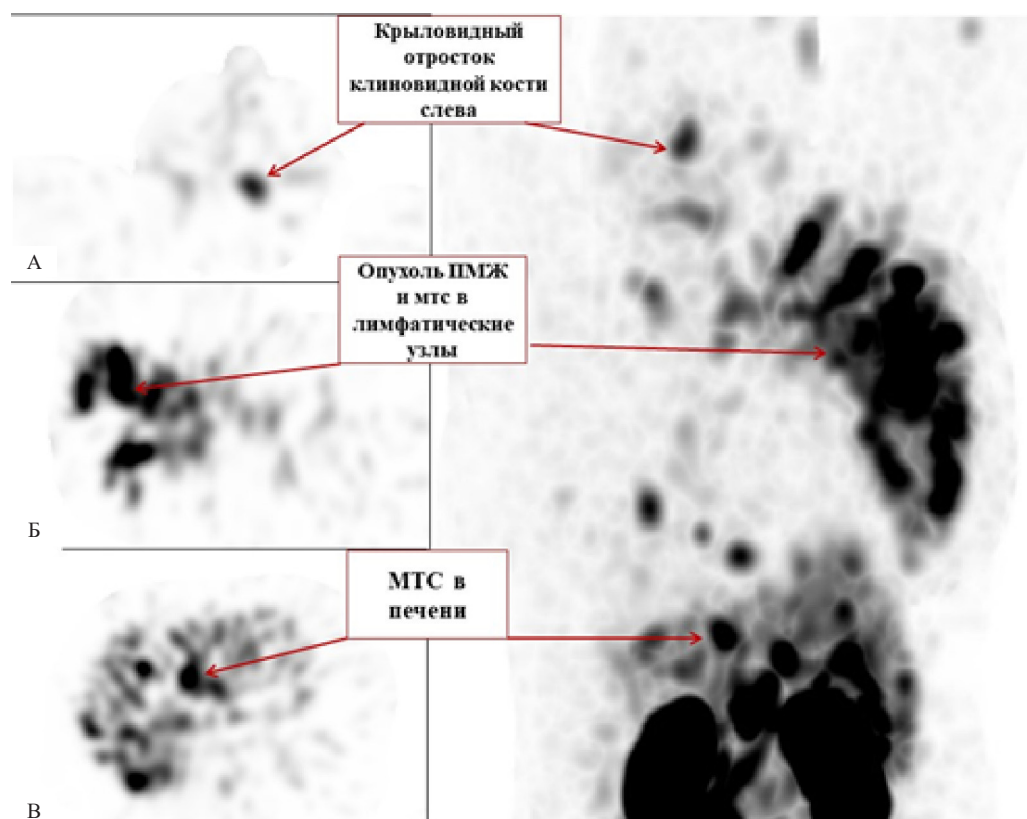


Рис. 1. Данные ОФЭКТ/КТ органов головы и шеи, грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и костей таза с препаратом [^{99m}Tc]Tc-DARPinG3 через 4 часа после введения больной HER2-позитивным РМЖ в качестве примера на рис. указаны метастатическое поражение правой клиновидной кости (А), локорегионарное распространение опухолевого процесса (Б), а также метастатическое поражение печени (В)

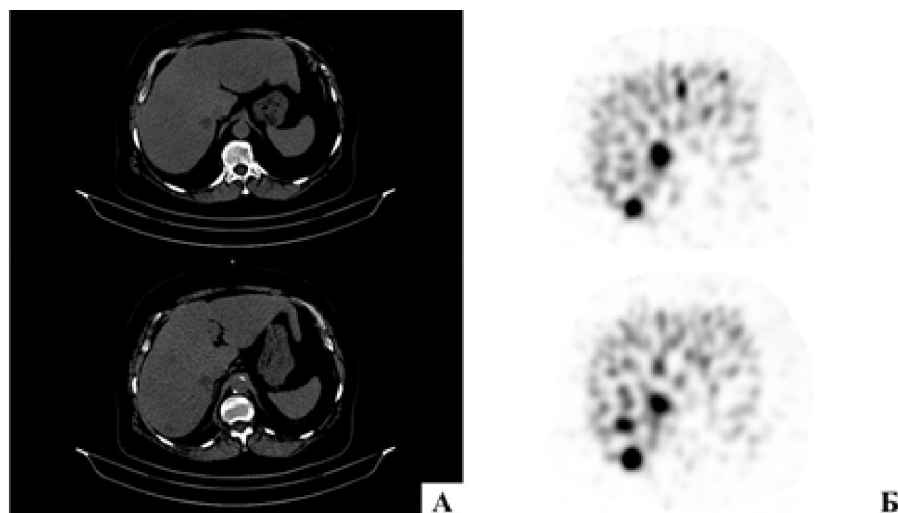


Рис. 2. Данные КТ и ОФЭКТ/КТ метастатического поражения печени у больной HER2-позитивным РМЖ: А — данные КТ печени с контрастированием; Б — данные ОФЭКТ/КТ печени с препаратом [^{99m}Tc]Tc-DARPinG3 через 4 ч. после введения

Результаты ОФЭКТ/КТ с радиофармацевтическим препаратом [^{99m}Tc]Tc-DARPinG3 до начала системного лечения представлены на рис. 1.

Выявленные изменения дополнительно были подтверждены данными ультразвукового исследования молочных желез, зон регионарного лимфооттока и печени. Метастатическое поражение костей было подтверждено данными КТ костей черепа, органов грудной клетки без контрастирования и компьютерной томографии брюшной полости и малого таза с контрастированием (рис. 2).

После комплекса диагностических мероприятий больной был поставлен диагноз: рак правой молочной железы; IV стадия (cT4a cN3 cM1), вторично-отечная инфильтративная форма, метастатическое поражение аксиллярных, надключичных, пекторальных, лимфатических узлов справа, множественное поражение костей, печени. На основании данных обследования было принято решение начать системное лечение на базе отделения химиотерапии НИИ онкологии Томского НИМЦ с курсов доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб.

Заключение

Проблема адекватной диагностики онкологических заболеваний на догоспитальном этапе остается одной из актуальных проблем современной онкологии. Большинство существующих методов обследования дают диагностическую оценку одной анатомической зоны, либо являются дорогостоящими и недоступными на всей территории Российской Федерации. Однако к самому главному их недостатку относится невозможность оценки молекулярных характеристик выявленных очагов, что несомненно имеет значение в планировании адекватного лечения.

Особое значение данный факт имеет у больных РМЖ, когда адекватная персонифицированная системная терапия определяет продолжительность жизни пациента.

Активно проводимые в отношении рецептора эпидермального фактора роста 2 типа таргетные радионуклидные исследования уже продемонстрировали свою диагностическую эффективность в отношении как первичной опухоли, так и метастатических очагов у больных РМЖ [14, 15]. В частности, результаты I фазы клинического исследования препарата [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 у больных РМЖ с различной экспрессией HER2/neu, выполненного на базе отделения радионуклидной терапии и диагностики [16, 17] показали не только его хорошую переносимость и отсутствие изменений со стороны жизненно важных органов, но и высокую диагностическую эффективность. В частности, лучшее распределение между опухолями с положительным и отрицательным статусом HER2/neu отмечалось через 2 ч. после инъекции соединения в дозировке 500 мкг со средним значением опухоль/фон 37 ± 19 для HER2-позитивных опухолей по сравнению с 5 ± 2 для HER2-негативных опухолей ($p < 0,05$, Mann-Whitney test) [18, 19].

Аналогичные исследования у больных РМЖ с различной экспрессией HER2/neu были проведены в Уппсальском университете (Швеция) с использованием препаратов ^{111}In -ABY-025 и ^{68}Ga -ABY-025 на основе белковых молекул аффибоди (ABY-025) [20, 21]. Во всех случаях по результатам проведенного анализа были продемонстрированы высокая специфичность и чувствительность методик к оценке статуса рецептора эпидермального фактора роста 2 типа не только в первичной опухоли молочной железы, но и в метастатических очагах. Так анализ Sorensen и соавт. на 16 больных метастатиче-

ским РМЖ с различной экспрессией HER2/neu показал не только возможность визуализации метастатических узлов во всех случаях, но и их точной дифференцировки в зависимости от статуса рецептора эпидермального фактора роста 2 типа [22].

Выводы

Результаты, продемонстрированные в данном клиническом случае с использованием препарата [^{99m}Tc]Tc-DARPinG3, показали его эффективность в отношении одномоментной визуализации метастатических очагов, а также в оценке статуса рецептора HER2/neu первичной опухоли и метастатических аксиллярных лимфатических узлов. Дальнейшее изучение и внедрение данной группы препаратов в клиническую практику несомненно позволит детализировать оценку распространенности РМЖ и его молекулярные особенности и соответственно оптимизировать назначение системной терапии.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no explicit or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Финансирование

Работа поддержана грантом РФФИ 22-15-00169 «Фенотип BRCA-подобных опухолей в процессе канцерогенеза и лечения».

Funding

The work is supported by the Russian Science Foundation grant 22-15-00169, Phenotype of BRCA-like Tumors in the Process of Carcinogenesis and Treatment.

Участие авторов

Авторы внесли равнозначный вклад в написание статьи.

Authors' contributions

All authors have contributed to the manuscript equally.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022;4 [Kaprin AD. Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality). AD Kaprin, VV Starinsky, AO Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen MNIOI - branch of FGBU «NMRC Radiology» of the Ministry of Health of Russia. 2022;4 (In Russ.)].
- Tolmachev V, Orlova A, Sørensen J. The emerging role of radionuclide molecular imaging of HER2 expression in breast cancer. *Semin Cancer Biol.* 2021;72:185-97. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.10.005>.
- Han L, Li L, Wang N, et al. Relationship of epidermal growth factor receptor expression with clinical symptoms and metastasis of invasive breast cancer. *Interferon Cytokine Res.* 2018;38(12):578-582. <https://doi.org/10.1089/jir.2018.0085>.
- Брагина О.Д., Чернов В.И., Деев С.М. и др. Клинические возможности диагностики HER2-позитивного рака молочной железы с применением альтернативных каркасных белков. *Бюллетень сибирской медицины.* 2022;21(3):132-139 [Bragina OD, Chernov VI, Deyev SM, et al. Clinical possibilities of HER2-positive breast cancer diagnosis using alternative scaffold proteins. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2022;21(3):132-9 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-132-139>.
- Furrer D, Sanschagrin F, Jabod S, et al. Advantages and disadvantages of technologies for HER2 testing in breast cancer specimens. *Am J Clin Pathol.* 2015;144(5):686-703. <https://doi.org/10.1309/AJCPT41TCBUEVDQC>.
- Tsai YF, Tseng LM, Lien PJ, et al. HER2 immunohistochemical scores provide prognostic information for patients with HER2-type invasive breast cancer. *Histopathology.* 2019;74(4):578-586. <https://doi.org/10.1111/his.13801>.
- Ahn S, Woo J, Lee K, et al. HER2 status in breast cancer: changes in guidelines and complicating factors for interpretation. *J Pathol Transl Med.* 2020;54(1):34-44. <https://doi.org/10.4132/jptm.2019.11.03>.
- Брагина О.Д., Чернов В.И., Зельчан Р.В. и др. Альтернативные каркасные белки в радионуклидной диагностике злокачественных образований. *Бюллетень сибирской медицины.* 2019;18(3):125-133 [Bragina OD, Chernov VI, Zeltchan RV, et al. Alternative scaffolds in radionuclide diagnosis of malignancies. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2019;18(3):125-33 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-125-133>.
- Bragina OD, Deyev SM, Chernov VI, et al. Evolution of targeted radionuclide diagnosis of HER2-positive breast cancer. *Acta Naturae.* 2022;14(2):4-15. doi:10.32607/actanaturae.11611.
- Vorobyeva A, Schulga A, Konovalova E, et al. Optimal composition and position of histidine-containing tags improves biodistribution of ^{99m}Tc-labeled DARPin G3. *Sci Rep.* 2019;9:9405. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45795-8>.
- Shilova ON, Deyev SM. DARPins: Promising Scaffolds for Theranostics. *Acta Nature.* 2019;11(1):42-53. <https://doi.org/10.32607/20758251-2019-11-4-42-53>.
- Tolmachev V, Bodenko V, Oroujeni M, et al. Direct in vivo comparison of ^{99m}Tc-labeled scaffold proteins, DARPin G3 and ADAPT6, for visualization of HER2 expression and monitoring of early response for Trastuzumab therapy. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):15181. <https://doi.org/10.3390/ijms232315181>.
- Bragina O, Chernov V, Schulga A, et al. Phase I trial of ^{99m}Tc-(HE)3-G3, a DARPin-based probe for imaging of HER2 expression in breast cancer. *Journal of Nuclear Medicine.* 2022;63(4):528-535. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262542>.
- Sandström M, Lindskog K, Velikyan I, et al. Biodistribution and radiation dosimetry of the anti-HER2 antibody molecule ⁶⁸Ga-ABY-025 in breast cancer patients. *J Nucl Med.* 2016;57(6):867-71. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.169342>.
- Sørensen J, Velikyan I, Sandberg D, et al. Measuring HER2-receptor expression in metastatic breast cancer using [⁶⁸Ga] ABY-025 antibody PET/CT. *Theranostics.* 2016;6(2):262-71. <https://doi.org/10.7150/thno.13502>.
- Garousi J, Lindbo S, Nilvebrant J, et al. ADAPT, a novel scaffold Protein-based probe for radionuclide imaging of molecu-

- lar targets that are expressed in disseminated cancers. *Cancer Res.* 2015;75:4364-4371. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-3497>.
17. Lindbo S, Garousi J, Åstrand M, et al. Influence of histidine-containing tags on the biodistribution of ADAPT scaffold proteins. *Bioconj Chem.* 2016;27:716-726. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.5b00677>.
 18. Bragina O, Witting E, Garousi J, et al Phase I study of ^{99m}Tc-ADAPT6, a scaffold protein-based probe for visualization of HER2 expression in breast cancer. *J Nucl Med.* 2021;42(4):493-499. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.248799>.
 19. Брагина О.Д., Чернов В.И., Гарбуков Е.Ю. и др Возможности радионуклидной диагностики Her2-положительного рака молочной железы с использованием меченных технецием-99m таргетных молекул: первый опыт клинического применения. Бюллетень сибирской медицины. 2021;20(1):23-30 [Bragina OD, Chernov VI, Garbukov EYu, et al. Possibilities of radionuclide diagnostics of Her2-positive breast cancer using technetium-99m-labeled target molecules: the first experience of clinical use. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2021;20(1):23-30 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-23-30>.
 20. Liu Y, Vorobyeva A, Orlova A, et al. Experimental therapy of HER2-expressing xenografts using the second-generation HER2-targeting affibody molecule ¹⁸⁸Re-ZHER2:41071. *Pharmaceutics.* 2022;14(5):1092. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14051092>.
 21. Sandberg D, Tolmachev V, Velikyan I, et al Intra-image referencing for simplified assessment of HER2-expression in breast cancer metastases using the Affibody molecule ABY-025 with PET and SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44:1337-46. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3650-3>.
 22. Sörensen J, Velikyan I, Sandberg D. et al Measuring HER2-receptor expression in metastatic breast cancer using [⁶⁸Ga] ABY-025 Affibody PET/CT. *Theranostics.* 2016;6:262-271. <https://doi.org/10.7150/thno.13502>.
- Поступила в редакцию 24.03.2023
Прошла рецензирование 16.05.2023
Принята в печать 15.06.2023

Сведения об авторах

Брагина Ольга Дмитриевна / Bragina Olga Dmitrievna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5281-7758>, SPIN-код: 7961-5918, эл. почта: bragina_od@mail.ru.

Чернов Владимир Иванович / Chernov Vladimir Ivanovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7283-0092>, SPIN-код: 7900-9700.

Деев Сергей Михайлович / Deyev Sergei Mikhailovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3952-0631>, SPIN-код: 2562-1845.

Рыбина Анастасия Николаевна / Rybina Anastasia Nikolaevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6488-0647>, SPIN-код: 4210-2711.

Дудникова Екатерина Александровна / Dudnikova Ekaterina Alexandrovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8218-8515>, SPIN-код: 8202-8396.

Гольдберг Виктор Евгеньевич / Goldberg Victor Evgenevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4753-5283>, SPIN-код: 7587-0560.

Воронина Анна Сергеевна / Voronina Anna Sergeevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-5219-1480>.

Толмачев Владимир Максимилианович / Tolmachev Vladimir Maksimilianovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6122-1734>.



Е.Л. Чойнзонов^{1,2}, Д.Е. Кульбакин¹, О.С. Диль¹, А.Л. Чернышова¹,
 А.А. Черняков¹, И.К. Федорова¹

Клинические случаи сочетания беременности и рака полости рта

¹НИИ онкологии Томского НИМЦ, г. Томск
²ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск

E.L. Choinzonov^{1,2}, D.E. Kulbakin¹, O.S. Dil¹, A.L. Chernyshova¹,
 A.A. Chernyakov¹, I.K. Fedorova¹

Clinical Cases of Oral Carcinoma in Pregnancy

¹Cancer Research Institute - a subdivision of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, the Russian Federation

²Siberian State Medical University, Tomsk, the Russian Federation

Введение. Рак полости рта в настоящее время занимает лидирующие позиции в структуре злокачественных новообразований области головы и шеи.

Наблюдение. Представлены два клинических случая рака полости рта, ассоциированного с беременностью, продемонстрировано агрессивное течение заболевания, приведшее к летальным исходам в обоих случаях.

Выводы. Наличие беременности значительно ухудшает течение и прогноз рака полости рта у больных. Выявлено, что данная онкопатология у беременных женщин сопровождается устойчивостью к стандартным методам и схемам лечения. Эта группа пациентов нуждается в разработке новых методологических подходов в противоопухолевом лечении на основе глубокого анализа молекулярно-генетических особенностей опухоли, гормонального фона в целом и его влияния на опухолевый процесс при беременности. Подобный персонализированный подход позволит улучшить результаты лечения пациенток молодого возраста на фоне беременности.

Ключевые слова: рак полости рта; беременность; прогрессирование; рак языка

Для цитирования: Чойнзонов Е.Л., Кульбакин Д.Е., Диль О.С., Чернышова А.Л., Черняков А.А., Федорова И.К. Клинические случаи сочетания беременности и рака полости рта. Вопросы онкологии. 2023;69(5):923–926. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-923-926

✉ Контакты: Чойнзонов Евгений Лхаматирович, email: choynzonov@tnimc.ru

Introduction. Currently, oral cancer (OC) holds a leading position in the structure of malignant neoplasms of the head and neck.

Observation. Two clinical cases of pregnancy-associated OC are presented, demonstrating an aggressive disease course that resulted in fatal outcomes in both cases.

Conclusions. The presence of pregnancy significantly worsens the course and prognosis of OC in patients. It has been observed that this oncological condition in pregnant women is accompanied by resistance to standard treatment methods and regimens. This group of patients requires the development of new methodological approaches in cancer treatment based on a deep analysis of the molecular-genetic characteristics of the tumor, the overall hormonal background, and its impact on the tumor process during pregnancy. Such a personalized approach will improve the treatment outcomes for young patients during pregnancy.

Keywords: oral cancer; pregnancy; progression; tongue cancer

For citation: Choinzonov EL, Kulbakin DE, Dil OS, Chernyshova AL, Chernyakov AA, Fedorova IK. Clinical cases of oral carcinoma in pregnancy. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(5):923–926 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-923-926

Введение

Рак полости рта (РПР) занял 16 место в структуре онкологической заболеваемости в России в 2021 г., тогда было зарегистрировано 8 461 случаев. За 10 лет был отмечен рост заболеваемости. Так в 2011 г. численность контингента больных на 100 тыс. населения составляла 23,1 [1].

С 2007 г. фактором риска для плоскоклеточных карцином ротовой полости был признан вирус папилломы человека (ВПЧ) 16 типа с пре-

обладанием таких локализаций как миндалины и основание языка [2, 3, 4, 5, 6].

Под словосочетанием «рак, ассоциированный с беременностью» подразумеваются все случаи выявления злокачественного новообразования либо во время беременности, либо в течение 1 года после родов [7]. При всех беременностях заболеваемость раком отмечается у 0,02–0,1 % женщин [8].

Ввиду редкой встречаемости и дефицит данных о возможном влиянии различных факторов на течение и исход плоскоклеточного РПР

в комбинации с беременностью проблема остается на сегодняшний день недостаточно изученной. В литературе описано 17 случаев РПР, ассоциированного с беременностью [9, 10]. В связи с этим актуальны дальнейшие исследования с целью выявления конкретных этиологических факторов взаимосвязи плоскоклеточного РПР с беременностью, отбора оптимальных методов профилактики и наиболее действенных методов лечения.

Ниже приведем 2 случая рака языка, ассоциированного с беременностью, у пациенток, получавших лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ в отделении опухолей головы и шеи.

Первая пациентка 34 лет с первого триместра беременности отметила появление покраснения на языке с переходом в язву, лечилась у стоматолога по месту жительства, но без выраженного эффекта. При дообследовании в онкологическом диспансере по месту жительства верифицирован диагноз — умереннодифференцированный неороговевающий плоскоклеточный рак боковой поверхности языка слева. Пациентка на момент постановки диагноза находилась на 29 неделе беременности. Специального лечения не получала и через 1–2 недели после родов обратилась в НИИ онкологии Томского НИМЦ.

По результатам компьютерной томографии (КТ) лицевого скелета и мягких тканей шеи выявлено слева по боковой поверхности языка, в средней и задней трети образование с нечеткими, неровными контурами размерами до $35 \times 18 \times 24$ мм с наличием язвенного дефекта до 6 мм. Опухоль инфильтрировала слизистые оболочки дна полости рта и альвеолярного отростка нижней челюсти, ретромолярную область, явно не распространяясь за среднюю линию. Признаков литической деструкции нижней челюсти не выявлено. Слева единичный подчелюстной лимфатический узел с признаками метастатического поражения до 13×11 мм. По данным ультразвукового исследования (УЗИ), слева в подчелюстной области определяется округлой формы гипоехогенный лимфоузел 12 мм (подозрение на метастаз).

Клинически была установлена стадия III (сT3N1M0). Первым этапом комбинированного лечения проведена операция в объеме трахеостомии, лимфодиссекции шеи слева (уровни I–V), резекция 2/3 языка с корнем, плоскостная резекция нижней челюсти с реконструкцией языка за счет медиального лоскута бедра слева. Послеоперационное патоморфологическое заключение — умереннодифференцированный неороговевающий плоскоклеточный рак с 2 метастазами в 4 лимфоузлах, без признаков экстракапсулярного распространения. Границы резекции — более 5 мм. Вторым этапом проведена

дистанционная лучевая терапия СОД 42 Гр с радиомодификацией цисплатином (50 мг 1 раз в неделю, суммарная доза — СД 200 мг).

При проведении контрольного осмотра через 3 мес. обнаружено образование в проекции ротоглотки. При гистологическом исследовании биопсийного материала — данные за плоскоклеточный рак.

По результатам КТ лицевого скелета и мягких тканей шеи слева в проекции небной миндалины с распространением на небные дужки, отмечаются признаки продолженного роста опухоли с нечеткими, неровными контурами размерами до $21 \times 20 \times 10$ мм. Также в подбородочной области слева от средней линии отмечается наличие образования размерами до $34 \times 30 \times 26$ мм. В поднижнечелюстной области слева (в области угла нижней челюсти) отмечается наличие подобного образования размерами до $21 \times 22 \times 13$ мм.

В НИИ онкологии проведена операция в объеме сегментарной резекции нижней и верхней челюстей, ротоглотки слева с реконструктивно-пластическим компонентом за счет переднебокового лоскута бедра слева.

Послеоперационное гистологическое заключение — плоскоклеточный рак с участками низкой и умеренной степени дифференцировки с очагами ороговения, с выраженным инвазивным ростом, с обширными участками некроза. В адъювантном режиме пациентка получила 3 курса иммунотерапии по месту жительства.

Пациентка умерла в течение года после постановки диагноза от прогрессирования опухолевого процесса, обширного метастазирования в легкие и медиастинальные лимфатические узлы.

Вторая пациентка, 25 лет, отметила, что после прикуса языка брекет-системой у неё появилась язва, не заживающая в течение 2 мес. Была осмотрена стоматологом, направлена к онкологу. Дообследована в НИИ онкологии. По патоморфологическому заключению — плоскоклеточная карцинома умеренной степени дифференцировки с участками койлоцитарной дистрофии клеток (косвенные признаки ВПЧ инфекции) с густой лимфоидной инфильтрацией в строме. Выполнено КТ исследование лицевого скелета и мягких тканей шеи. На уровне средней и передней 1/3 боковой поверхности тела языка слева отмечается наличие опухоли с нечеткими, неровными контурами, язвенным дефектом глубиной до 7 мм, размерами до $38 \times 17 \times 23$ мм, с переходом за среднюю линию в области спинки языка. Выявлена лимфаденопатия верхнеяремных лимфоузлов с двух сторон. Клинически поставлен диагноз — плоскоклеточный рак языка III стадии (T2NxM0). Первым этапом проведено хирургическое ле-

чение в объеме лимфодиссекции шеи слева и справа, глоссэктомии с сохранением корня языка справа, с реконструктивно-пластическим компонентом. При патоморфологическом исследовании — по линии резекции опухолевого роста нет, метастазы в 2 левых лимфоузлах из 7 исследованных, а справа 4 лимфоузла без метастазов. ВПЧ исследование операционного материала — отрицательно. Проведено рестадирование, диагноз после оперативного лечения: рак языка III стадии (T2NxM0/ pT2N1M0). В рамках комбинированного лечения было рекомендовано проведение курса дистанционной лучевой терапии в адъювантном режиме по месту жительства на ложе удаленной опухоли и регионарный лимфоколлектор — суммарная доза 44,0 Гр в стандартном режиме фракционирования. Через 3 мес. после выполнения хирургического лечения у пациентки была выявлена беременность. Проведен междисциплинарный консилиум, по результатам которого было определено, что на данном сроке гестации лучевая терапия противопоказана. Ввиду высокого риска прогрессирования онкологического заболевания, оптимальным вариантом по решению консилиума являлось прерывание беременности с последующей лучевой терапией. Ввиду того, что настоящая беременность была первой на фоне первичного бесплодия, больная от ее прерывания категорически отказалась. О рисках и возможности прогрессирования заболевания (метастазирования), ограниченности полного обследования, невозможности проведения запланированной лучевой терапии супруги были предупреждены. Рекомендовано динамическое наблюдение с первой явкой через месяц с результатом УЗИ шейно-челюстной области. Через месяц больная обнаружила припухлость в заушной области слева. При УЗИ — признаки образования мягких тканей поднижнечелюстной шейной области слева (опухоль с нагноением). Проведена тонкоигльная аспирационная пункция под УЗИ контролем шейной области слева, получено около 15 мл кистозной геморрагической жидкости. Цитологическое заключение: метастаз плоскоклеточного ороговевающего рака в лимфоузел. Выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головы и шеи, по данным которой определены признаки метастатически измененного подчелюстного лимфоузла слева с распространением до стенки ротоглотки с ее смещением, без признаков инвазии, гиперплазия задне-шейных лимфоузлов справа, средних яремных слева, подключичных слева. Проведен повторный консилиум, по решению которого в связи с противопоказаниями к вынашиванию беременности, учитывая рецидив основного заболевания, крайне высокий риск по

материнской и перинатальной смертности, показано прерывание беременности по протоколу. Пациентка в очередной раз отказалась от прерывания, было решено рекомендовать ведение пациентки в НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова МЗ РФ. Повторно в НИИ онкологии Томского НИМЦ приехала на консультацию на 18 неделе беременности с жалобами на образование в подчелюстной области слева. С учетом распространенности опухолевого процесса выполнение радикального хирургического лечения не представлялось возможным. Были даны рекомендации о возможном проведении хирургического лечения в Москве. Для определения возможности назначения иммунотерапии проведено иммуногистохимическое исследование. Получен результат: инвазивная плоскоклеточная карцинома умеренной степени дифференцировки, PD-L1 статус опухоли — отрицательный (CPS 15). Пациентка была госпитализирована в гинекологическое отделение НИИ им. В.И. Кулакова, выполнен амниоцентез, начата инфузионная терапия, в дальнейшем переведена в онкологическое отделение противоопухолевой лекарственной терапии. Родоразрешение проведено путем операции кесарева сечения в сроке гестации 29 недель. Всего пациентке было проведено 3 курса полихимиотерапии, в дальнейшем больная от лечения отказалась и умерла в течение года после постановки диагноза.

По представленным данным можно заключить, что лечение пациенток с РПР (в частности языка) на фоне беременности является сложной задачей и часто сопровождается опухолевой прогрессией, несмотря на проводимое лечение по стандартным режимам. Безусловно данная группа пациентов нуждается в разработке новых методологических подходов в противоопухолевом лечении на основе глубокого анализа молекулярно-генетических особенностей опухоли, гормонального фона в целом и его влияния на опухолевый процесс при беременности. Подобный персонализированный подход позволит улучшить результаты лечения пациенток молодого возраста на фоне беременности.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Участие авторов:

Чойнзонов Е.Л. — критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Кульбакин Д.Е. — предложение тематики литературного обзора, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Диль О.С. — работа с литературой, анализ полученных результатов, написание статьи;

Чернышова А.Л. — написание статьи, работа с литературой, курация больной, анализ полученных результатов; Черняков А.А. — работа с литературой, курация больной, перевод иностранной литературы; Федорова И.К. — курация больной.

Authors' contributions

Choinzonov E.L. — provided critical review with valuable intellectual contributions;

Kulbakin D.E. — proposed the literature review topics, provided critical review with valuable intellectual contributions; Dil O.S. — engaged in literature research, conducted analysis of the obtained results, and contributed to article writing;

Chernyshova A.L. — participated in composing the article, conducted literature research, provided patient care, and contributed to the analysis of obtained results;

Chernyakov A.A. — conducted literature research, provided patient care, and performed the translation of foreign literature;

Kazanovna I.F. — provided patient care.

ЛИТЕРАТУРА

1. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022:239 [Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, eds. The state of oncological care to the population of Russia in 2021. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute - branch of the Federal State Budgetary Institution «NMHC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia. 2022:239 (In Russ.)].
2. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human Papillomaviruses. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2007.
3. Tommasino M. The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. *Semin Cancer Biol.* 2014;26:13-21. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2013.11.002>.
4. zur Hausen H. Papillomavirus infections--a major cause of human cancers. In *Infections Causing Human Cancer*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag; 2006:145-243.
5. Dalianis T. Human papillomavirus and oropharyngeal cancer, the epidemics, and significance of additional clinical biomarkers for prediction of response to therapy (Review). *Int J Oncol.* 2014;44(6):1799-805. <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2355>.
6. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2012;100(Pt B):1-441.
7. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Черняков А.А., и др. Особенности течения меланомы на фоне беременности. *Вопросы онкологии.* 2023;69(2):322-7 [Chernyshova AL, Kolomiets LA, Chernyakov AA, et al. Features of the course of melanoma during pregnancy. *Voprosy Onkologii.* 2023;69(2):322-7 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-2-322-327>.
8. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: по-на magna, not anymore. *Eur J Cancer.* 2006;42(2):126-40. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.10.014>.
9. Le Guevelou J, Lebars S, Kammerer E, et al. Head and neck cancer during pregnancy. *Head Neck.* 2019;41(10):3719-3732. <https://doi.org/10.1002/hed.25877>.
10. Javitt MC. Cancer in pregnancy: overview and epidemiology. *Abdom Radiol (NY).* 2023;48(5):1559-1563. <https://doi.org/10.1007/s00261-022-03633-y>.

Поступила в редакцию 20.05.2023

Прошла рецензирование 14.06.2023

Принята в печать 15.06.2023

Сведения об авторах

Чойнзонов Евгений Лхаматирович / Choinzonov Evgeny Lhamatsyrenovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3651-0665>, SPIN-код: 2240-8730.

Кульбакин Денис Евгеньевич / Kulbakin Denis Evgenievich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3089-5047>, SPIN-код: 3898-9456.

Диль Ольга Сергеевна / Dil Olga Sergeevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6562-7574>, SPIN-код: 7265-4352.

Чернышова Алена Леонидовна / Chernyshova Alyona Leonidovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8194-2811>, SPIN-код: 2522-7513.

Черняков Александр Алексеевич / Chernyakov Alexander Alekseevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0829-0340>, SPIN-код: 6269-5998.

Федорова Ирина Казановна / Fedorova Irina Kazanovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7540-8532>, SPIN-код: 2761-7650.



М.В. Мнихович¹, Н.В. Ененков², Л.М. Ерофеева¹, Т.В. Безуглова¹, И.А. Ширипенко^{1,3}

Морфогенез и патологические изменения дополнительной (аберрантной) молочной железы у человека

¹«НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына» ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва

²ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань

³ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

M.V. Mnikhovich¹, N.V. Enenkov², L.M. Erofeeva¹, T.V. Bezuglova¹, I.A. Shiripenko^{1,3}

Morphogenesis and Pathological Changes of Additional (Aberrant) Mammary Gland in Humans

¹Avtsyn Research Institute Of Human Morphology Of Federal State Budgetary Scientific Institution «Petrovsky National Research Centre Of Surgery», Moscow, the Russian Federation

²Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan, the Russian Federation

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, the Russian Federation

Дополнительные молочные железы развиваются в результате неполной регрессии эмбриональных молочных линий не только у женщин, но и у мужчин, располагаются преимущественно в подмышечной впадине. Эти железы могут не иметь внешних проявлений (наличие соска и ареолы). Симптоматически проявляются циклическими болями и отеком во время менструации и беременности, обусловленными гормональными перестройками. Дополнительные молочные железы могут претерпевать и доброкачественные, и злокачественные патологические изменения, также как обычные анатомические молочные железы. В связи с низкой частотой встречаемости дополнительной молочной железы (у 2–6 % женщин) и ее патологических изменений, большая часть мировой литературы включает описания отдельных клинических случаев. Поэтому цель настоящего обзора: рассмотреть структуру, нормальный морфогенез и патологические изменения дополнительной молочной железы. Для подготовки обзора проведен поиск литературы по базам данных Scopus, Web of Science, Medline, PubMed, CyberLeninka, РИНЦ и CNKI. При анализе использованы отечественные и зарубежные научные и клинические исследования, индексируемые в базах данных Scopus, Web of Science, PubMed, из них 31 % опубликованы за последние 5 лет. Использовано 72 источника для написания данного литературного обзора.

Ключевые слова: обзор исследований дополнительной молочной железы; дополнительная ткань молочной железы; эктопическая ткань молочной железы; эктопическая молочная железа; аберрантная молочная железа

Для цитирования: Мнихович М.В., Ененков Н.В., Ерофеева Л.М., Безуглова Т.В., Ширипенко И.А. Морфогенез и патологические изменения дополнительной (аберрантной) молочной железы у человека. Вопросы онкологии. 2023;69(5):927–937. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-927-937

Accessory breasts develop because of partial regression of embryonic mammary lines not only in women but also in men and are predominantly located in the axillary region. These glands may not have external manifestations (the presence of a nipple and areola). They manifest symptomatically with cyclic pain and oedema during menstruation and pregnancy, due to hormonal changes. Accessory breast can undergo both benign and malignant pathological changes, just like normal anatomical mammary glands. Due to the low prevalence of accessory breasts (in 2–6% of women) and their pathological changes, most of the global literature includes descriptions of individual clinical cases. Therefore, the aim of this review is to examine the structure, normal morphogenesis, and pathological changes of accessory breasts.

In preparation for this review, we conducted a comprehensive literature search using databases such as Scopus, Web of Science, Medline, PubMed, CyberLeninka, RINC, and CNKI. We analyzed both domestic and international scientific and clinical studies indexed in Scopus, Web of Science, and PubMed, with 31 % of these studies being published within the last 5 years. In total, we referenced 72 sources for the composition of this literature review.

Keywords: review of research on accessory breast; accessory breast tissue; ectopic breast tissue; ectopic breast; aberrant breast

For citation: Mnikhovich MV, Enenkov NV, Erofeeva LM, Bezuglova TV, Shiripenko IA. Morphogenesis and pathological changes of additional (aberrant) mammary gland in humans. Voprosy Onkologii. 2023;69(5):927–937 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-927-937

✉ Контакты: Максим Валерьевич Мнихович, mnichmaxim@yandex.ru

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее распространенных видов рака у

женщин. Однако не меньшую актуальность имеет проблема наличия дополнительной или эктопической ткани молочной железы, которая также подвержена злокачественной трансформации.

Принято считать, что эктопическая ткань молочной железы является производной «молочных гребней» и располагается по ходу молочной линии.

В связи с тем, что в литературе существуют различные термины для обозначения эктопической ткани молочной железы, стоит разграничить между собой следующие понятия: «нештатная молочная железа», «аберрантная или дополнительная молочная железа» и «маммароподобные железы» (рис. 1). Нештатная молочная железа имеет соски, ареолы или и то, и другое с различным составом железистой ткани [1]. В основном она присутствует вдоль эмбрионального гребня молочной железы, но также может возникать на щеке, шее, плече, бедре или ягодице [2]. Патологоанатомические описания структуры нештатной молочной железы обычно включают организованную протоковую систему, сообщающуюся с вышележащей кожей. Нештатная молочная железа обычно реагирует на все физиологические изменения репродуктивного цикла [3].

Маммароподобные железы (МПЖ) являются нормальной анатомической структурой аногенитальной области и имеют общие черты с апокринными потовыми железами [4]. Они локализуются у женщин преимущественно в складке между половыми губами, в области

промежности и вокруг анального отверстия, у мужчин — в венечной борозде, на вентральной стороне полового члена и в перианальной области [5]. Основными чертами МПЖ являются их способность формировать лобулярные структуры, напоминающие молочные железы, промежуточное гистологическое строение между эккринными и апокринными железами и наличие выраженной фиброзной стромы, которая отсутствует у эккринных и апокринных желез [6]. Также МПЖ отличаются от потовых желез циклическими изменениями эпителия и стромы, и экспрессией рецепторов к прогестерону и эстрогенам.

Аберрантная или дополнительная ткань молочной железы (АВТ, от англ. additional breast tissue) встречается с частотой 0,3–6 % [7] в общей популяции и чаще среди азиатов [8]. Она представляет собой дивертикулярную форму молочной железы во время внутриутробного периода, которая впоследствии теряет связь с ипсилатеральной молочной железой. В отличие от нештатной молочной железы, она не имеет организованной секреторной системы и не сообщается с вышележащей кожей. Первый случай АВТ был описан в 1872 г. Е. Harting у 30-летней женщины в области большой половой губы. Известно, что наиболее распространенным местом локализации дополнительной

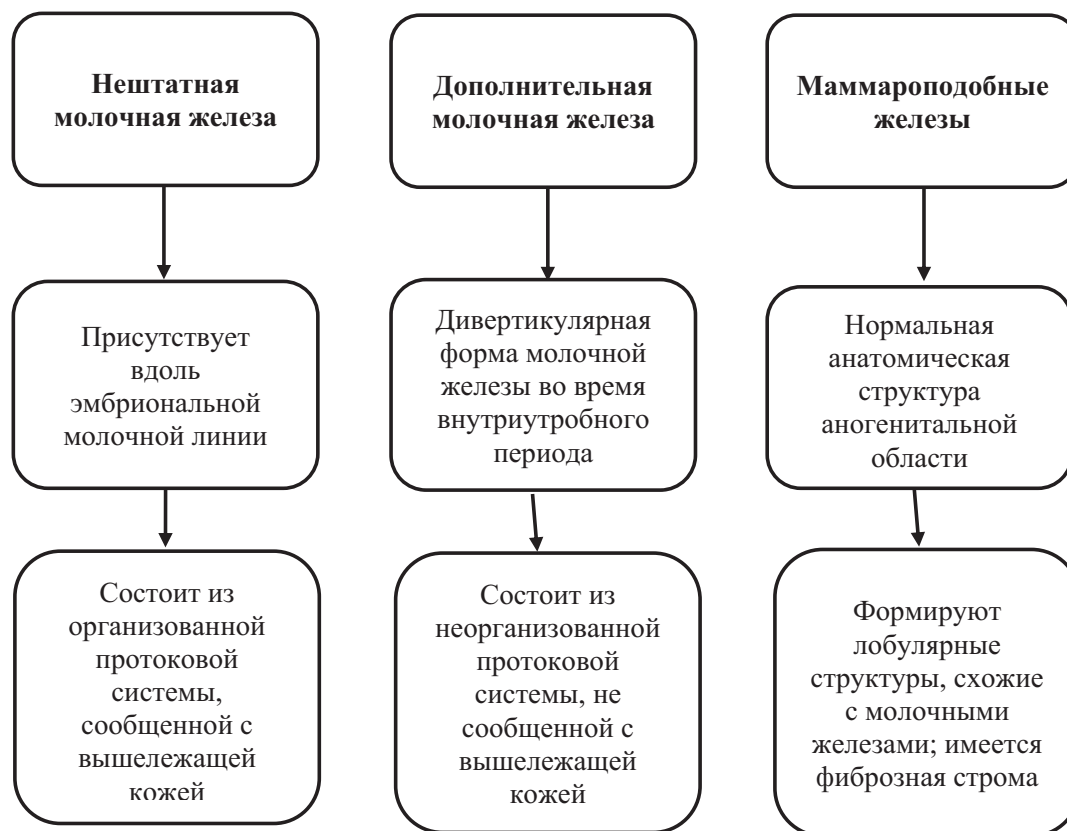


Рис. 1. Сравнительная характеристика понятий «нештатная молочная железа», «дополнительная молочная железа» и «маммароподобные железы»

ткани молочной железы является подмышечная впадина (от 60 % до 70 % случаев) [9], однако также описаны случаи развития дополнительной ткани молочной железы на лице [10], конечностях [11], спине [12] и вульве [13].

АВТ может претерпевать те же физиологические и патологические изменения, что и нормальная ткань молочной железы. Она становится симптоматичной в период менархе, беременности, кормления грудью и реагирует на колебания гормонального фона [14]. К ним относят гормональный отек, воспалительный процесс, изменения в период лактации и злокачественная трансформация.

РМЖ, возникающий при АВТ, составляет менее 1 % от всех случаев РМЖ [15], причем 95 % из них возникают в аберрантной ткани молочной железы, а 5 % случаев — в нештатной молочной железе [16]. Известно, что исход рака дополнительной молочной железы неблагоприятный из-за его редкости, раннего поражения лимфатических узлов и поздней диагностики [17].

Учитывая низкую частоту встречаемости дополнительной ткани молочной железы и ее патологических изменений, большая часть мировой литературы включает описания отдельных клинических случаев.

Цель настоящего обзора: рассмотреть структуру, нормальный морфогенез и патологические изменения дополнительной молочной железы.

Морфогенез дополнительной ткани молочной железы

Согласно данным Nai Yang Fu с соавт. (2020), развитие молочной железы проходит в три основные стадии: 1) эмбриональную, 2) пубертатную и 3) репродуктивную [18].

Развитие молочной железы начинается с формирования эпителиальных тяжей (молочных линий), тянущихся от подмышечной впадины до паховой области и внутренней поверхности бедер. У людей молочные линии формируются в течение первого триместра и дают начало пяти парам эллиптических плакод (утолщения эктодермы). Впоследствии происходит их дифференцировка и остается только одна пара плакод. Эпителиальные тяжи инвагинируют вглубь подлежащей мезенхимы молочной железы, где пролиферируют и распространяются в направлении нижележащей жировой подушки. В норме остаются только грудные тяжи, которые разветвляются на систему выводных протоков, а остальные атрофируются (рис. 2) [19, 20]. Точные процессы, лежащие в основе спецификации и формирования структуры молочной железы во время эмбриогенеза, остаются неясными, но индуктивные сигналы от мезенхимы, вероятно, имеют важное значение. Считается, что в развитии молочной железы ключевую роль играет эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) [21]. ЭМП наблюдается как при нормальном гистогенезе молочной железы (ЭМП I типа), так и при канцерогенезе (ЭМП III типа), поскольку клетки, инициирующие опухоль молочной железы, приобретают свойства стволовых клеток благодаря ЭМП [22]. Члены семейства белков фактора роста фибробластов (FGF), трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) и белков WNT-пути регулируют передачу сигналов в эмбриональных тканях молочной железы, влияя на ее морфогенез. Доказано, что сигналы WNT-пути инициируют специализацию молочных линий. Так, сверхэкспрессия ингибитора белков WNT-пути, Dickkopf (DKK1) в эктодерме блокировала образование плакод молочных желез [23].

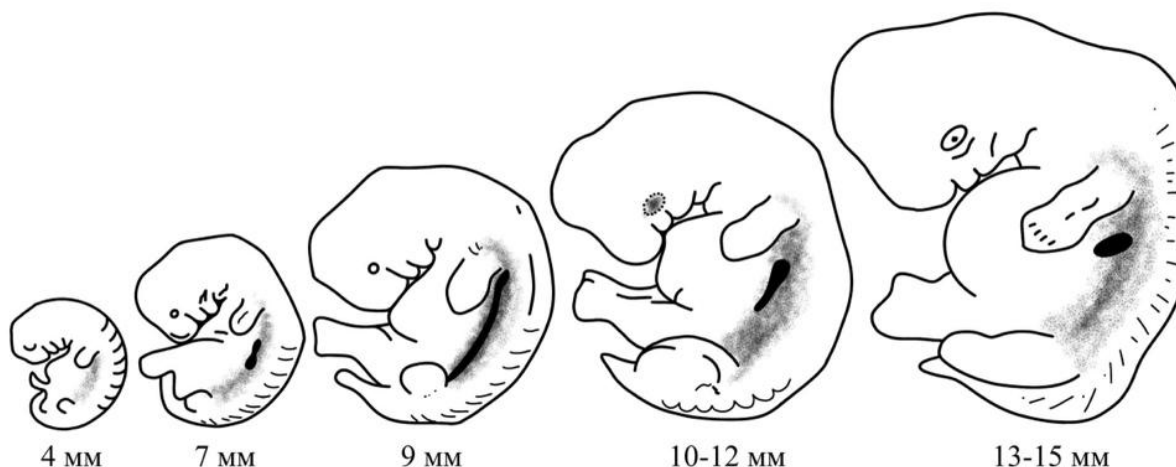


Рис. 2. Развивающийся зачаток молочной железы у человеческого эмбриона. Заштрихованный участок обозначает область, охватывающую полосу молочных желез. Черная область — молочная линия, кульминацией которой является формирование молочной железы у зародыша 13–15 мм (по Н. Portery, 1974 с изм.) [24]

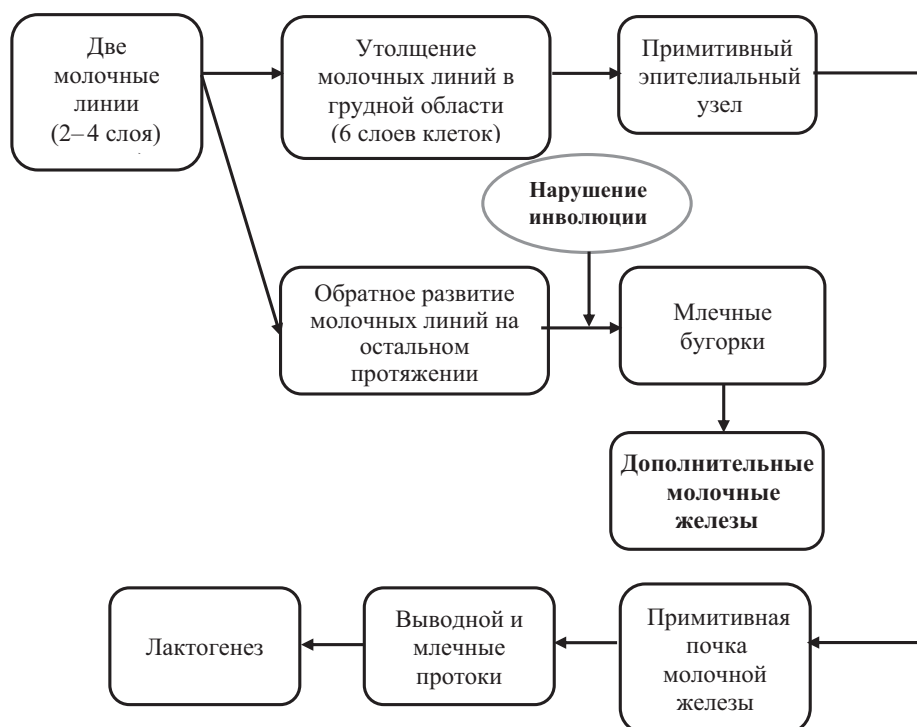


Рис. 3. Схема развития молочной железы и добавочной молочной железы

Считается, что в случаях, если апоптическая эмбриологическая регрессия неполная, развиваются дополнительные ткани молочной железы (рис. 3). Также для объяснения возникновения АВТ были предложены теория Хьюза о случайной миграции первичных клеток молочной железы от гребня молочной железы [25] и теория Шульца о смещении молочных линий в боковом направлении или каудально [26]. АВТ развивается во время полового созревания и беременности из-за гормональных воздействий. На примере клинического случая Р. Thasanabanchong с соавт. (2020) описали развитие эктопического РМЖ в виде подкожной массы на реберном гребне на фоне приема оральных контрацептивов [27]. Полителия (дополнительный сосок) развивается на третьем месяце эмбриогенеза при нарушении инволюции молочного гребня, она проявляется при рождении [28].

Помимо этого, наличие дополнительной ткани молочной железы в нетипичных местах (лицо, шея, конечности) объясняется не только нарушением эмбриогенеза, но и изменениями в апокринных потовых железах (метаплазией), поскольку в эмбриогенезе молочные и потовые железы дифференцируются из общих стволовых клеток (теория Пфайфера) [29].

Влияние гормонов на развитие и дифференцировку молочных желез

На развитие и дифференцировку молочных желез влияют гормоны гонад, надпочечников

и гипофиза. Половое созревание начинается с триггера эстрогена и местных факторов роста (например, эпидермальный фактор роста человека-2), которые приводят к удлинению протоков молочных желез, стимулируя пролиферацию клеток в протоковых почках [30]. Впоследствии прогестерон стимулирует процесс бокового ветвления и развитие альвеолярных почек. Таким образом, синергизм действия эстрогена и прогестерона во время полового созревания приводит к образованию сложного эпителиального протокового дерева, которое простирается вдоль всей жировой подушки молочной железы.

Клинические наблюдения и экспериментальные данные показывают, что избыток андрогенов подавляет рост молочной железы, несмотря на нормальный уровень эстрогена [31]. Гипотеза о том, что андрогены непосредственно участвуют в канцерогенезе молочной железы, основана на присутствии рецепторов андрогена (ARs) в эпителиальных клетках большинства случаев РМЖ [32]. Клинические данные подтверждают, что значительное количество низкодифференцированных карцином молочной железы являются ER-негативными, PR-негативными, но AR-позитивными [33].

На начальной стадии беременности прогестерон вызывает резкий всплеск клеточной пролиферации, что приводит к обширному вторичному и третичному разветвлению протокового дерева. Прогестерон и пролактин координируют дифференцировку альвеолярных почек в функциональные единицы, продуцирующие молоко,

альвеолы. Одновременный ангиогенез приводит к тому, что альвеолы покрываются сетью капилляров. Считается, что прогестерон индуцирует эти изменения в молочной железе паракринным образом, воздействуя на протоковые эпителиальные клетки, экспрессирующие рецептор прогестерона (PR). При активации прогестероном PR-позитивных эпителиальных клеток, они вызывают пролиферацию соседних PR-негативных клеток, секретируют гормон роста и белки Wnt-пути. Молекулярные механизмы включают сигналы активатора транскрипции (Stat3) и янускиназы 2 (Jak2) и активатора рецептора лиганда ядерного фактора карра В (RANKL) [34].

Также отмечается роль гормонов при РМЖ. Эстроген является хорошо известным фактором риска развития РМЖ. Экспрессия рецепторов эстрогена (ER) как в ядре, так и в цитоплазме опухолевых клеток позволяет индуцированным эстрогеном сигнальным путям стимулировать выживание и пролиферацию опухолевых клеток при РМЖ. Исследование Н. Chung и соавт. (2017) показывает, что воздействие эстрогена во время инволюции молочной железы может увеличить риск развития РМЖ [35]. Каноническая модель противоопухолевого действия эстрогена включает в себя рецептор эстрогена α (ER α). Активируемый эстрогеном ER α усиливает регуляцию протоонкогенов и подавляет регуляцию генов-супрессоров опухолей, а также взаимодействует с сигнальными каскадами, такими как PI3K-ILK-AKT и Src-ERK для передачи сигналов факторов роста [36]. Также имеются доказательства того, что эстроген способствует развитию опухоли через ее микроокружение, что связано с его иммуномодулирующей функцией [37]. Появляются исследования, доказывающие роль прогестерона и гормона роста в онкогенезе при РМЖ [36].

Клиническая картина

Дополнительные молочные железы могут состоять из соска, ареолы, паренхимы молочной железы и их комбинаций. В 1915 г. Kajava разработал систему классификации дополнительных молочных желез, которая актуальна и в наши дни (табл. 1) [38]. Дополнительные молочные железы также могут претерпевать патологические изменения как доброкачественные, так и злокачественные, от фиброаденомы [39] и внутрипротоковой папилломы [40] до образования карциномы. Карцинома дополнительных молочных желез встречается редко [41]. Предполагается, что пациентки с дополнительными подмышечными молочными железами должны пройти скрининг на доброкачественные и злокачественные заболевания в обеих грудных молочных железах [42].

Таблица 1. Классификация Kajava [1]

Тип (класс)	Описание
I	Состоит из всей молочной железы, включая железистую ткань, сосок и ареолу
II	Состоит только из железистой ткани и соска, без ареолы
III	Состоит только из железистой ткани и ареолы, без соска
IV	Состоит только из железистой ткани
V	Состоит только из соска и ареолы, без железистой ткани
VI	Состоит только из соска (полителия)
VII	Состоит только из ареолы (polythelia areolaris)
VIII	Состоит только из волос (polythelia pilosa)

Доброкачественные изменения в АВТ

Фиброаденома подмышечной молочной железы. Фиброаденома является распространенным доброкачественным поражением нормальной ткани молочной железы, однако ее появление в дополнительных тканях молочной железы встречается очень редко, и в литературе описаны только несколько случаев. Данное новообразование клинически значимо, поскольку связано с другими врожденными аномалиями развития мочевыделительной (аденокарцинома почек, гидронефроз, поликистоз и др.) [43] и сердечно-сосудистой систем [44]. Кроме того, если опухоль возникает в подмышечной впадине или в паховой области, она может по клиническим признакам мимикрировать под другие опухолевые поражения, такие как лимфома или лимфаденопатии. Обычно у таких пациентов нет симптомов, непосредственно связанных с фиброаденомой, однако у большинства из них наблюдается циклическая боль, вызванная тканью АВТ. Такая боль часто возникает при отеках, вызванных гормональными изменениями во время менструации и беременности, их тяжесть часто требует хирургического лечения [45]. В литературе сообщается примерно о 40 случаях фиброаденомы в добавочных молочных железах.

Gajaria и соавт. (2017) описали фиброаденому в подмышечной эктопической ткани молочной железы, имитирующую лимфаденопатию у 37-летней женщины с жалобами на отек в правой подмышечной впадине [43]. Для диагностики была проведена аспирационная цитология с окраской мазка по Папаниколау с использованием метода Rapid PAP. По оценке мазка был поставлен диагноз фиброаденомы по следующим признакам: скопления эпителиальных клеток протоков с вкраплениями миоэпителиальных клеток; многочисленные одиночные голые ядра; фрагменты фибромиксоидной стромы. Однако лимфоидные клетки не были обнаружены, что исключает лимфаденопатию.

Е. Yefer и YA. Shibiru (2022) описали клинический случай фиброаденомы в подмышечной дополнительной молочной железе, которая клинически рассматривалась как лимфома, у 28-летней женщины, которая на протяжении 3 мес. жаловалась на отек левой подмышечной впадины [46]. УЗИ органов брюшной полости и таза и эхокардиография были в норме. С помощью тонкоигольной аспирационной цитологии с окраской мазка по Райту был поставлен диагноз фиброаденома по следующим признакам: клеточные аспираты плотных скоплений протоковых клеток, многочисленные рассеянные голые ядра на заднем плане и фрагменты фибромиксоидной стромы. Лимфоидные клетки не были обнаружены. Аналогичные данные о фиброаденоме подмышечной ткани молочной железы были также представлены Goyal и соавт. (2014) и Singh и соавт. (2014).

Таким образом, дифференциальный диагноз фиброаденомы подмышечной ткани молочной железы включает аспирационную цитологию с окраской мазков по Райту и Папаниколау. Диагностическими признаками являются: 1) скопления эпителиоцитов выводных протоков, 2) многочисленные пустые ядра, 3) фибромиксоидная строма и 4) отсутствие лимфоидных клеток.

В ретроспективном анализе SR. Lee (2021) данных 2 310 пациентов с подмышечной дополнительной молочной железой, проходивших лечение в больнице Республики Корея, с января 2014 г. по октябрь 2019 г. [47]. Пациенты были разделены на 2 группы: с фиброаденомой ($n = 39$) и без нее ($n = 2271$) соответственно. Всем пациентам было выполнено полное иссечение ткани добавочной молочной железы.

У 39 пациентов наблюдалась пальпируемая фиброаденома, циклическая подмышечная боль. У 5 из них были фиброзно-кистозные изменения. Индекс массы тела в группе с фиброаденомой был ниже, чем в группе без фиброаденомы (19,9 против 22,3 кг/м² соответственно; $p < 0,000$). Появление симптомов, связанных с подмышечной дополнительной молочной железой, было более частым после полового созревания в группе с фиброаденомой (79,5 %), чем в группе без фиброаденомы (57,0 %) ($p = 0,008$). Все пациенты были удовлетворены степенью облегчения послеоперационной боли, исчезновением пальпируемых поражений и косметическим улучшением. Ни у одного пациента не развился рецидив фиброаденомы. Таким образом, полное иссечение ткани АВТ и фиброаденомы целесообразно у пациентов с фиброаденомой подмышечной дополнительной молочной железы.

В литературе имеются данные, что фиброаденома может рецидивировать вторично по отношению к остаточному росту опухолевой ткани

после полного иссечения, или новая фиброаденома может развиваться в оставшейся подмышечной ткани молочной железы.

Тубулярная аденома молочной железы является редкой доброкачественной эпителиальной опухолью. О ней сообщается лишь в нескольких литературных источниках, большинство из них идентифицированы у молодых женщин репродуктивного возраста [48]. Клинически трудно отличить тубулярную аденому от других доброкачественных поражений (фиброаденомы) и от РМЖ (тубулярной карциномы), поэтому патологоанатомическое обследование обычно необходимо для постановки точного диагноза и окончательного лечения.

Гистологически тубулярная аденома характеризуется наличием плотно упакованных трубчатых или ацинарных структур, правильных по размеру и форме с редкой промежуточной стромой, в отличие от фиброаденомы, которая содержит обильную строму [49]. Однако тубулярная аденома и фиброаденома могут сосуществовать в одном очаге поражения, что позволяет предположить, что их патогенез тесно связан [50].

Злокачественные изменения в АВТ

Эктопическая ткань молочной железы состоит из изолированного фрагмента железистой ткани и более склонна к злокачественной трансформации, чем нормальная ткань молочной железы, поскольку застойные явления, возникающие в просветах протоков, способствуют развитию злокачественности [51].

Рак дополнительной ткани молочной железы или эктопический РМЖ является редким новообразованием, на долю которого приходится менее 1 % всех случаев РМЖ [52]. Однако имеются данные, что злокачественной трансформации более подвержена дополнительная ткань молочной железы. Так, Нихон-Янаги и соавт. показали, что частота муцинозной карциномы и апокринной карциномы при дополнительной молочной железе составила 7,8 % и 6,3 % соответственно [53]. Маршалл и соавт. выявили высокую частоту инфильтрирующей дольковой карциномы (9,5 %) в дополнительной молочной железе [54]. Частота этих типов высока по сравнению с частотой в нормальной анатомической молочной железе: инфильтрирующая дольковая карцинома (3 %), муцинозная карцинома (2,9 %), апокринная карцинома (1,1 %).

В литературе исследований эктопического РМЖ недостаточно и большая часть из них представляет собой сообщения о клинических случаях. Отмечено, что злокачественное новообразование в дополнительной молочной железе имеет более агрессивное течение, раннюю инва-

зию в окружающую ткань и раннее метастазирование. Трудности диагностики связаны с тем, что эктопический РМЖ долго может оставаться незамеченным, его часто путают с другими поражениями кожи, такими как подкожная липома, абсцесс, лимфомы, метастазы в лимфатические узлы, метастатические карциномы и доброкачественные изменения, которые могут включать фиброаденомы и филоидные опухоли, но чаще фиброзно-кистозную болезнь [55].

В связи с этим диагностический подход и лечение эктопического РМЖ не установлены и нет четких рекомендаций, тем не менее, решающая роль в подтверждении диагноза отводится гистологическому и иммуногистохимическому исследованиям. Кроме того, ткань лимфатического узла должна отсутствовать в полях зрения микропрепаратов, чтобы исключить возможность того, что поражение является метастатической опухолью. Из существующих литературных источников преимущественным местом появления эктопического РМЖ является подмышечная область [55], однако встречаются и другие локализации, например, над реберным гребнем [27], на лице [10], конечностях [11], спине [12] и вульве [13]. Описаны случаи двухстороннего появления эктопического РМЖ [56].

Наиболее распространенным гистологическим типом эктопического РМЖ является инвазивная протоковая карцинома, на долю которой приходится 75–79 % всех случаев, за которой следуют лобулярные, медуллярные, муцинозные, апокринные, папиллярные и цистосаркомные филоиды [57]. Инвазивная протоковая карцинома имеет пять подтипов: смешанный (45,6 %), классический (30,4 %), тубуло-долевой (13,5 %), солидный (6,4 %) и альвеолярный (4,1 %), среди которых тубуло-долевой имеет лучшие показатели по выживаемости пациентов и прогнозу [58].

S. Mandal и соавт. (2020) описали проявление инвазивной протоковой карциномы подмышечной ткани молочной железы у 43-летней женщины с семейным анамнезом РМЖ [59]. УЗИ правой подмышечной впадины показало неясную гипоехогенную область. В течение года она отмечала увеличение новообразования в размере и было решено удалить его. По гистологическому исследованию поставлен диагноз инвазивная аденокарцинома дополнительной ткани молочной железы, поскольку биопсия была отрицательной на поражение лимфатических узлов. Также было проведено иммуногистохимическое исследование на рецепторы эстрогена (ER), прогестерона (PR), HER-2/neu и Ki67. Рецепторы эстрогена были положительными в 20 % клеток, рецепторы прогестерона были положительными в 25 % клеток, HER-2/neu был положительным со счетом 3+, а ин-

декс пролиферации Ki67 составил 40 %. Аналогичные данные были также представлены O. Friedman-Eldar и соавт. (2021) [60], S.Y. Lim (2016) [61] и R. Khan (2019) [62].

В исследовании T. Nguyen и соавт. (2022) отмечено, что химиотерапия при инвазивной протоковой карциноме соответствует рекомендациям по лечению РМЖ, что наводит на мысль о единстве молекулярных механизмов онкогенеза этих опухолей [63]. Так, антрациклины, такие как доксорубин или эпирубин, снижают ежегодный риск рецидива рака на 2 %, в то время как таксаны, такие как паклитаксел и доцетаксел, подходят для пациентов с положительными лимфатическими узлами [64].

В клиническом исследовании P. Thasanabanchong и соавт. (2020) описан рак дополнительной ткани молочной железы на реберном гребне [27]. У 51-летней женщины отмечалась четко очерченная круглая масса ниже ее левой груди на 2 см. При иммуногистохимических исследованиях рецептор эстрогена (ER) был отрицательным, но положительная активность рецепторов прогестерона (PgR) составляла 40 % опухолевых клеток. HER-2/neu был отрицательным. Ki-67, используемый в качестве индекса пролиферации, составлял 70 %.

В исследовании M. Chang Park и соавт. (2002) проведен анализ 11 клинических случаев (средний возраст пациентов составил 60 лет) первичной инфильтрирующей протоковой аденокарциномы, возникающей в эктопической ткани молочной железы на вульве [65]. Первыми симптомами были масса (узелок), язва или выделения. Поражения чаще возникали на правой, чем на левой стороне вульвы. Опухоли демонстрировали широкий диапазон размеров (1,5–20 см). Гистологически во всех 11 случаях выявлена инфильтрирующая протоковая карцинома. У одного пациента была смешанная лобулярная карцинома, а у другого — муцинозный компонент. Иммуногистохимически у всех пациентов были положительные результаты на рецепторы эстрогена и прогестерона.

Примечательно, что подмышечная локализация карцином молочной железы имеет высокую частоту встречаемости в дополнительной ткани молочной железы у мужчин. Рак добавочной молочной железы у мужчин, как правило, имеет худший прогноз, чем у женщин, поскольку диагноз, как правило, ставится несвоевременно.

В систематическом обзоре L. Pang и соавт. (2021) проведен ретроспективный анализ 16 исследований, посвященных эктопическому РМЖ у мужчин [66]. Установлено, что наиболее частым гистологическим диагнозом была инвазивная протоковая карцинома (7/16), за которой следовала малодифференцированная аденокарцинома

(5/16). Среди 15 пациентов с гистологическими диагнозами 10 были ER-положительными (66,7 %), 9 были PR-положительными (60 %) и 5 были положительными на HER-2/neu (33,3 %).

Таким образом, любой подкожный гипоеогенный узелок, расположенный вдоль линии молочных желез без признаков воспаления, должен вызывать подозрение на возможность эктопического РМЖ. Требуется дифференциальный диагноз с подробным иммуногистохимическим анализом на рецепторы прогестерона и эстрогена, индекс Ki-67, HER-2/neu.

Возможные молекулярные механизмы онкогенеза в дополнительной ткани молочной железы

Роль TGF- β . Трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) представляет собой плеiotропный цитокин, который регулирует все фазы постродового развития молочной железы, включая ветвление, лактацию и инволюцию. TGF- β также является мощным опухолевым супрессором, который управляет практически всеми аспектами патофизиологии эпителиальных клеток молочной железы, включая их способность к пролиферации, миграции и дифференцировке, выживанию [67].

Во время онкогенеза молочной железы генетические и эпигенетические механизмы угнетают функции TGF- β , подавляющие опухоль, тем самым усиливая развитие и прогрессирование развивающегося РМЖ. Онкогенез молочной железы также вызывает значительные изменения в структуре РМЖ и его окружении, что дополнительно подавляет активность TGF- β .

Данные события придают TGF- β способность стимулировать инвазию и метастазирование клеток РМЖ на поздней стадии. Это своеобразное преобразование функции TGF- β известно как «Парадокс TGF- β » [68]. Появляющееся объяснение дихотомических функций TGF- β может отражать его способность генерировать раковые стволовые клетки посредством стимуляции эпителиально-мезенхимального перехода (EMT), необходимого для инициации онкогенной передачи сигналов TGF- β в клетках РМЖ. В соответствии с этим, устойчивость РМЖ к химиотерапии явно связана с приобретением EMT, в частности, вызванной TGF- β , и с изменениями в микроокружении опухоли [69]. То, как именно TGF- β участвует в этих разнонаправленных событиях, остается областью активных научных исследований, однако недавние результаты показывают, что дисбаланс между каноническими и неканоническими входными сигналами TGF- β проявляется в «парадоксе TGF- β » и приобретении онкогенной активности TGF- β [68].

Адиогенез. Инволюция молочной железы характеризуется постепенным замещением эпителия и стромы молочной железы фиброзной и жировой тканью и регрессией долек 2–3 типа до долек 1 типа. Взаимодействие между адипоцитами и раковыми клетками может привести к их перепрограммированию в ассоциированные с раком адипоциты, ответственные за обильную секрецию адипокинов, которые усиливают адгезию, миграцию и инвазию раковых клеток. Совместные культуры стволовых клеток адипоцитов с клетками MCF7 показали усиление пролиферации опухолевых клеток из-за активируемого эстрогеном ответа, опосредованного лептином [70]. Известно, что сверхэкспрессия адипокина SFRP1 (secreted frizzled related protein 1) индуцирует снижение внутриклеточных уровней β -катенина, что позволяет предположить, что адиогенез активируется негативной регуляцией канонического сигнального пути Wnt с помощью SFRP1 [71]. В случае аномально недостаточной экспрессии SFRP1 можно предположить, что преадипоциты и стволовые клетки адипоцитов не способны дифференцироваться в зрелые адипоциты, что приводит к избыточной экспрессии цитокинов и адипокинов, ответственных за хроническое воспаление ткани молочной железы. Неполная инволюция, потенциально связанная с отсутствием SFRP1, приводит к присутствию многочисленных эпителиальных клеток, способных стимулировать адипоциты для выработки большего количества энергии. Этот недостаток SFRP1 приводит также к гиперактивации сигнального пути Wnt, который отвечает за усиление клеточной пролиферации, адгезии и выживание опухолевых клеток. Ген SFRP1, по-видимому, имеет решающее значение на многих этапах для поддержания баланса между нормальным ремоделированием жировой ткани и онкогенезом.

Помимо этого, отмечено, что любой фактор риска, который может вызвать РМЖ, может также вызвать рак дополнительной молочной железы. Так, к генетическим факторам риска развития эктопического РМЖ относят следующие факторы: BRCA1, BRCA2, P53, PTEN, PALB2, RAD50 и CDH1, которые являются генами восприимчивости к развитию РМЖ, особенно BRCA2, который играет важную роль в восприимчивости к РМЖ у мужчин. Кроме того, появляются новые терапевтические стратегии, специфичные для рака BRCA1 и BRCA2, включая сшивающие агенты [72].

Заключение

Таким образом, изучение этиологии, патогенеза и способов диагностики дополнительной

ткани молочной железы показало, что дополнительные молочные железы развиваются в результате неполной регрессии эмбриональных молочных линий не только у женщин, но и у мужчин, располагаются преимущественно в подмышечной впадине, могут иметь или не иметь сосок и ареолу. Симптоматически проявляются циклическими болями и отеком во время менструации и беременности, вызванными гормональными перестройками. Дополнительные молочные железы могут претерпевать и доброкачественные, и злокачественные патологические изменения, также как нормальные анатомические молочные железы. В связи с этим в клинической практике следует учитывать состояния, связанные с дополнительными молочными железами, с целью не пропустить злокачественные изменения как у женщин, так и у мужчин. Анализ представленных в литературе данных свидетельствует о том, что прогноз при раке дополнительной молочной железы хуже, чем при раке обычной молочной железы в основном из-за несвоевременной диагностики и лечения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Мнихович М.В., Ерофеева Л.М. — концепция и дизайн исследования;

Мнихович М.В., Ененков Н.В., Ширипенко И.А. — сбор и обработка материала;

Мнихович М.В., Ененков Н.В., Ерофеева Л.М. — написание текста;

Мнихович М.В., Ерофеева Л.М., Безуглова Т.В., Ширипенко И.А. — редактирование.

Authors' Contributions

Mnikhovich M.V., Erofeyeva L.M. — contributed to conceptualization and research design;

Mnikhovich M.V., Enenkov N.V., Shiripenko I.A. — performed data collection and processing;

Mnikhovich M.V., Enenkov N.V., Erofeyeva L.M. — wrote the manuscript;

Mnikhovich M.V., Erofeyeva L.M., Bezuglova T.V., Shiripenko I.A. — performed editing.

ЛИТЕРАТУРА

- Evans DM, Guyton DP. Carcinoma of the axillary breast. *Journal of surgical oncology*. 1995;59(3):190-195. <https://doi.org/10.1002/jso.2930590311>.
- Cheong JH, Lee BC, Lee KS. Carcinoma of the axillary breast. *Yonsei medical journal*. 1999;40(3):290-293. <https://doi.org/10.3349/ymj.1999.40.3.290>.
- Marshall MB, Moynihan JJ, Frost A, et al. Ectopic breast cancer: case report and literature review. *Surgical oncology*. 1994;3(5):295-304. [https://doi.org/10.1016/0960-7404\(94\)90032-9](https://doi.org/10.1016/0960-7404(94)90032-9).
- Константинова АМ, Белоусова ИЭ, Кацеровская Д, и др. Аногенитальные маммароподобные железы и связанные с ними заболевания. Часть 1. Доброкачественные опухоли и опухолеподобные процессы аногенитальных желез. *Архив патологии*. 2017;79(1):43-51 [Konstantinova AM, Belousova IE, Kacerovska D, et al. Anogenital mammary-like glands and related lesions. Part 1. Benign tumors and tumor-like disorders. *Arkh Patol*. 2017;79(1):43-51 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/patol201779143-51>.
- Константинова АМ, Белоусова ИЭ, Кацеровская Д, и др. Морфология аногенитальных маммаро-подобных желез. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2017;12(1):83-92 [Konstantinova AM, Belousova IE, Kacerovska D, et al. Morphology of anogenital mammary-like glands. *Vestnik SPbSU. Medicine*. 2017;12(1):83-92 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2017.107>.
- Kazakov DV, McKee PH, Michal M, et al. Cutaneous Adnexal Tumors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins (LWW). 2012:830.
- Gutermuth J, Audring H, Voit C, et al. Primary carcinoma of ectopic axillary breast tissue. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2006;20(2):217-221. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2005.01362.x>.
- Lim SY, Jee SL, Gee T, et al. Axillary accessory breast carcinoma masquerading as axillary abscess: a case report. *Med J Malaysia*. 2016;71(6):370-371.
- Khan RN, Parvaiz MA, Khan AI, et al. Invasive carcinoma in accessory axillary breast tissue: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2019;59:152-155. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2019.05.037>.
- Koltuksuz U, Aydin E. Supernumerary breast tissue: a case of pseudomamma on the face. *J Pediatr Surg*. 1997;32(9):1377-8. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(97\)90327-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(97)90327-4).
- Conde DM, Kashimoto E, Torresan RZ, et al. Pseudomamma on the foot: an unusual presentation of supernumerary breast tissue. *Dermatol Online J*. 2006;12(4):7.
- Shreshtha S. Supernumerary Breast on the Back: a Case Report. *Indian J Surg*. 2016;78(2):155-7. <https://doi.org/10.1007/s12262-016-1443-8>.
- Godoy-Gijón E, Yuste-Chaves M, Santos-Briz A, et al. Mama ectópica vulvar [Accessory breast on the vulva (Span.)]. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103(3):229-32. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2011.02.015>.
- Loukas M, Clarke P, Tubbs RS. Accessory breasts: a historical and current perspective. *Am Surg*. 2007;73(5):525-8.
- Friedman-Eldar O, Melnikau S, Tjendra Y, et al. Axillary reverse lymphatic mapping in the treatment of axillary accessory breast cancer: a case report and review of management. *Eur J Breast Health*. 2021;18(1):1-5. <https://doi.org/10.4274/ejbh.galenos.2021.2021-7-3>.
- Madej B, Balak B, Winkler I, et al. Cancer of the accessory breast--a case report. *Adv Med Sci*. 2009;54(2):308-10. <https://doi.org/10.2478/v10039-009-0031-6>.
- Francone E, Nathan MJ, Murelli F, et al. Ectopic breast cancer: case report and review of the literature. *Aesthetic Plast Surg*. 2013;37(4):746-9. <https://doi.org/10.1007/s00266-013-0125-1>.
- Fu NY, Nolan E, Lindeman GJ, et al. Stem cells and the differentiation hierarchy in mammary gland development. *Physiol Rev*. 2020;100(2):489-523. <https://doi.org/10.1152/physrev.00040.2018>.
- Spina E, Cowin P. Embryonic mammary gland development. *Semin Cell Dev Biol*. 2021;114:83-92. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.12.012>.

20. Chen W, Wei W, Yu L, et al. Mammary development and breast cancer: a notch perspective. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2021;26(3):309-320. <https://doi.org/10.1007/s10911-021-09496-1>.
21. Slepicka PF, Somasundara AVH, Dos Santos CO. The molecular basis of mammary gland development and epithelial differentiation. *Semin Cell Dev Biol*. 2021;114:93-112. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.09.014>.
22. Мнихович МВ, Безуглова ТВ, Буньков КВ, и др. Роль эпителиально-мезенхимального перехода в формировании метастатического потенциала злокачественной опухоли на примере рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2022;3:251-259 [Mnikhovich MV, Bezuglova TV, Bunkov KV, et al. Role epithelial – mesenchymal transition in formation of metastatic potential of a malignant tumor on the example of a breast cancer. *Voprosy Onkologii*. 2022;68(3):251-9 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-3-251-259>.
23. Yin P, Wang W, Zhang Z, et al. Wnt signaling in human and mouse breast cancer: Focusing on Wnt ligands, receptors and antagonists. *Cancer Sci*. 2018;109(11):3368-3375. <https://doi.org/10.1111/cas.13771>.
24. Porter JC. Proceedings: Hormonal regulation of breast development and activity. *J Invest Dermatol*. 1974;63(1):85-92. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12678099>.
25. Hughes ES. The development of the mammary gland: arris and gale lecture, delivered at the Royal College of Surgeons of England on 25th October, 1949. *Ann R Coll Surg Engl*. 1950;6(2):99-119.
26. Schultz A. Pathologische Anatomie der Brustdrüse. *Weibliche Geschlechtsorgane*. 1933;1:208. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-5372-7_1.
27. Thasanabanchong P, Vongsaisuwon M. Unexpected presentation of accessory breast cancer presenting as a subcutaneous mass at costal ridge: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2020;14(1). <http://dx.doi.org/10.1186/s13256-020-02366-0>.
28. Halleland HH, Balling E, Tei T, et al. Polythelia in a 13-year old girl. *G Chir*. 2017;38(3):143-146. <http://dx.doi.org/10.11138/gchir/2017.38.3.143>.
29. Pfeifer JD, Barr RJ, Wick MR. Ectopic breast tissue and breast-like sweat gland metaplasias: an overlapping spectrum of lesions. *Journal of Cutaneous Pathology*. 1999;26(4):190-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0560.1999.tb01827.x>
30. Conneely OM, Mulac-Jericevic B, Lydon JP. Progesterone-dependent regulation of female reproductive activity by two distinct progesterone receptor isoforms. *Steroids*. 2003;68:771-8. [https://doi.org/10.1016/S0039-128X\(03\)00126-0](https://doi.org/10.1016/S0039-128X(03)00126-0).
31. Dimitrakakis C, Bondy C. Androgens and the breast. *Breast Cancer Research*. 2009;11(5). <http://dx.doi.org/10.1186/bcr2413>.
32. Nicolás Díaz-Chico B, Germán Rodríguez F, González A, et al. Androgens and androgen receptors in breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;105(1-5):1-15. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.11.019>.
33. Ogawa Y, Hai E, Matsumoto K, et al. Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological factors and biomarkers. *Int J Clin Oncol*. 2008;13(5):431-5. <https://doi.org/10.1007/s10147-008-0770-6>.
34. Timmermans-Sprang EPM, Gracanin A, Mol JA. Molecular signaling of progesterone, growth hormone, wnt, and HER in mammary glands of dogs, rodents, and humans: new treatment target identification. *Frontiers in Veterinary Science*. 2017;4. <http://dx.doi.org/10.3389/fvets.2017.00053>.
35. Chung HH, Or YZ, Shrestha S, et al. Estrogen reprograms the activity of neutrophils to foster protumoral microenvironment during mammary involution. *Sci Rep*. 2017;7:46485. <https://doi.org/10.1038/srep46485>.
36. Wong CW, McNally C, Nickbarg E, et al. Estrogen receptor-interacting protein that modulates its nongenomic activity-crosstalk with Src/Erk phosphorylation cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(23):14783-8. <https://doi.org/10.1073/pnas.192569699>.
37. Aupperlee MD, Zhao Y, Tan YS, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling is a key mediator of hormone-induced leukocyte infiltration in the pubertal female mammary gland. *Endocrinology*. 2014;155(6):2301-13. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1933>.
38. Cinpolat A, Bektas G, Seyhan T, et al. Treatment of a supernumerary large breast with medial pedicle reduction mammaplasty. *Aesth Plast Surg*. 2013;37:762-766. <https://doi.org/10.1007/s00266-013-0129-x>.
39. Azoz M, Abdalla A, Elhassan M. Fibroadenoma in ectopic breast tissue: a case report. *Sudan Med J*. 2014;50(2):112-5.
40. Dzodic R, Stanojevic B, Saenko V, et al. Intraductal papilloma of ectopic breast tissue in axillary lymph node of a patient with a previous intraductal papilloma of ipsilateral breast: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol*. 2010;5:17. <https://doi.org/10.1186/1746-1596-5-17>.
41. Lim SY, Jee SL, Gee T, et al. Axillary accessory breast carcinoma masquerading as axillary abscess: a case report. *Med J Malaysia*. 2016;71(6):370-371.
42. Arora BK, Arora R, Aora A, et al. Axillary accessory breast: presentation and treatment. *Int Surg J*. 2016;3:2050-3. <https://doi.org/10.18203/2349-2902.ISJ20163571>.
43. Gajaria PK, Maheshwari UM. Fibroadenoma in axillary ectopic breast tissue mimicking lymphadenopathy. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(3):ED01-ED02. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/23295.9358>.
44. Goyal S, Sangwan S, Singh P, et al. Fibroadenoma of axillary ectopic breast tissue: a rare clinical entity. *Clin Cancer Investig J*. 2014;3(3):242. <https://doi.org/10.4103/2278-0513.132120>.
45. Lee SR, Lee SG, Byun GY, et al. Axillary accessory breast: optimal time for operation. *Aesthetic Plast Surg*. 2018;42:1231-1243. <https://doi.org/10.1007/s00266-018-1128-8>.
46. Yefter ET, Shibiru YA. Fibroadenoma in axillary accessory breast tissue: a case report. *J Med Case Rep*. 2022;16(1):341. <https://doi.org/10.1186/s13256-022-03540-2>.
47. Lee SR. Surgery for fibroadenoma arising from axillary accessory breast. *Womens Health*. 2021;21(1):139. <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01278-5>.
48. Salemis NS, Gemenetzi G, Karagkiouzis G, et al. Tubular adenoma of the breast: a rare presentation and review of the literature. *J Clin Med Res*. 2012;4(1):64-7. <https://doi.org/10.4021/jocmr746w>.
49. Irshad A, Ackerman SJ, Pope TL, et al. Rare breast lesions: correlation of imaging and histologic features with WHO classification. *Radiographics*. 2008;28(5):1399-414. <https://doi.org/10.1148/rg.285075743>.
50. Hertel BF, Zaloudek C, Kempson RL. Breast adenomas. *Cancer*. 1976;37(6):2891-905. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197606\)37:6<2891::aid-cnrcr2820370647>3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197606)37:6<2891::aid-cnrcr2820370647>3.0.co;2-p).
51. Eguchi Y, Yoshinaka H, Hayashi N, et al. Accessory breast cancer in the inframammary region: a case report and review of the literature. *Surg Case Rep*. 2021;7(1):203. <https://doi.org/10.1186/s40792-021-01285-6>.
52. Friedman-Eldar O, Melnikau S, Tjendra Y, et al. Axillary reverse lymphatic mapping in the treatment of axillary acces-

- sory breast cancer: a case report and review of management. *European Journal of Breast Health*. 2022;18(1):1-5. <http://dx.doi.org/10.4274/ejbh.galenos.2021.2021-7-3>.
53. Nihon-Yanagi Y, Ueda T, Kameda N, et al. A case of ectopic breast cancer with a literature review. *Surg Oncol*. 2011;20(1):35-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suronc.2009.09.005>.
 54. Marshall MB, Moynihan JJ, Frost A, et al. Ectopic breast cancer: case report and literature review. *Surg Oncol*. 1994;3(5):295-304. [http://dx.doi.org/10.1016/0960-7404\(94\)90032-9](http://dx.doi.org/10.1016/0960-7404(94)90032-9).
 55. Salemis N.S. Primary ectopic breast carcinoma in the axilla: a rare presentation and review of the literature. *Breast Dis*. 2021;40(2):109-114. <https://doi.org/10.3233/BD-201027>.
 56. Mazine K, Bouassria A, Elboudhaddouti H. Bilateral supernumerary axillary breasts: a case report. *Pan Afr Med J*. 2020;36:282. <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.36.282.20445>.
 57. Francone E, Nathan MJ, Murelli F, et al. Ectopic breast cancer: case report and review of the literature. *Aesthetic Plast Surg*. 2013;37(4):746-9. <https://doi.org/10.1007/s00266-013-0125-1>.
 58. du Toit RS, Locker AP, Ellis IO, et al. Invasive lobular carcinomas of the breast--the prognosis of histopathological subtypes. *Br J Cancer*. 1989;60(4):605-9. <https://doi.org/10.1038/bjc.1989.323>.
 59. Mandal S, Bethala MG, Dadeboyina C, et al. A rare presentation of an invasive ductal carcinoma of ectopic axillary breast tissue. *Cureus*. 2020;12(8):e9928. <https://doi.org/10.7759/cureus.9928>.
 60. Friedman-Eldar O, Melnikau S, Tjendra Y, et al. Axillary reverse lymphatic mapping in the treatment of axillary accessory breast cancer: a case report and review of management. *J Breast Health*. 2021;18(1):1-5. <https://doi.org/10.4274/ejbh.galenos.2021.2021-7-3>.
 61. Lim SY, Jee SL, Gee T, et al. Axillary accessory breast carcinoma masquerading as axillary abscess: a case report. *Med J Malaysia*. 2016;71(6):370-371.
 62. Khan RN, Parvaiz MA, Khan AI, et al. Invasive carcinoma in accessory axillary breast tissue: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2019;59:152-155. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2019.05.037>.
 63. Nguyen TH, El-Helou E, Pop CF, et al. Primary invasive ductal carcinoma of axillary accessory breast. *Int J Surg Case Rep*. 2022;98:107597. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2022.107597>.
 64. Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(4):412-9. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70042-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70042-6).
 65. Chung-Park M, Zheng Liu C, Giampoli EJ, et al. Mucinous adenocarcinoma of ectopic breast tissue of the vulva. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;126(10):1216-8. <https://doi.org/10.5858/2002-126-1216-MAOEBT>.
 66. Pang L, Cui M, Dai W, et al. Diagnosis and treatment of male accessory breast cancer: a comprehensive systematic review. *Front Oncol*. 2021;11:640000. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.640000>.
 67. Vishnubalaji R, Alajez NM. Epigenetic regulation of triple negative breast cancer (TNBC) by TGF- β signaling. *Sci Rep*. 2021;11(1):15410. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94514-9>.
 68. Guo Q, Betts C, Pennock N, et al. Mammary gland involution provides a unique model to study the TGF- β cancer paradox. *J Clin Med*. 2017;6(1):10. <https://doi.org/10.3390/jcm6010010>.
 69. Taylor MA, Lee YH, Schiemann WP. Role of TGF- β and the tumor microenvironment during mammary tumorigenesis. *Gene Expr*. 2011;15(3):117-32. <https://doi.org/10.3727/105221611x13176664479322>.
 70. Wang S, Su X, Xu M, et al. Exosomes secreted by mesenchymal stromal/stem cell-derived adipocytes promote breast cancer cell growth via activation of Hippo signaling pathway. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):117. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1220-2>.
 71. Takahashi E, Terata K, Nanjo H, et al. A male with primary accessory breast carcinoma in an axilla is strongly suspected of having hereditary breast cancer. *Int Cancer Conf J*. 2021;10(2):107-111. <https://doi.org/10.1007/s13691-020-00466-8>.
 72. Imyanitov, E.N. Cytotoxic and targeted therapy for BRCA1/2-driven cancers. *Hered Cancer Clin Pract*. 2021;19(36). <https://doi.org/10.1186/s13053-021-00193-y>.

Сведения об авторах

Мнихович Максим Валерьевич / Mnikhovich Maxim Valerevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7147-7912>.

Ененко Никита Васильевич / Enenkov Nikita Vasilevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7430-9359>.

Ерофеева Людмила Михайловна / Erofeeva Lyudmila Mikhailovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2949-1432>; SC 7003634121.

Безуглова Татьяна Васильевна / Bezuglova Tatyana Vasilevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7792-1594>.

Ширипенко Иван Александрович / Shiripenko Ivan Aleksandrovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5947-1523>.



*В.Н. Анисимов, Е.И. Федорос, В.А. Александров, А.В. Панченко, И.Г. Попович,
А.Г. Голубев, Е.А. Губарева, И.В. Мизгирев, А.Л. Семенов, М.Л. Тындык, М.Н. Юрова*

Навстречу юбилею создания первой отечественной экспериментально-онкологической лаборатории

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

*V.N. Anisimov, E.I. Fedoros, V.A. Alexandrov, A.V. Panchenko, I.G. Popovich, A.G. Golubev,
E.A. Gubareva, I.V. Mizgirev, A.L. Semenov, M.L. Tyndyk, M.N. Yurova*

Toward the Anniversary of the First National Experimental Oncology Laboratory

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

В статье изложены основные этапы развития и направления научных исследований старейшей отечественной экспериментально-онкологической лаборатории, созданной по инициативе Н.Н. Петрова в 1926 г. Рассмотрены важнейшие результаты, полученные сотрудниками лаборатории, которые развивают идеи, заложенные её основателями.

Ключевые слова: перевиваемые опухоли; экспериментальная онкология; канцерогенез; старение; онкология; история науки

Для цитирования: Анисимов В.Н., Федорос Е.И., Александров В.А., Панченко А.В., Попович И.Г., Голубев А.Г., Губарева Е.А., Мизгирев И.В., Семенов А.Л., Тындык М.Л., Юрова М.Н. Навстречу юбилею создания первой отечественной экспериментально-онкологической лаборатории. Вопросы онкологии. 2023;69(5):938–948. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-938-948

✉ Контакты: Анисимов Владимир Николаевич, aging@mail.ru

The article presents the fundamental stages of development and research directions of the oldest national experimental oncology laboratory, founded on the initiative of N.N. Petrov in 1926. It discusses the most important results obtained by the laboratory's staff, which continues to develop the ideas laid down by its founders.

Keywords: transplantable tumors; experimental oncology; carcinogenesis; aging; oncology; history of science

For citation: Anisimov VN, Fedoros EI, Alexandrov VA, Panchenko AV, Popovich IG, Golubev AG, Gubareva EA, Mizgirev IV, Semenov AL, Tyndyk ML, Yurova MN. Toward the anniversary of the first national experimental oncology laboratory. *Vopr onkol.* 2023;69(5):938–948 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-938-948

*Светлой памяти Н.Н. Петрова,
Н.А. Кроткиной и Н.П. Напалкова
посвящается*

Старейшая экспериментально-онкологическая лаборатория России, созданная Н.Н. Петровым (рис. 1) при организации института онкологии в 1926 г в Ленинграде [1, 2] и первоначально носившая название «Лаборатория опухолевых штаммов», приближается к своему 100-летию. Первые отечественные исследования по индукции опухолей у животных канцерогенными агентами, в частности, каменноугольной смолой, были проведены еще раньше, в 1920 г., в лабораториях Н.Н. Петрова и Г.В. Шора. Н.Н. Петров вместе со своей ученицей Н.А. Кроткиной (рис. 2) воспроизвел опыты с накожным нанесением смол кроликам, проведенные японскими учеными Ямагивой и Ичикавой [3]. В ходе этих

опытов были заложены предпосылки дальнейших исследований по изучению этиологии и патогенеза химически индуцированных опухолей у экспериментальных животных.

В ходе почти ста лет непрерывной экспериментальной работы в лаборатории были предложены, апробированы и оптимизированы различные экспериментальные модели опухолей. Так, под руководством Н.А. Кроткиной, руководившей лабораторией до 1963 г., были получены новые штаммы перевиваемых опухолей. Эта работа стала продолжением пионерских исследований М.А. Новинского, который впервые показал возможность трансплантации опухолей. С 1930-х гг. сотрудниками лаборатории были проведены масштабные исследования различных канцерогенных соединений и изучены механизмы их действия. Разработанные таким образом модели перевиваемых и химически индуциро-



Рис. 1. Член-корреспондент АН СССР, академик АМН СССР Николай Николаевич Петров (1876–1964)



Рис. 2. Профессор Нина Александровна Кроткина (1886–1969)



Рис. 3. Академик РАМН Николай Павлович Напалков (1932–2008)

ванных опухолей в дальнейшем использовались как для прикладных исследований — разработки методов лечения и профилактики рака, так и для фундаментального изучения вопросов возникновения и развития новообразований, а также выявления эндогенных и экзогенных факторов, способных влиять на этот процесс.

Круг интересов сотрудников лаборатории не ограничивался опухолями экспериментальных животных. Так, Н.Н. Петров, который заложил основы сравнительной онкологии, инициировал создание коллекции препаратов новообразований у различных животных (млекопитающих, птиц, амфибий, рыб) и опухолеподобных разрастаний у растений.

Были проведены фундаментальные работы, отразившие важнейшие теории канцерогенеза. В частности, Н.Н. Петровым и Н.А. Кроткиной были проведены эксперименты, подтвердившие теорию эмбриональных зачатков Конгейма, в которых было показано развитие раковых опухолей из эмбриональных тканей. Было показано, что инородные факторы промотируют рак желчного пузыря, что согласовывалось с теорией хронического раздражения Вирхова [2, 3].

Коллективу лаборатории в содружестве с Р.А. Мельниковым и в дальнейшем — сотрудниками Сухумской медико-биологической станции, удалось впервые в мире индуцировать и описать опухоли костей у приматов, возникшие как в результате введения химических канцерогенов, так и под влиянием радиоактивных веществ [4]. Обобщение знаний о развитии опухолей человека, результатов опытов на приматах и мелких лабораторных животных с использованием различных моделей опухолевого роста позволило выявить общие причины и закономерности развития новообразований для экспериментального обоснования полиэтиологической теории рака Н.Н. Петровым [1].

Работа лаборатории не прерывалась даже в годы Великой Отечественной Войны и блокады Ленинграда. Трудно переоценить подвиг Н.А. Кроткиной, которая обеспечивала кормом популяцию лабораторных животных, полученных еще до войны из-за рубежа, и тем самым не дала потерять ее. Продолжались и научные исследования: ученые обрабатывали ранее полученный материал и провели опыты по изучению роли нервной системы в развитии опухолей у собак в 1942–1943 гг. После переезда лаборатории в составе Института в 1944 г. на Каменный остров сотрудники, опередив зарубежные исследования по этой проблеме, провели изучение влияния скудного и обильного питания на развитие опухолей, индуцированных метилхолантроном, и установили, что повышенная калорийность питания способствует развитию большего числа опухолей, а голодание снижает их частоту.

Активно изучались другие модифицирующие факторы канцерогенеза, в т. ч. гормональные воздействия. Так, А.М. Троицкой было показано, что введение кроликам канцерогенных углеводов в комбинации с эстрогенами приводит к выраженному полипозу маточных рогов и развитию аденокарцином матки. Параллельно под руководством академика АМН СССР Л.М. Шабада с 1952 г. в институте развивается лаборатория экспериментальной онкологии, проводившая совместные исследования с лабораторией опухолевых штаммов. В этой лаборатории проводили физико-химический анализ канцерогенов в организме и окружающей среде ученик акад. С.Н. Вавилова П.П. Дикун, И.А. Шендрикова, М.Л. Тындык. Отдельным направлением стало изучение эндокринологических аспектов возникновения и развития рака В.М. Дильманом. Важный вклад в исследования канцерогенности промышленных продуктов внес Г.Б. Плисс, в т. ч. создавший на крысах новый штамм лимфосаркомы.



Рис. 4. Сотрудники лаборатории экспериментальных опухолей, 1980 г.

Ученик Л.М. Шабда Н.П. Напалков (рис. 3) возглавил лабораторию опухолевых штаммов в 1963 г. и руководил ею до 1987 г. После переезда Института в пос. Песочный в 1964 г. лаборатория получила новое название — «Лаборатория экспериментальных опухолей» (рис. 4). Основными направлениями исследований в этот период были проблемы трансплацентарного канцерогенеза и возрастной чувствительности организма к канцерогенным факторам, изучение роли гормональных нарушений и других модифицирующих факторов в возникновении опухолей, морфогенеза злокачественных новообразований. Кроме того, проводилось тестирование промышленных продуктов и лекарственных препаратов на канцерогенность.

В начале 1960-х гг. в лаборатории в рамках приоритетного направления экспериментальной онкологии начали изучать особенности действия канцерогенов в различные периоды онтогенеза; в частности, Н.П. Напалковым к этому времени были получены данные о развитии опухолей в ряду поколений у животных, получавших тиреостатики. В 1965–1966 гг. Н.П. Напалковым и сотрудниками его лаборатории В.А. Александровым, А.Я. Лихачевым, О.П. Савельевой, И.А. Васильевой, И.Г. Попович, М.Н. Ивановым-Голицыным были начаты систематические исследования трансплацентарного и многогенерационного канцерогенеза, а также возмож-

ностей их предотвращения. Показано, что чувствительность организма к канцерогенам в пренатальный период в десятки раз выше, чем у взрослых [5]. Для проявления эффекта характерна стадийность: после воздействия на ранних стадиях эмбриогенеза (вплоть до плацентации) наиболее вероятна гибель, в период основного органогенеза (при экстраполяции на человека — 2–8-я недели) преобладает тератогенный эффект, тогда как в период гистогенеза и роста плода (начиная с 6–8-й недели и до конца пренатального развития) отмечается наибольший риск возникновения опухолей уже в постнатальном периоде жизни. Это показано в экспериментах на многих видах животных и соответствует эпидемиологическим данным [5]. Наиболее демонстративно это подтверждено после использования во время беременности в указанные сроки седативного средства талидомида (возникали грубые уродства у детей), а также диэтилstilбэстрола при угрожающем выкидыше (зарегистрированы случаи развития опухолей влагалища и шейки матки) [5]. Большинство канцерогенов являются тератогенами [6]. Собственно, трансплацентарный канцерогенез не является следствием ранее возникших пороков развития [5]. Совместно с П.П. Дикунном и его сотрудниками изучены механизмы проникновения некоторых канцерогенов через плаценту. Впервые была установлена опасность эндоген-

ного синтеза канцерогенных нитрозосоединений из их химических предшественников (комбинации аминов или амидов с пищевым нитритом) в организме беременных животных и последующим возникновением у потомства опухолей и пороков развития [5, 6]. Было показано, что генетическая предрасположенность и особенности метаболической активации канцерогенов в организме матери и плода определяют органотропизм, т. е. избирательность возникновения опухолей в органах-мишенях [6]. Установлена также видоспецифичность: например, у потомства крыс в результате трансплацентарного воздействия возникают опухоли нервной системы и почек, часто встречающиеся у детей [6]. Различные модифицирующие факторы, используемые в пре- или постнатальный периоды, могут не только усилить, но и препятствовать проявлению трансплацентарного канцерогенеза [6].

Эти исследования получили высокую оценку и международное признание. Так, сотрудники лаборатории были приглашены к участию в подготовке совместно с Международной программой химической безопасности (МПХБ) ВОЗ монографии «Принципы оценки риска для потомства в связи с воздействием химических веществ в период беременности» [6], а в 1988 г. Институтом совместно с Международным агентством по изучению рака (МАИР) была проведена международная конференция, посвященная перинатальному и многогенерационному канцерогенезу [8].

Исследования канцерогенеза на разных этапах онтогенеза включали анализ возрастной чувствительности к канцерогенным факторам. В.Н. Анисимов экспериментально обнаружил основные закономерности влияния возраста на чувствительность организма к различным канцерогенным агентам, объясняющие возрастное увеличение частоты злокачественных новообразований. Была выявлена роль возрастной динамики ферментных систем, отвечающих за метаболизм канцерогенов, репарации ДНК, а также и пролиферативной активности тканей в изменении их чувствительности к инициирующему действию химических, радиационных и гормональных канцерогенных агентов [9, 10].

Исследуя механизмы возрастных различий в канцерогенном действии нитрозосоединений в рамках сотрудничества с МАИР, А.Я. Лихачев и М.Л. Тындык установили роль алкилирования, репарации и синтеза ДНК в канцерогенезе, вызываемом этими агентами [11]. Эти исследования подтвердили, что клетки, подвергшиеся случайному воздействию канцерогенных агентов, накапливаются в тканях организма с возрастом и проходят несколько этапов на пути к озлокачествлению. Канцерогены поздних стадий

и промоторы опухолей у старых животных по сравнению с молодыми вызывали новообразования с повышенной частотой и укороченным латентным периодом [10].

В.Н. Анисимов обнаружил, что канцерогены ускоряют развитие гормонально-метаболических расстройств у животных, характерных для старения и способствующих канцерогенезу [12, 13]. Часть исследований проводилась совместно с лабораторией эндокринологии под руководством В.М. Дильмана. Их приоритетность была подтверждена международной конференцией «Возрастные факторы в канцерогенезе» проведенной совместно с МАИР в 1983 г. [12] и участием сотрудников лаборатории в подготовке монографии МПХБ «Принципы оценки эффектов химического воздействия на популяцию пожилых людей» [13].

Н.П. Напалков и его коллеги обнаружили прямое канцерогенное действие многих тиростатических соединений, не связанное с нарушением функции щитовидной железы и усилением функции гипофиза. А.Ф. Кондратьева изучала влияние фрагментации яичников на канцерогенез матки у кроликов и обнаружила, что наблюдаемые гормональные сдвиги не приводят развитию новообразований матки. Она также изучала совместное действие ионизирующего излучения и химических бластомогенных агентов. Индукция постоянного эструса у самок крыс действовала на развитие новообразований как промотор [14].

Учитывая связь старения и канцерогенеза с гормонально-метаболическими изменениями, были впервые проведены исследования влияния антидиабетических препаратов бигуанидов, таких как метформин и буформин, на канцерогенез. Они показали, что бигуаниды имеют геопротекторные и антикарциногенные свойства [15, 16]. Аналогичный эффект был обнаружен при изучении пептидных биорегуляторов, полученных В.Х. Хавинсоном и В.Г. Морозовым [17]. Среди других факторов стоит отметить влияние неспецифического повреждения на канцерогенез, показанного М.А. Забежинским. В сотрудничестве с Г.Б. Плиссом он установил, что это влияние обусловлено альтерацией клеток-мишеней и стимуляцией их пролиферации, нарушением метаболизма канцерогенов и другими реакциями на повреждение.

К.М. Пожариский показал, что возникновение кишечных опухолей под влиянием 1,2-диметилгидразина (ДМГ) обусловлено действием таких модифицирующих факторов, как функциональная активность различных звеньев эндокринной системы, микробиологический статус организма и, в частности, состав кишечной флоры, неспецифическое повреждение слизи-

стой оболочки кишечника и вызываемый ими процесс репаративной регенерации [18, 19]. Для уточнения роли микробной кишечной флоры в метаболизме ДМГ в сотрудничестве с лабораторией экспериментальных биологических моделей АМН СССР были впервые проведены онкологические эксперименты на бескишечных животных, являющиеся, по-видимому, единственными в нашей стране. Они показали, что опухоли развиваются значительно слабее у бескишечных крыс [19].

Ряд работ, проведенных в лаборатории, был посвящен морфогенезу опухолей. Н.П. Напалков изучал морфологию и морфогенез опухолей щитовидной железы и в результате анализа огромного экспериментального материала описал последовательность развития предопухолевых изменений в этом органе [20]. К.М. Пожариский провел фундаментальные исследования по морфогенезу рака пищевода и толстой кишки [19]. На модели канцерогенеза, вызванного ДМГ у крыс, было обнаружено, что рак толстой кишки возникает *de novo*, а акцепторами канцерогенного воздействия являются пролиферирующие стволовые клетки эпителия кишечника.

Важным прикладным направлением деятельности лаборатории по сей день является оценка безопасности и канцерогенности различных соединений. К примеру, было показано канцерогенное действие гербицида 3-амино-1,2,4-триазола [21], в результате чего его применение в СССР было строго регламентировано, а в США — запрещено. Также под руководством Н.П. Напалкова была подтверждена канцерогенность инсектицида ДДТ; более того, было показано его негативное влияние на потомство животных, подвергнутых действию этого вещества в ряду 5 последовательных поколений. Это исследование внесло большой вклад в рекомендации МАИР о запрете применения ДДТ. Была доказана канцерогенная безопасность ряда лекарственных препаратов, в частности, ремантадина, кватерина, милдроната, амиксина, даларгина, дейтифорина и др.

За этот период работы лаборатории вокруг Н.П. Напалкова сформировалась авторитетная в России и за рубежом научная школа. За эти годы было защищено около двадцати докторских и пятидесяти кандидатских диссертаций в сфере экспериментальной онкологии (табл. 1). Многие ученики Н.П. Напалкова продолжили работать в Институте и руководили научными подразделениями. К.М. Пожариский возглавил патологоанатомическую лабораторию, В.Б. Окулов — лабораторию онкоиммунологии, В.А. Александров — лабораторию предклинических испытаний, А.Я. Лихачев, а потом М.А. Забежинский руководили лабораторией биофизики, В.Н. Аниси-

мов — лабораторией экспериментальных опухолей. Как и их учитель, они активно принимали участие в работе комитетов МАИР, сотрудничали с ВОЗ, ООН, МПХБ, входили в редколлегии отечественных и международных научных журналов, проблемные комиссии и Научные советы РАМН и Минздрава РФ, представляли результаты научной работы на крупнейших международных форумах.

После приглашения Н.П. Напалкова на должность Генерального ассистент-директора ВОЗ в Женеве в 1987 г., В.Н. Анисимов стал руководителем лаборатории экспериментальных опухолей. Под его руководством продолжилось изучение возрастных аспектов чувствительности организма к канцерогенам, связи канцерогенеза и старения, а также влияния эндогенных и экзогенных модифицирующих факторов на эти процессы. В 1998 г. по предложению Н.П. Напалкова и К.П. Хансона, который являлся директором Института, лаборатория получила более соответствующее основным направлениям её научных исследований название «Лаборатория канцерогенеза и старения».

С появлением современных молекулярно-генетических методов сотрудники лаборатории начали применять их при изучении различных аспектов опухолевого роста и старения. Было показано, что в опухолях, возникающих у потомства мышей, получивших 7,12-диметилбенз(а) антрацен (ДМБА) во время беременности, обнаруживаются точковые активирующие мутации онкогенов семейства *ras*. Также на модели трансплацентарного канцерогенеза, индуцированного N-нитрозо-N-метилмочевинной (НММ) у крыс было установлено, что после воздействия канцерогена увеличивается частота опухолей у животных во втором поколении [22]. Также была продемонстрирована трансгенерационная передача нарушений потомству после облучения: после спаривания облученных самцов с интактными самками их потомство оказалось более чувствительно к канцерогенам по сравнению с потомками интактных животных [22].

В опытах с 5-бромодезоксиуридином (БДУ) было установлено его генотоксическое действие, которое выражалось в возникновении мутаций и появлении злокачественных опухолей при его неонатальном введении [23] у животных вследствие вызывающего нестабильность генома. Было установлено, что это синтетическое пиримидиновое основание, за счет избирательного включения в ДНК оказывало канцерогенный эффект у мышей и крыс. Канцерогенный эффект БДУ выражался в повышении множественности и частоты появления опухолей, а также в снижении латентного периода их развития; эффект

был пропорционален дозе и наблюдался в следующем поколении [24]. При этом сокращалась продолжительность жизни животных, а также проявлялись признаки ускоренного старения. По результатам проведенных опытов был сделан вывод о том, что воздействие генотоксического агента (химического канцерогена или ионизирующего излучения) способно вызывать развитие опухолей и ускорять процесс старения [24], что было зарегистрировано в качестве научного открытия.

Для изучения фундаментальных механизмов канцерогенеза и старения в лаборатории было проведено множество экспериментов с использованием аутбредных мышей (SHR и NMRI) различных линий инбредных животных (C57BL/6, CBA, 129/Sv), в т. ч. с генетическими модификациями (трансгенных по HER-2/neu, нокаутных по PARP и p53) а также на мутантных мышцах SAMP-1 с ускоренным старением. Была проведена сравнительная оценка продолжительности жизни, возрастной динамики массы тела, репродуктивной функции, показателей жира-углеводного обмена, уровня гормонов, экспрессии ряда генов, развития спонтанных новообразований, а также чувствительность к некоторым канцерогенам. В частности, у мышей, нокаутных по PARP-1 (поли(АДФ-рибоза)полимераза-1, один из ключевых генов репарации ДНК) наблюдали уменьшение продолжительности жизни и повышенную частоту спонтанных и индуцируемых опухолей [25]. Некоторые признаки ускоренного старения также были выявлены у мышей, трансгенных по HER-2/neu [26].

Передача сигналов IGF1 предположительно является ключевым фактором, определяющим продолжительность жизни многоклеточных животных [27]. У мышей K14/mIGF1 по сравнению с мышами FVB/N скорость старения заметно увеличивается без сопутствующих изменений исходной смертности. В опубликованных случаях, когда передача сигналов IGF1 была изменена путем модификации экспрессии IGF1 печенью, мышцами или во всем теле, изменения продолжительности жизни связаны с исходной смертностью. Ускоренное старение и связанный с ним рост опухолей у мышей K14/mIGF1 согласуются с выводами о том, что возрастное снижение массы тимуса и тимulina в сыворотке ускоряется у мышей K14/mIGF1 [27]. Полученные результаты позволяют рассматривать инволюцию тимуса как основную детерминанту старения у мышей и свидетельствуют о важности учета математических артефактов данных, соответствующих уравнению Гомпертца – Мейкема, когда начальная смертность и скорость старения рассматриваются как детерминанты продолжительности жизни.

Были проведены многочисленные исследования факторов, модифицирующих канцерогенез и старение, таких как лекарственные препараты (мелатонин, антидиабетические препараты, пептидные биорегуляторы, энтеросорбенты), электромагнитные поля, нарушение светового режима.

Негативное влияние на организм нарушения светового режима было продемонстрировано в масштабной серии экспериментов на различных моделях. В частности, у трансгенных по HER-2/neu мышей и мышей CBA постоянное освещение значительно ускоряло развитие спонтанных опухолей [28]. В экспериментах, выполненных совместно с Петрозаводским государственным университетом, было показано, что у крыс в условиях как постоянного, так и естественного освещения в высоких широтах наблюдаются нарушения гомеостаза, такие как раннее выключение репродуктивной функции, развитие метаболического синдрома, повышение частоты опухолей, сокращается продолжительность жизни по сравнению с животными, которые содержатся при режиме освещения 12:12 [29]. Рабочая группа IARC, основываясь на эпидемиологических наблюдениях и экспериментальных данных, большей частью полученных в нашей лаборатории, пришла к выводу о том, что сменная работа в ночное время, вероятно, является канцерогенной для человека (группа 2A) [30]. Согласно недавним эпидемиологическим исследованиям, карты распределения заболеваемости раком груди и предстательной железы у человека совпадают с картами светового загрязнения. [30]. Совместные работы с Д.Ш. Бениашвили показали, что электромагнитные поля ультранизкой частоты (50 Гц) стимулируют канцерогенез молочной железы у крыс [31]. Кроме того, было обнаружено что излучение персональных компьютеров также оказывает стимулирующее действие на канцерогенез [32].

Впервые было обнаружено, что гормон эпифиза мелатонин способен ингибировать развитие рака молочной железы, легких, кожи, шейки матки, колоректального рака и сарком мягких тканей у лабораторных животных. Эти данные вошли в ряд кандидатских диссертаций сотрудников лаборатории и внешних соискателей (диссертации А.В. Панченко, Д.А. Батурина, И.Н. Алимовой, Е.А. Губаревой, Г.М. Веснушкина, О.Н. Дерябиной, Н.Ю. Заварзиной, Г.О. Керкешко, С.А. Мусатова, М.А. Осипова, С.В. Розенфельд, И.В. Черновой). Впервые показано действие экзогенного мелатонина при различном световом режиме на развитие новообразований, динамику биомаркеров старения, гомеостаза и продолжительность жизни у крыс [29]. Были выявлены механизмы, обуславливающие

ющие противоопухолевое и антиканцерогенное действие мелатонина, к примеру, изменение экспрессии онкогенов [33].

Совместно с Г.М. Жариновым установлено, что мелатонин увеличивает общую выживаемость пациентов с раком предстательной железы с плохим прогнозом после комбинированной гормональной лучевой терапии. В ретроспективное исследование были включены 955 пациентов с различными стадиями рака предстательной железы, которые получали комбинированную гормональную лучевую терапию с 2000 по 2019 гг. Общая выживаемость больных РПЖ с благоприятным и промежуточным прогнозами, получавших или не получавших мелатонин, статистически значимо не отличалась. В группе с плохим прогнозом медиана общей выживаемости у пациентов, принимавших этот гормон эпифиза, составила 153,5 мес. против 64,0 мес. у пациентов, не принимавших его. Многофакторный анализ показал, что прием мелатонина является независимым прогностическим фактором и снижает риск смерти пациентов с РПЖ более, чем в два раза [34].

Совместно с Санкт-Петербургским институтом биорегуляции и геронтологии сотрудники лаборатории провели серию экспериментов по изучению влияния полипептидных препаратов эпифиза и тимуса, а также синтетических ди-, три- и тетрапептидов на продолжительность жизни и старение у крыс и мышей разных линий. Было показано, что эпиталамин (пептидный препарат эпифиза) и синтетический пептид эпиталон (Ala-Glu-Asp-Gly) увеличивают продолжительность жизни животных, а также снижают химически индуцированный и спонтанный канцерогенез [17].

В сотрудничестве с лабораторией онкоэндокринологии было показано, что подобными свойствами могут обладать и препараты, нормализующие метаболизм, в частности, антидиабетический бигуанид метформин. Этот препарат также способствовал увеличению продолжительности жизни животных и снижал показатели канцерогенеза на различных моделях опухолей [15]. Эти исследования показали, что нормализация развивающихся по мере старения гормональных, метаболических и иммунологических нарушений оказывать значительный геропротекторный и антиканцерогенный эффект.

Коллективом были проведены исследования с одной стороны канцерогенной безопасности, а с другой — потенциального антиканцерогенного и геропротекторного действия таких новых препаратов как различные индукторы интерферона, диабенол, пептид дельта-сна, энтеросорбент «Аквален», препараты янтарной кислоты, митохондриальный антиоксидант SkQ-1, рапами-

цин, а также производные лигнина (докторские диссертации — И.Г. Попович, А.В. Панченко, В.Г. Беспалова, кандидатские — М.Н. Юровой, В.Б. Войтенкова и П.А. Егормина). Методика изучения геропротекторного действия фармакологических веществ, разработанная и апробированная сотрудниками лаборатории, получила международное признание и была опубликована в пособии «Биологическое старение: методы и протоколы», издававшемся в США в 2007 и 2013 гг. [35].

В лаборатории велись также исследования опухолей домашних животных, которые продолжили сравнительно-онкологические исследования, начатые ещё Н.Н. Петровым. В частности, в сотрудничестве с Санкт-Петербургской Ветеринарной медицинской академией, была предложена классификация опухолей у собак и кошек [36].

Исследования на рыбах в институте начали проводиться с середины 70-х гг. прошлого века в лаборатории химических канцерогенных агентов. У истоков этого направления стояли сотрудники лаборатории Г.Б. Плисса, которые занимались изучением канцерогенности химических соединений на аквариумных рыбах *Danio rerio* (в англоязычной литературе zebrafish). В последние десятилетия эти рыбы, наряду с мышами, стали одним из излюбленных модельных объектов биомедицинских исследований. С 2013 г. исследования на рыбах были продолжены И.В. Мизгиревым в научном отделе канцерогенеза и онкогеронтологии. Основными направлениями работы стала разработка новых моделей опухолевого роста у *Danio rerio* и интеграция рыб в систему доклинических испытаний лекарственных препаратов. Для этих целей в отделе поддерживается самая большая в России коллекция трансгенных и мутантных *Danio rerio*, насчитывающая более 60 линий. В настоящее время сотрудники отдела способны выполнять практически весь спектр работ с *Danio rerio*, включая микроинъекции плазмидной ДНК в эмбрионы рыб, трансплантацию эмбриональных клеток (создание химерных организмов) и визуализацию флуоресцентных репортеров (GFP, dsRED, RFP, Cherry) и красителей. Также в рамках доклинических исследований разработаны методики компьютерного анализа поведения и сердечного ритма. Важным направлением работы является ксенотрансплантация клеток человека в эмбрионы *D. rerio* с последующим анализом реакции ксенографтов в ответ на воздействие противоопухолевых препаратов. Данная технология в перспективе может быть использована для персональной оценки чувствительности опухолевых клеток, полученных от пациентов, к действию химиотерапевтических агентов.

Таблица 1. Докторские диссертации, защищенные сотрудниками лаборатории или при их консультации

Год защиты	Ученая степень	Фамилия И.О. диссертанта	Название диссертации
1935	д.м.н.	Кроткина Н.А.	Докторская степень присуждена по совокупности работ
1969	д.м.н.	Напалков Н.П.	О бластоогенном действии тиреостатических веществ
1979	д.м.н.	Пожарисский К.М.	Экспериментальный анализ морфогенеза и патогенеза эпителиальных опухолей кишечника
1980	д.м.н.	Александров В.А.	Основные закономерности действия канцерогенных нитрозосоединений на организм в период эмбриогенеза
1983	д.м.н.	Окулов В.Б.	Экспериментальное исследование кейлонов при опухолевом росте
1983	д.м.н.	Мерабишвили В.М.	Методологические проблемы совершенствования информационных систем онкологической статистики
1984	д.м.н.	Анисимов В.А.	Экспериментальное исследование особенностей канцерогенеза в различные возрастные периоды
1984	д.м.н.	Лихачев А.Я.	Экспериментальное исследование роли алкилирования азотистых оснований ДНК в канцерогенезе
1987	д.м.н.	Забезинский М.А.	Влияние неспецифического повреждения тканей на канцерогенез (экспериментально-морфологическое исследование)
1997	д.м.н.	Васильев Б.В.	Патогенетические обоснования применения интерферона при комбинированном лечении рака шейки матки (клинико-экспериментальное исследование)
2002	д.б.н.	Сафарова Г.Л.*	Демографические закономерности старения населения
2002	д.вет.н.	Суховольский О.К.*	Комплексное лечение новообразований молочной железы и кожи у собак
2003	д.б.н.	Кветная Т.В.*	Мелатонин как биологический маркер опухолевых и нейродегенеративных заболеваний в пожилом и старческом возрасте
2004	д.м.н.	Беспалов В.Г.	Синтетические и природные антиканцерогенные вещества в профилактике рака
2005	д.б.н.	Попович И.Г.	Модификация канцерогенеза препаратами, обладающими свойствами геропротекторов
2009	д.м.н.	Виноградова И.А.*	Влияние светового режима, мелатонина и эпиталона на биомаркеры старения, возрастную патологию и продолжительность жизни (экспериментальное исследование)
2010	д.б.н.	Михальский А.И.*	Старение гетерогенных популяций: статистический анализ и математическое моделирование
2011	д.б.н.	Бажанова Е.Л.*	Механизмы регуляции апоптоза нейроэндокринной системы гипоталамуса в позднем онтогенезе
2011	д.м.н.	Холодова Н.Б.*	Неврологические, нейропсихологические и нейро-физиологические проявления преждевременного старения у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС
2012	д.б.н.	Борисенков М.Ф.*	Биоритмы, продолжительность жизни и злокачественные новообразования у человека на Севере
2012	д.б.н.	Голубева Е.Ю.*	Качество жизни населения пожилого и старческого возраста в российской части Баренц-Евроарктического региона (на примере Архангельской области): пути совершенствования организации медико-социального обслуживания
2019	д.м.н.	Панченко А.В.	Новый класс препаратов на основе продуктов гидролизного лигнина: обоснование применения в качестве средств сопроводительной химио- и радиолучевой терапии злокачественных новообразований (экспериментальное исследование)
2020	д.б.н.	Голубцова Н.Н.*	Регуляторные механизмы развития и старения дермы человека

*Сотрудники сторонних организаций

В тесном сотрудничестве с Институтом проблем управления РАН, Институтом вычислительной математики РАН, Институтом демографических исследований Общества им. Макса Планка (Росток, Германия) и Университетом Дюка (Дюрем, Северная Каролина, США) в лаборатории разрабатываются новые подходы и методы математического анализа и компьютерного моделирования результатов клинических исследований и экспериментов на животных [37]. При исследовании кинетических кривых старения популяций и развития новообразований у их представителей была показана прямая

корреляции между типом замедления старения, вызываемого различными геропротекторами, и его связью с возникновением опухолей, что подтвердило обнаруженные паттерны старения населения. Результаты многолетних исследований и опыт лаборатории оказались востребованными при подготовке Программы ООН по исследованиям старения в 21-м веке в мире и Европейском регионе [38, 39].

С 2018 г. под руководством А.В. Панченко, а с 2020 г. – Е.И. Федорос, в лаборатории канцерогенеза и старения продолжают исследования механизмов канцерогенеза, в т. ч. транс-

генерационного [40, 41], а также поиск новых средств первичной профилактики опухолей и обладающих геропротекторными свойствами [42]. Были изучены взаимоотношения суточных ритмов организма, опухоли и их влияния на лечение [43]. Кроме того, ведется работа по новым направлениям фундаментальных и прикладных исследований. Так, в сотрудничестве с научной лабораторией молекулярной онкологии реализуется проект по исследованию роли дефектов генов репарации ДНК в канцерогенезе и старении у генно-модифицированных животных, несущих инактивирующие мутации в генах CHEK, GPRC5A, NBS1, BLM и XRCC [44]. Совместно с научным отделом онкоиммунологии решается важная практическая задача по созданию инновационных клеточных продуктов для лечения злокачественных опухолей в рамках программы доклинических исследований аутологичной противоопухолевой дендритно-клеточной вакцины, предназначенной для лечения онкологических пациентов с исчерпанными возможностями.

В настоящем обзоре описаны основные направления деятельности лаборатории за практически столетнюю историю, которые отражают развитие идей ее основателей Н.Н. Петрова и Н.А. Кроткиной, а также долгие годы руководившего ее работой Н.П. Напалкова. В настоящее время сотрудники лаборатории развивают фундаментальные исследования в области старения и канцерогенеза, а также поиск средств их профилактики.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Анисимов В.Н. — идея публикации, сбор и обработка материала, подготовка иллюстраций;

Федорос Е.И. — идея публикации, критический пересмотр рукописи, окончательное одобрение статьи;

Александров В.А. — сбор материала, критический пересмотр рукописи;

Панченко А.В. — анализ материала, написание черновика рукописи;

Попович И.Г. — идея публикации, критический пересмотр рукописи;

Голубев А.Г. — подготовка раздела по тематике, критический пересмотр рукописи;

Губарева Е.А. — подготовка раздела по тематике, корректура текста;

Мизгирев И.В. — подготовка раздела по тематике;

Семенов А.Л. — подготовка раздела по тематике;

Тындык М.Л. — подготовка раздела по тематике, подготовка иллюстраций;

Юрова М.Н. — сбор материала, подготовка раздела по тематике.

Authors' Contributions

Anisimov V.N. — conceived the publication, collected and processed data, and prepared the illustrations;

Fedoros E.I. — contributed to the concept of the publication, conducted a critical review of the manuscript, and provided final approval for the article;

Alexandrov V.A. — was responsible for data collection and conducted a critical review of the manuscript;

Panchenko A.V. — performed data analysis and drafted the manuscript;

Popovich I.G. — contributed to the concept of the publication and conducted a critical review of the manuscript;

Golubev A.G. — was involved in the preparation of the section related to thematic content and conducted a critical review of the manuscript;

Gubareva E.A. — participated in the preparation of the section related to thematic content and proofread the text;

Mizgirev I.V. — contributed to the preparation of the section related to thematic content;

Semenov A.L. — was involved in the preparation of the section related to thematic content;

Tyndyk M.L. — contributed to the preparation of the section related to thematic content and was responsible for preparing the illustrations;

Yurova M.N. — collected data and contributed to the preparation of the section related to thematic content.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петров Н.Н. Краткий очерк сравнительной патологии опухолей у животных и человека. Л.: Медгиз. 1941:63 [Petrov NN. A brief overview of the comparative pathology of tumors in animals and man. L.: Medgiz. 1941:63 (In Russ.)].
2. Анисимов В.Н., Забежинский М.А., Попович И.Г. К 85-летию создания первой отечественной экспериментально-онкологической лаборатории. Вopr. онкол. 2011;57(1):107-118 [Anisimov VN, Zabezhinskiy MA, Popovich IG. To the 85th anniversary of the first national experimental oncological laboratory. Vopr onkol. 2011;57(1):107-118 (In Russ.)].
3. Кроткина Н.А., Петров Н.Н. Опыт работы лаборатории штаммов опухолей. В кн.: Тридцать лет деятельности Института онкологии Академии медицинских наук СССР, 1926-1956. Итоги клинико-лечебной, научно-исследовательской и организационной работы. Под ред. Сереброва А.И., Холдина С.А., Чаклина А.В. Ленинград: АМН СССР, Институт онкологии. 1956:32-36 [Krotkina NA, Petrov NN. The work experience of the laboratory of tumor strains. In: Thirty years of activity of the Institute of Oncology of the Academy of Medical Sciences of the USSR, 1926-1956. Results of clinical, medical research, and organizational work. Ed. by Serebrov AI, Kholdin SA, Chaklin AV. Leningrad: AMS of the USSR, Institute of Oncology. 1956:32-36 (in Russ.)].
4. Петров Н.Н., Кроткина Н.А., Вадова А.В., Постникова З.А. Динамика возникновения и развития злокачественного роста в эксперименте на обезьянах. М.: изд. АМН СССР. 1951 [Petrov NN, Krotkina NA, Vadova AV, Postnikova ZA. The dynamics of the onset and development of malignant growth in experiments on monkeys. Moscow: Publishing House of the AMS of the USSR. 1951 (in Russ.)].
5. Напалков Н.П. Трансплацентарный канцерогенез. Вестник АМН СССР. 1977;10:14-19 [Napalkov NP. Transplacental carcinogenesis. Vestnik AMS USSR. 1977;10:14-19 (in Russ.)].

6. Alexandrov VA, Anderson EL, Anisimov VN, et al. Principles for evaluating health risks to progeny associated with exposure to chemicals during pregnancy (environmental health criteria 30) [Internet]. Geneva:WHO. 1984:177. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39375>.
7. Anisimov VN. Carcinogenesis and Aging. *Advances in Cancer Research*. 1983;365-424. [http://dx.doi.org/10.1016/s0065-230x\(08\)60684-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0065-230x(08)60684-3).
8. Alexandrov VA, Popovich IC, Anisimov VN, et al. Influence of hormonal disturbances on transplacental and multigeneration carcinogenesis. Eds NP Napalkov, JM Rice, L Tomatis, et al. *Perinatal and Multigeneration Carcinogenesis*. IARC Sci Publ N 96. Lyon: IARC. 1989:35-50.
9. Anisimov VN. Carcinogenesis and aging, Vols. 1 & 2. Boca Raton, FL: CRC Press, Inc. 1987;1:168&2:146.
10. Анисимов В.Н. Синдром ускоренного старения при воздействии канцерогенных факторов окружающей среды. *Рос. Физиол. ж. им. И.М. Сеченова*. 2010;96(8):817-833 [Anisimov VN. Syndrome of accelerated aging induced by carcinogenic environmental factors. *I.M. Sechenov Physiological Journal*. 2010;96(8):817-833 (in Russ.)].
11. Анисимов В.Н. Возрастные изменения чувствительности к канцерогенам и профилактика рака. *Вестник АМН СССР*. 1989;8:84-92 [Anisimov VN. Age-related changes in sensitivity to carcinogens and cancer prevention. *Vestnik AMC USSR*. 1989;8:84-92 (in Russ.)].
12. Age-related Factors in Carcinogenesis. IARC Scientific Publication No. 58. Likhachev A, Anisimov V, Montesano R, eds. 1985. IARC. 1985;(58):288.
13. Anisimov VN, Birnbaum L, Butenko G, et al. Principles for evaluating chemical effects on the aged population. Geneva: WHO. 1993:159.
14. Анисимов В.Н. Бластомогенез у крыс с персистирующим эструсом. *Вопр. онкол.* 1971;17(8):67-75 [Anisimov VN. Blastomogenesis in rats with persistent oestrus. *Vopr onkol.* 1971;17(8):67-75 (in Russ.)].
15. Anisimov VN. Chapter 17. Antidiabetic biguanides as anti-aging drugs. *Anti-aging Drugs*. 2017;416-32. <https://doi.org/10.1039/9781782626602-00416>.
16. Anisimov VN. Aging and cancer biology. In: *Geriatric Oncology*. M Extermann, ed. 2020:91-109. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-57415-8>.
17. Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. Пептидные биорегуляторы и старение. СПб: Наука. 2003:232 [Khavinson VKh, Anisimov VN. Peptide bioregulators and aging. SPb: Nauka. 2003:232 (in Russ.)].
18. Anisimov VN. Carcinogenesis and aging 20 years after: Escaping horizon. *Mech Ageing Dev*. 2009;130:105-121. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2008.02.004>.
19. Pozharisski KM, Likhachev AJ, Klimashevski VF, et al. Experimental intestinal cancer research with special reference to human pathology. *Adv Cancer Res*. 1979;30:165-237. [https://doi.org/10.1016/s0065-230x\(08\)60897-0](https://doi.org/10.1016/s0065-230x(08)60897-0).
20. Napalkov NP. Tumors of the thyroid gland. In: *Pathology of Tumours in Laboratory Animals*. Vol. 1, Tumours of the Rat. Part 2. VS Turusov, Mohr U, eds. IARC Sci.Publ. 1976;4:239-72.
21. Напалков Н.П. Бластомогенное действие 6-амино-1,2,4-триазола. *Гигиена труда и профзаболеваний*. 1962;6:48-51 [Napalkov NP. Blastomogenic effect of 6-amino-1,2,4-triazole. *Hygiene of labor and occupational diseases*. 1962;6:48-51 (in Russ.)].
22. Loktionov A, Popovich I, Zabezhinski M, et al. Transplacental and transgeneration carcinogenic effect of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene: relationship with ras oncogene activation. *Carcinogenesis*. 1992;13:19-24. <https://doi.org/10.1093/carcin/13.1.19>.
23. Napalkov NP, Anisimov VN, Likhachev AJ, et al. 5-Bromodeoxyuridine-induced carcinogenesis and its modification by persistent estrus syndrome, unilateral nephrectomy, and X-irradiation in rats. *Cancer Res*. 1989;49:318-323.
24. Anisimov VN. The sole DNA damage induced by bromodeoxyuridine is sufficient for initiation of both aging and cancer in vivo. *Ann NY Acad Sci*. 1994;719:494-501. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1994.tb56854.x>.
25. Anisimov VN, Ukraintseva SV, Yashin AI. Cancer in rodents: Does it tell us about cancer in humans? *Nature Rev. Cancer*. 2005;5(10):807-19. <https://doi.org/10.1038/nrc1715>.
26. Анисимов В.Н., Алимова И.Н. Использование мутантных и трансгенных мышей для изучения механизмов старения и возрастной патологии. *Успехи геронтол.* 2001;7:72-94 [Anisimov VN, Alimova IN. Use of mutant and transgenic mice to study the mechanisms of aging and age-related pathology. *Adv Gerontol*. 2001;7:72-94 (in Russ.)].
27. Anisimov VN, Labunets IF, Popovich IG, et al. In mice transgenic for IGF1 under keratin-14 promoter, lifespan is decreased and the rates of aging and thymus involution are accelerated. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(7):2098-110. <https://doi.org/10.18632/aging.101903>.
28. Anisimov VN, Bartke A. The key role of growth hormone – insulin – IGF-1 signaling in aging and cancer. *Critical Rev. Oncology/Hematology*. 2013;87(3):201-23. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.01.005>.
29. Vinogradova IA, Anisimov VN, Bukalev AV, et al. Circadian disruption induced by light-at-night accelerates aging and promotes tumorigenesis in rats. *Aging (Albany, N.Y.)*. 2009;1:855-65. <https://doi.org/10.18632/aging.100092>.
30. Anisimov VN, Aronson KJ, Bhatti P, et al. Night Shift Work. IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans. Lyon: IARC. 2020;124:371.
31. Anisimov VN, Zhukova OV, Beniashvili D, et al. Light deprivation, electromagnetic fields and mammary carcinogenesis. *Adv Pineal Res*. 1994;7:229-234.
32. Муратов Е.И., Забежинский М.А., Попович И.Г., Анисимов В.Н. Влияние излучений, создаваемых видеотерминалом персонального компьютера, на спонтанный и индуцируемый эстрадиолом дипропионатом канцерогенез у мышей. *Вопр. онкол.* 1997;43(2):192-197 [Muratov EI, Zabezhinsky MA, Popovich IG, Anisimov VN. Effect of radiation generated by a personal computer video terminal on spontaneous and estradiol dipropionate-induced carcinogenesis in mice. *Vopr onkol*. 1997;43(2):192-7 (in Russ.)].
33. Панченко А.В., Губарева Е.А., Анисимов В.Н. Роль циркадианных ритмов и «клеточных часов» в старении и развитии онкологических заболеваний. *Успехи геронтол.* 2016;29(1):29-37 [Panchenko AV, Gubareva EA, Anisimov VN. The role of circadian rhythms and the “cellular clock” in age-associated diseases. *Advances in Gerontology*. 2016;29(1):29-37 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.1010.1134/S2079057017010131>.
34. Zharinov GM, Bogomolov OA, Chepuraya IV, et al. Melatonin increases overall survival of prostate cancer patients with poor prognosis after combined hormone radiation treatment. *Oncotarget*. 2020;11(41):3723-9. <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.27757>.
35. Anisimov VN, Popovich IG, Zabezhinski MA. Methods of testing pharmacological drugs effects on aging and life span in mice. *Biological Aging*. 2013:145-60. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-62703-556-9_12.

36. Забежинский М.А., Суховольский О.К., Анисимов В.Н., и др. Спонтанные опухоли у домашних животных. *Вопр. онкол.* 1993;39(7):259-268 [Zabezhinsky MA, Sukhovolsky OK, Anisimov VN, et al. Spontaneous tumors in domestic animals. *Vopr onkol.* 1993;39(7):259-68 (in Russ.)].
37. Геронтология in silico: становление новой дисциплины. Математические модели, анализ данных и вычислительные эксперименты. Под ред. Марчука Г.И., Анисимова В.Н., Романюхи А.А., Яшина А.И. М.: изд-во БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007:535 [Gerontology in silico: the emergence of a new discipline. Mathematical models, data analysis and computational experiments. GI Marchuk, VN Anisimov, AA Romanyukha, AI Yashin, eds. Laboratory of knowledge, 2007:535 (in Russ.)].
38. Andrews GR, Sidorenko A, Andrianova LF, et al. The United Nation Research Agenda on Ageing for the 21st century. *Adv Ger.* 2001;7:7-25.
39. Churilov LP, Stroeve YI. The life as a struggle for immortality: history of ideas in Russian gerontology (with immunoneuroendocrine bias). In: Health, Wellbeing, Competence and Aging. P-C Leung, J Woo, W Koffler, eds. Hong Kong: The Chinese University of Hong Kong. 2013:81-136.
40. Zhanataev AK, Pigarev SE, Fedoros EI, et al. Antigenotoxic and antimutagenic effects of lignin derivative BP-C2 against dioxidine and cyclophosphamide in vivo in murine cells. *Toxicology Reports.* 2022;9:743-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxrep.2022.03.041>.
41. Панченко А.В., Пигарев С.Е., Федорос Е.И., и др. Трансгенерационный канцерогенез, индуцированный уретаном, у потомков мышей-самцов BALB/C, подвергнутых общему равномерному гамма-облучению. *Вопр. онкол.* 2023;69(2):246-252 [Panchenko AV, Pigarev SE, Fedoros EI, et al. Urethane-induced transgenerational carcinogenesis in the offsprings of BALB/c male mice exposed to total body gamma irradiation. *Vopr Onkol.* 2023;69(2):246-52 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-2-246-252>.
42. Semenov AL, Tyndyk ML, Von JD, et al. Effects of isoflavone-rich NADES extract of pueraria lobata roots and astaxanthin-rich phaffia rhodozyma extract on prostate carcinogenesis in rats. *Plants.* 2023;12(3):564. <http://dx.doi.org/10.3390/plants12030564>.
43. Panchenko AV, Tyndyk ML, Maydin MA, et al. Melatonin Administered before or after a Cytotoxic Drug Increases Mammary Cancer Stabilization Rates in HER2/Neu Mice. *Chemotherapy.* 2020;65(1-2):42-50. <http://dx.doi.org/10.1159/000509238>.
44. Юрова М.Н., Голубев А.Г., Алексахина С.Н., и др. Влияние инактивирующей гетерозиготной мутации в гене NBS1 на маркеры повреждения, репарации ДНК и апоптоза у мышей. *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* 2023;174(2):197-202 [Yurova MN, Golubev AG, Aleksakhina SN, et al. The effect of inactivating heterozygous mutation in NBS1 gene on DNA damage and repair markers and apoptosis in mice. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2023;175(2):197-202 (in Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.47056/0365-9615-2023-175-2-197-202>.

Поступила в редакцию 05.05.2023

Прошла рецензирование 07.06.2023

Принята в печать 15.06.2023

Сведения об авторах

Анисимов Владимир Николаевич / Anisimov Vladimir Nikolaevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3683-861X>, SPIN-код: 1760-9080.

Федорос Елена Ивановна / Fedoros Elena Ivanovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2426-9843>, SPIN-код: 3302-1384.

Александров Валерий Анатольевич / Aleksandrov Valery Anatolevich

Панченко Андрей Владимирович / Panchenko Andrey Vladimirovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5346-7646>, SPIN-код: 4741-1855.

Попович Ирина Григорьевна / Popovich Irina Grigorevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9937-025X>, SPIN-код: 2061-7558.

Голубев Алексей Георгиевич / Golubev Alexei Georgevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2129-6205>.

Губарева Екатерина Александровна / Gubareva Ekaterina Aleksandrovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9212-6086>, SPIN-код: 5556-8242.

Мизгирев Игорь Викторович / Mizgirev Igor Viktorovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0710-4094>, SPIN-код: 3302-1384.

Семенов Александр Леонидович / Semenov Alexandr Leonidovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5190-0629>, SPIN-код: 4301-8679.

Тындык Маргарита Леонидовна / Tyndyk Margarita Leonidovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4755-9317>, SPIN-код: 6349-0014.

Юрова Мария Николаевна / Yurova Maria Nikolaevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3589-5871>, SPIN-код: 3497-5175.



И.А. Балдуева, А.М. Беляев

Вехи развития онкоиммунологии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Исторический очерк к 110-летию со дня рождения профессора Тамары Александровны Коростелёвой (1913–1991)

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

I.A. Baldueva, A.M. Beliaev

Milestones in the Development of Oncoimmunology at the N.N. Petrov NMRC of Oncology Historical Essay on the 110th Anniversary of Professor Tamara Aleksandrovna Korosteleva (1913–1991)

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

Обзор посвящен развитию онкоиммунологии в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, которая была заложена Тамарой Александровной Коростелёвой, организовавшей лабораторию иммунологии опухолей и экспериментальной онкоиммунологии в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. В эти годы интенсивно изучался химический канцерогенез, так как было высказано предположение, что химические канцерогены ответственны за возникновение до 70–90 % злокачественных новообразований человека. Свою профессиональную деятельность Тамара Александровна посвятила изучению функциональной активности иммунной системы в процессе химического канцерогенеза, разработке иммунологических методов диагностики и мониторинга изменений в тканях-мишенях организма экспериментальных животных. Были получены результаты серии экспериментов на разных моделях, обобщены итоги и установлено, что иммунологические методы могут позволить раскрыть особенности опухолевой трансформации и, возможно, ключевым событием является взаимодействие изучаемых канцерогенов с белками и нуклеиновыми кислотами клеток организма человека.

Многолетнее систематическое изучение развития опухолей под воздействием химических канцерогенов способствовало развитию нового направления в иммунологии — иммунопрофилактика профессионального онкологического риска у рабочих резиновой и текстильной промышленности с помощью эфирных масел. Было показано, что эфирные масла могут быть блокаторами ДНК-аддуктов и иммуномодуляторами в состоянии повышенной нагрузки химическими канцерогенами.

Вместе с тем к началу 80-х гг. прошлого века новые молекулярно-генетические открытия в биологии осветили необходимость углубленного изучения иммунной системы в патогенезе опухолевого роста. Для этого в 1985 г. Лаборатория иммунологии канцерогенеза была расширена и переименована в Лабораторию экспериментальной и клинической онкоиммунологии. Возглавил лабораторию доктор медицинских наук Окулов Валерий Борисович. Коллектив Т.А. Коростелёвой и группа клинических иммунологов, ранее организованная в клинко-диагностической лаборатории (руководитель доктор медицинских наук В.Б. Лецкий), вошли в её состав.

The review is dedicated to the development of oncoimmunology at the N.N. Petrov NMRC of Oncology, which was initiated by Tamara Aleksandrovna Korosteleva, who established the Laboratory of Tumor Immunology and Experimental Oncoimmunology at the N.N. Petrov Research Institute of Oncology. During this period, chemical carcinogenesis was intensively studied, as there was a hypothesis that chemical carcinogens were responsible for the development of up to 70–90 % of human malignant neoplasms.

Tamara Korosteleva devoted her professional career to studying the functional activity of the immune system in the process of chemical carcinogenesis, developing immunological methods for diagnosis, and monitoring changes in target tissues of experimental animals. Results from a series of experiments on different models were obtained, and the findings were summarized. It was established that immunological methods could potentially reveal the peculiarities of tumor transformation. Additionally, it was suggested that the interaction between the studied carcinogens and the proteins and nucleic acids of human body cells might be a key event.

Years of systematic study on tumor development influenced by chemical carcinogens have led to the emergence of a novel field in immunology — immunoprophylaxis targeting the occupational oncological risk faced by workers in the rubber and textile industries through the application of essential oils. This research has provided evidence that essential oils can function as inhibitors of DNA adduct formation and as immunomodulators when exposed to heightened levels of chemical carcinogens.

At the same time, by the early 1980s, new molecular-genetic discoveries in biology shed light on the imperative need for a deeper exploration of the immune system's role in the pathogenesis of tumor growth. Consequently, in 1985, the Laboratory of Immunology of Carcinogenesis was expanded and renamed as the Laboratory of Experimental and Clinical Oncoimmunology. DMSc Valery Borisovich Okulov assumed leadership of the laboratory. The team led by T.A. Korosteleva and a group of clinical immunologists, previously organized within the Clinical Diagnostic Laboratory headed by DMSc V.B. Letsky, became part of it.

Many years have been dedicated to studying the role of macrophages in oncological processes in laboratory animals,

Многие годы были посвящены изучению роли макрофагов в онкологических процессах у лабораторных животных, так как стало известно, что макрофаги могут не только разрушать опухолевые клетки, но и поддерживать их рост. Была установлена роль различных модификаторов биологического ответа, химиопрепаратов, ионизирующей радиации на ранние и поздние по времени реакции макрофагов. Показано, что цитотоксические реакции макрофагов сопровождаются нежелательным повышением экспрессии трансформирующего фактора роста-бета (TGF- β), что следует учитывать при разработке новых методов иммунотерапии, направленной на активацию макрофагов.

В октябре 1996 г. по инициативе директора Института, академика РАН, профессора Кайдо Пауловича Хансона было организовано Отделение биотерапии и трансплантации костного мозга, которое возглавил доктор медицинских наук Владимир Михайлович Моисеенко. Создание принципиально нового научно-клинического подразделения Института привлекло внимание профессора В.Б. Окулова, и накопленный им научный и клинический опыт позволил внести идею разработки противоопухолевых вакцин. Концепция научно-практической идеи В.Б. Окулова разработки противоопухолевых вакцин и её реализация была осуществлена в Отделении биотерапии и трансплантации костного мозга. В 1998 г. в составе отделения была организована уникальная для Российской Федерации лаборатория клеточных технологий, которую под руководством В.М. Моисеенко возглавила И.А. Балдueva. Позже сотрудники лаборатории В.Б. Окулова вошли в состав отделения.

Научный отдел онкоиммунологии был организован в сентябре 2014 г. по инициативе директора НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова чл.-корр. РАН, профессора Алексея Михайловича Беляева. Создание нового научного подразделения института — отдела онкоиммунологии — было продиктовано необходимостью расширения возможностей разработки и внедрения новых научных идей и достижений, которые меняют научную и клиническую онкологическую реальность. Отдел возглавила доктор медицинских наук Балдueva Ирина Александровна.

Научный отдел онкоиммунологии — это первый в стране Отдел с лабораторией GLP по созданию индивидуальных противоопухолевых вакцин на основе аутологичных дендритных клеток, который на сегодняшний день обладает наибольшим опытом в нашей стране (пролечено более 900 пациентов, в основном с исчерпанными возможностями стандартного лечения).

Ключевые слова: история науки; онкоиммунология; химические канцерогены; модификаторы биологического ответа; макрофаги; дендритные клетки; противоопухолевые вакцины

Для цитирования: Балдueva И.А., Беляев А.М. Вехи развития онкоиммунологии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Исторический очерк к 110-летию со дня рождения профессора Тамары Александровны Коростелёвой (1913–1991). Вопросы онкологии. 2023;69(5):949–959. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-949-959

✉ Контакты: Балдueva Ирина Александровна, biahome@mail.ru

Научный отдел онкоиммунологии был организован в сентябре 2014 г. по инициативе директора НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, чл.-корр. РАН, проф. Алексея Михайловича Беляева. Создание нового научного подразделения института — отдела онкоиммунологии — было продиктовано необходимостью расширения возможностей разработки и внедрения новых научных идей и достижений, которые меняют научную и клиническую онкологическую реальность.

as it became known that macrophages could not only destroy tumor cells but also promote their growth. The role of various biological response modifiers, chemotherapeutic agents, and ionizing radiation in the early and delayed responses of macrophages has been established. It has been demonstrated that the cytotoxic reactions of macrophages are accompanied by an undesirable increase in the expression of transforming growth factor-beta (TGF- β), which should be taken into account when developing new immunotherapy methods aimed at macrophage activation.

In October 1996, under the initiative of the director of the Institute, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, Professor Kaido Paulovich Hanson, the Department of Department of Biotherapy and Bone Marrow Transplantation was established, headed by DMSc Vladimir Mikhailovich Moiseenko. The creation of this fundamentally new scientific and clinical division within the Institute drew the attention of Prof. V.B. Okulov, whose accumulated scientific and clinical experience contributed to the idea of developing antitumor vaccines. The conceptualization and practical implementation of V.B. Okulov's idea of antitumor vaccine development took place within the Department of Biotherapy and Bone Marrow Transplantation. In 1998, a unique cell technology laboratory for the Russian Federation was established within the department, and it was subsequently headed by I.A. Baldueva under the guidance of V.M. Moiseenko. Later, researchers from V.B. Okulov's laboratory joined the department.

The Scientific Department of Oncoimmunology was established in September 2014 under the initiative of the director of the N.N. Petrov Research Institute of Oncology, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Prof. Alexey Mikhailovich Belyaev. The creation of this new scientific division within the Institute was driven by the need to expand the capabilities for developing and implementing new scientific ideas and advancements that are reshaping the scientific and clinical landscape in oncology. DMSc Irina Alexandrovna Baldueva assumed the leadership of the department.

The Scientific Department of Oncoimmunology is the first of its kind in Russia, with a GLP-compliant laboratory focused on the development of individualized antitumor vaccines based on autologous dendritic cells. To date, it possesses the most extensive experience in Russia, having treated over 900 patients, primarily those with exhausted standard treatment options.

Keywords: history of science; oncoimmunology; chemical carcinogens; biological response modifiers; macrophages; dendritic cells; antitumor vaccines

For citation: Baldueva IA, Belyaev AM. Milestones in the development of oncoimmunology at the N.N. Petrov NMRC of oncology historical essay on the 110th anniversary of professor Tamara Aleksandrovna Korosteleva (1913–1991). Voprosy Onkologii. 2023;69(5):949–959 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-949-959

Вместе с тем истоки развития онкоиммунологии в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова были заложены Тамарой Александровной Коростелёвой (рис. 1), которая получила фундаментальное образование в области онкологии в Лаборатории экспериментальной онкологии ВИЭМ'а под руководством проф. Л.М. Шабада.

Тамара Александровна начала свою трудовую деятельность во время Великой Отечественной войны в должности ассистента кафедры био-

логической химии Первого Ленинградского медицинского института им. акад. И.П. Павлова. Ей было поручено исследование авитаминоза у людей блокадного Ленинграда, результат которого был представлен к защите кандидатской диссертации «О концентрации витамина В и С и каротина при дистрофии и гиповитаминозе» в 1947 г. В это же время Тамара Александровна проводила исследования канцерогенных соединений, их антигенных свойств, что позволило ей зарекомендовать себя в среде ученых, и она была принята на работу в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, где проработала более 40 лет.

Дальнейшая научная деятельность Т.А. Коростелёвой получила воплощение в докторской диссертации «Изучение иммунохимических свойств белков печени в процессе развития гепатом» и монографии «Об изменениях антигенов в процессе экспериментального канцерогенеза» [1].

В 1965 г. д-р биол. наук Татьяна Александровна Коростелёва организовала лабораторию иммунологии опухолей и экспериментальной онкоиммунологии в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, где свою профессиональную деятельность посвятила изучению функциональной активности иммунной системы в процессе химического канцерогенеза, разработке иммунологических методов диагностики и мониторинга изменений в тканях-мишенях организма экспериментальных животных. Были получены результаты серии экспериментов на разных моделях, обобщены итоги и установлено, что иммунологические методы могут позволить раскрыть особенности опухолевой трансформации и, возможно, ключевым событием является взаимодействие изучаемых канцерогенов с белками и нуклеиновыми кислотами клеток организма человека.

В эти годы интенсивно изучался химический канцерогенез, т. к. было высказано предположение, что химические канцерогены ответственны за возникновение до 70–90 % злокачественных новообразований человека.

В частности, важными результатами исследований в 60–70 гг. было обнаружение факта образования канцерогенных белковых ДНК-аддуктов (соединение какой-либо молекулы с ДНК), которые образуются в организме под действием канцерогенов или их метаболитов, или провоцируются канцерогенами, что ведет к нарушению процессов транскрипции ДНК и мутациям.

Оказалось, что образование канцерогенных белковых ДНК-аддуктов позволяет использовать их в качестве иммунологических маркеров канцерогенеза для иммунологических методов диагностики не только в тканях-мишенях, но и в альбуминовой и глобулиновой фракциях сыворотки периферической крови еще до появления морфологических изменений в тканях [2, 3].



Рис.1. Тамара Александровна Коростелёва



Рис. 2. Первая монография по онкоиммунологии

Это способствовало разработке новых методов иммунодиагностики, которые стали использоваться для выявления факторов профессионального онкологического риска у рабочих резиновой и текстильной промышленности в течении последующих десятилетий [4].

В процессе изучения химического канцерогенеза Т.А. Коростелёвой и ее коллегами на ранних стадиях канцерогенеза впервые был обнаружен феномен образования ДНК-аддуктов, содержащих в качестве гаптена эндогенный канцероген 3-оксиантраниловой кислоты (промежуточный продукт метаболизма триптофана). Лабораторное исследование заключалось в иммунизации кроликов азопротеинами, синтезированными при помощи диазотирования аминокрупп канцерогенов с последующим азосочетанием образовавшихся диазосоединений с альбуминами лошадиной сыворотки. Было получено авторское свидетельство «Способ диагностики рака мочевого пузыря» [5]. В дальнейшем молекулярные комплексы, участвующие в процессе канцерогенеза, были обнаружены

в крови больных раком почки, лёгких и желудочно-кишечного тракта [6, 7].

Для усовершенствования иммунодиагностической методики были привлечены сотрудники Института высокомолекулярных соединений РАН, которые синтезировали полиэлектролит, не содержащий общих детерминант с белками сыворотки крови человека (сополимер винилпирролидона с кротоновой кислотой и *n*-кротоноиламинофенолом). Сополимер использовался как макромолекулярный носитель для получения канцероген-полимерных антигенов. К этим антигенам, содержащим в качестве гаптенов 2-нафтиламин, 3-оксиантралиловую кислоту и бензидин, получали антитела. Методика исключала перекрёстные реакции с сывороточными белками человека, что увеличивало специфичность выявления канцерогенных ДНК-аддуктов в биологическом материале [5].

Тамара Александровна активно стала развивать новое направление в иммунологии — иммунопрофилактику профессионального онкологического риска у рабочих резиновой и текстильной промышленности с помощью эфирных масел. Сотрудниками лаборатории было показано, что эфирные масла могут быть блокаторами ДНК-аддуктов и иммуномодуляторами в состоянии повышенной нагрузки канцерогенными веществами [8].

Многолетнее систематическое изучение развития опухолей под воздействием химических канцерогенов, ДНК-аддуктов, интенсивность воздействия производственных канцерогенов на человека позволило Т.А. Коростелёвой занять лидирующие позиции в научном онкологическом мире в этой области. В настоящее время это направление расширилось, описаны продукты взаимодействия химических канцерогенов с эндогенными макромолекулами, маркеры онкогенеза в группах лиц с различными профессиональными рисками [9–11].

Важным становится разработка вакцины против химических канцерогенов с целью иммунопрофилактики злокачественных новообразований. Первые попытки были сделаны Frank and Creech в 1937 г. и продолжаются в настоящее время [12]. Основная трудность в создании таких вакцин заключается в определении подходящего антигена. Для профилактики инфекционных заболеваний используют инактивированный возбудитель, но инактивация химического канцерогена приводит к изменению его структуры, и мы можем получить другое химическое соединение с другими характеристиками и отсутствием мутагенных свойств.

Вместе с тем к началу 80-х гг. прошлого века новые молекулярно-генетические открытия в биологии осветили необходимость углубленного

изучения иммунной системы в патогенезе опухолевого роста. Для этого в 1985 г. Лаборатория иммунологии канцерогенеза была расширена и переименована в Лабораторию экспериментальной и клинической онкоиммунологии. Возглавил лабораторию д-р мед. наук Окулов Валерий Борисович. Коллектив Т.А. Коростелёвой и группа клинических иммунологов, ранее организованная в клинко-диагностической лаборатории (руководитель д-р мед. наук В.Б. Лецкий), вошли в её состав.

В 1986 г. лаборатория была включена во Всесоюзную программу «Биотехнология», выделены средства, штаты, оборудование. Коллектив лаборатории продолжил изучение иммунологии химического канцерогенеза, иммунный статус онкологических пациентов, разработку новых методов иммунохимической диагностики.

Ранее Валерий Борисович Окулов изучал тканеспецифическую регуляцию пролиферативной активности эпителия кожного типа в Лаборатории канцерогенеза под руководством проф. Н.П. Напалкова. Исследования носили фундаментальный характер и позволили установить, что ингибиторы деления клеток в эпидермисе лабораторных животных имеют белковую структуру и могут быть использованы в качестве маркеров эпителия кожного типа [13–15]. Изучение эпидермальных антигенов у человека выявило тканеспецифические маркеры, которые с помощью иммунохимического анализа были обнаружены во всех плоскоклеточных эпителиях в норме и в периферической крови пациентов с плоскоклеточным раком или при плоскоклеточной метаплазии в коже, пищеводе, лёгких, влагалищной части шейки матки, мочевом пузыре [16].

Современное оборудование позволило разрабатывать новые методы иммунодиагностики, в т. ч. отечественные моноклональные антитела для иммуноферментного анализа, которые были успешно апробированы в клинике. Получение моноклональных антител к VIII фактору свертывания крови, фактору Виллебранта способствовало мониторингу паранеопластического синдрома, который мог развиваться при системной активации коагуляционного каскада у пациентов злокачественными новообразованиями в процессе полихимиотерапии [17]. Экспериментальные исследования в тканевой культуре расширили представления об активации клеток иммунной системы при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Клинические иммунологии наряду с исследованием иммунного статуса у онкологических пациентов приступили к изучению роли макрофагов в онкологических процессах у лабораторных животных, т. к. стало известно, что

макрофаги могут не только разрушать опухолевые клетки, но и поддерживать их рост [18]. Была установлена роль различных модификаторов биологического ответа, химиопрепаратов, ионизирующей радиации на ранние и поздние по времени реакции макрофагов. Показано, что цитотоксические реакции макрофагов сопровождаются нежелательным повышением экспрессии трансформирующего фактора роста-бета (TGF- β), что следует учитывать при разработке новых методов иммунотерапии, направленной на активацию макрофагов [19, 20].

В этот период сотрудниками Института были выполнены и успешно защищены кандидатские диссертации (Войтенков Б.О., Гельфонд М.Л., Бахидзе Е.В., Гавриленкова Л.П., Андрианов И.Г., Громов С.А., Уваров М.А., Морозова Е.В., Данилова А.Б., Балдуева И.А.).

В 1989 г. Валерий Борисович Окулов активно включился в организацию иммунологической службы в Городской больнице № 31 им. Я.М. Свердлова (Клинический центр передовых медицинских технологий), на базе которого было создано отделение трансплантации костного мозга (зав. проф. Б.В. Афанасьев), отделение гематологии для взрослых (зав. Н.В. Медведева), онкологическое и онкогематологическое детское отделение (зав. М.Б. Белогурова), лаборатория иммунологии (зав. И.А. Балдуева), лаборатория молекулярной онкологии (зав. А.А. Лыщев).

В октябре 1996 г. по инициативе директора Института, академика РАМН, проф. Кайдо Пауловича Хансона было организовано Отделение биотерапии и трансплантации костного мозга, которое возглавил д-р мед. наук Владимир Михайлович Моисеенко. Создание принципиально нового научно-клинического подразделения Института привлекло внимание проф. В.Б. Окулова, и накопленный им научный и клинический опыт позволил внести идею разработки противоопухолевых вакцин. Концепция научно-практической идеи В.Б. Окулова разработки противоопухолевых вакцин и её реализация была осуществлена в Отделении биотерапии и трансплантации костного мозга. В 1998 г. в составе отделения была организована уникальная для Российской Федерации лаборатория клеточных технологий, которую под руководством В.М. Моисеенко возглавила И.А. Балдуева. Позже сотрудники лаборатории В.Б. Окулова вошли в состав отделения.

С момента организации и до 2010 г. отделением руководил д-р мед. наук, проф. Владимир Михайлович Моисеенко. В отделении разрабатывались и внедрялись в клиническую практику современные терапевтические клеточные продукты. Важным становилось создание клинической базы для разработки и внедрения новых методов биотерапии, комплексного лечения

солидных опухолей, изучение новых препаратов в международных клинических исследованиях, стандартизация онкологической помощи пациентам с распространенным опухолевым процессом. Научные интересы отделения были связаны с оценкой эффективности, безопасности, механизма действия вакцин на основе аутологических опухолевых клеток с различными иммунологическими адъювантами и режимами лечения, аутологических и аллогенных геномодифицированных вакцин, вакцин на основе аутологических зрелых дендритных клеток, дифференцированных *ex vivo* из их периферических предшественников, незрелых костно-мозговых дендритных клеток в сочетании с фотодинамической терапией и введением в облученный метастатический опухолевый очаг (получены патенты, утверждена медицинская технология) [21]. Материально-техническая база отделения и лаборатории была укомплектована всем необходимым оборудованием (сепаратор клеток крови «COBE Spectra» с функцией выделения гемопоэтических стволовых клеток; биохранилище для гемопоэтических и опухолевых клеток, вакцинных препаратов; программный замораживатель клеток крови, костного мозга, опухолевых клеток и вакцинных препаратов; оборудование для хранения и транспортировки клеточного материала в жидком азоте; низкотемпературный холодильник; специальный стерильный модуль для манипуляций с клеточным материалом пациентов, который оснащен ламинарами, CO₂-инкубаторами, центрифугами, микроскопами, оборудованием для получения изолированных клеток из образца опухоли, счетчиком клеток, определением жизнеспособности и иммунофенотипа опухолевых и вакцинных клеток). Отделение стало мировым лидером в области изучения аутологических противоопухолевых вакцин, в т. ч. на основе геномодифицированных вакцин и вакцин на основе костно-мозговых дендритных клеток у больных диссеминированной меланомой кожи и метастатическим раком почки (более 300 пациентов). Разработка дендритно-клеточных вакцин по инициативе В.М. Моисеенко проводилась совместно с проф. Лоренс Зитвогел со стажировкой И.А. Балдуевой в Институте Густава Русси (Франция).

В дальнейшем разработка противоопухолевых вакцин в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова была поддержана правительством Москвы с финансированием лидирующих научных групп под руководством акад. Г.П. Георгиева (Институт биологии гена РАН), проф. А.Ю. Барышникова (РОНЦ им. Н.Н. Блохина), проф. Р.И. Якубовской (Московский научно-исследовательский институт им. П.А. Герцена), чл.-корр. РАМН, проф. К.П. Хансона и проф. В.М. Моисеенко

(НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова). За разработку отечественных дендритно-клеточных вакцин В.М. Моисеенко и А.Ю. Барышников в 2005 г. были удостоены звания «Лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники».

На международных конгрессах и в престижных научных изданиях представлены результаты наших многолетних клинико-иммунологических исследований [22–30]. Под руководством проф. В.М. Моисеенко защищена кандидатская диссертация А.О. Даниловым «Разработка методологии и оптимизация приготовления аутологичных противоопухолевых вакцин для лечения больных диссеминированной меланомой кожи и раком почки» и докторская диссертация И.А. Балдуевой «Разработка, обоснование и оценка современной биотерапии у больных с солидными опухолями». В работе показано, что вакциноterapia на основе немодифицированных и геномодифицированных опухолевых клеток, а также костно-мозговых предшественников дендритных клеток является эффективным методом биотерапии и оказывает клинически значимый противоопухолевый эффект у 46,2 % больных распространенными солидными опухолями (полный и частичный регресс — 5,9 %, минимальный регресс и стабилизация опухолевого процесса — 40,2 %) [31].

В 2011 г. отделение вошло в состав отдела терапевтической онкологии под руководством д-ра мед. наук, проф., Лауреата Государственной премии в области науки и техники Михаила Лазаревича Гершановича и стало именоваться «Отделение химиотерапии и инновационных технологий» (зав. отд. д-р мед. наук Светлана Анатольевна Проценко). Лаборатория клеточных технологий продолжила свою деятельность над перспективным направлением в онкологии — изучением роли иммунобиологического и метаболического гомеостаза у больных злокачественными новообразованиями в контексте создания противоопухолевых вакцин, и в 2014 г. приобрела самостоятельный статус Научного отдела онкоиммунологии с расширением штата и закупкой нового современного оборудования. Отдел возглавила д-р мед. наук Ирина Александровна Балдуева.

Основные научные направления Научного отдела онкоиммунологии заключаются в изучении противоопухолевого иммунитета, опухолеспецифической активации иммунной системы и иммуносупрессии, разработке новых способов иммунотерапии, основанных на индивидуальных иммуногенетических особенностях антигенного и молекулярно-генетического профиля злокачественных новообразований. Практический опыт был получен в зарубежных лабора-

ториях (1993 г. — Германия, University Hospital Hamburg-Eppendorf, University Medical Center; 1998 г. — Австрия, Венский университет, медицинский факультет; 2002 г. — Франция, Институт онкологии им. Густава Русси, отдел экспериментальной и клинической иммунологии; 2012 и 2013 гг. — Великобритания, Лафборо, Centre for Biological Engineering).

Научный отдел онкоиммунологии — это первый в стране Отдел с лабораторией GLP по созданию индивидуальных противоопухолевых вакцин на основе аутологичных дендритных клеток, который на сегодняшний день обладает наибольшим опытом в нашей стране (пролечено более 900 пациентов, в основном с исчерпанными возможностями стандартного лечения).

Современная вакциноterapia на основе аутологичных дендритных клеток в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России — это таргетная терапия, направленная на активацию опухолеспецифического иммунного ответа, реализованного распознаванием «наивными» Т-лимфоцитами раково-тестикулярных антигенов на вакцинных дендритных клетках с образованием клонов опухолеспецифических цитотоксических Т-лимфоцитов, которые пролиферируют, распознают иммуногенные антигены на опухолевых клетках и разрушают таргетные клетки в опухолевых очагах. Одновременно пациенты получают сопутствующую терапию, направленную на восстановление иммунной системы и перепрограммирование опухолевого микроокружения (иммуносупрессирующие клетки иммунной системы, различные типы стромальных клеток), которые во многом определяют течение заболевания и ответ на вакциноterapia.

С 2010 г. таргетная вакциноterapia аутологичными дендритными клетками активно применяется для лечения практически всех солидных опухолей после исчерпанных возможностей стандартного лечения у взрослых и детей. Этому способствовало изучение раково-тестикулярных генов в клетках меланомы, отбор клеточных линий с богатым содержанием иммуногенных раково-тестикулярных антигенов, которые экспрессируются в солидных опухолях различного гистогенеза [32].

Нами был получен стабильно охарактеризованный аллогенный клеточный продукт для загрузки и активации аутологичных дендритных клеток, представляющий собой композицию лизата 9 клеточных линий меланомы кожи человека, богатых раково-тестикулярными антигенами (патент RU 2714208, выдан 13.02.2020). Тестирование развития иммунного ответа на вакциноterapia осуществляется с помощью оценки реакции гиперчувствительности замедленного

типа на вакцинный препарат и на изолированное внутрикожное введение раково-тестикулярных антигенов.

Изучение вакцинных дендритных клеток, иммунного ответа на раково-тестикулярные антигены отражены в диссертационных исследованиях аспирантов и соискателей кандидатов медицинских наук: Нехаева Татьяна Леонидовна «Оптимизация технологии и стандартизация получения противоопухолевых вакцин на основе аутологичных дендритных клеток» (2014), Комаров Юрий Игоревич «Оценка роли экспрессии раково-тестикулярных антигенов в саркомах мягких тканей для прогноза течения заболевания и эффективности терапии» (2014), Пипиа Нино Петровна «Изучение эффекторной функции лимфоцитов больных с саркомами мягких тканей в опухолевом микроокружении *in vitro*» (2018), Ефремова Наталья Александровна «Изучение селекции опухолевых клеток метастатических сарком мягких тканей и остеогенных сарком для прогноза течения заболевания и эффективности терапии» (2022); совместно под руководством д-ра мед. наук Проценко Светланы Анатольевны аспирант Анохина Екатерина Михайловна «Клинико-иммунологические аспекты анти-CTLA-4 терапии диссеминированной меланомы» (2019), аспирант Оганесян Ани Погосовна «Оценка эффективности современной иммунотерапии солидных опухолей» (2021), докторская диссертация Новика Алексея Викторовича «Персонализация системной лекарственной терапии у больных солидными опухолями на основе оценки иммунологических показателей» (2022); совместно под руководством проф. Сергея Николаевича Новикова аспирант Зозуля Антон Юрьевич «Изучение иммунологических эффектов стереотаксической лучевой терапии у пациентов с метастатическими формами солидных опухолей» (2021).

В настоящее время в отделе подготовлены к защите две докторские диссертации: старшим научным сотрудником Даниловой Анной Борисовной «Изучение механизмов «уклонения» опухолевых клеток от иммунного надзора в контексте разработки современных методов активной специфической иммунотерапии» и старшим научным сотрудником Нехаевой Татьяной Леонидовной «Разработка лабораторных моделей для изучения противоопухолевого иммунного ответа *in vitro* на основе дендритных клеток больных со злокачественными новообразованиями».

По инициативе директора ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, чл.-корр. РАН, проф. Алексея Михайловича Беляева в рамках задачи по разработке инновационных подходов в лечении больных

агрессивными формами В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний в группах высокого риска прогрессирования заболевания внедрена технология T-CAR-CD19 лимфоцитов.

Проводится работа по грантам РФ и государственному заданию «Изучение иммуногенетического профиля пациентов с агрессивным течением злокачественного опухолевого процесса, устойчивого к стандартным методам лечения: трансляционное исследование», основными задачами которого становится:

- изучение особенности иммунологических реакций и иммунотерапии в лечении агрессивных форм злокачественных новообразований в связи с генетическими вариантами антигенов главного комплекса гистосовместимости I и II класса и экспрессией раково-тестикулярных антигенов;

- разработка биотехнологических способов оценки изменений уровней сигнальных молекул при моделировании опухолевого микроокружения *in vivo* и в биологических образцах *ex vivo* с целью поиска предикторов токсичности и эффективности инновационных иммунотерапевтических подходов;

- проведение экспериментальных исследований влияния системного воспаления и естественного старения у лабораторных животных на переносимость химиотерапевтических препаратов и эффективность лечения злокачественных новообразований;

- создание реестра однотипно пролеченных больных с банком генетически охарактеризованных биологических образцов;

- оценка предиктивного и прогностического значения раково-тестикулярных антигенов и маркеров системного воспаления у больных агрессивными формами злокачественных новообразований, подвергшихся комплексной терапии;

- разработка инновационных подходов к диагностике и лечению больных агрессивными формами злокачественных новообразований в группах высокого риска прогрессирования заболевания на основе технологий T-CAR-19 лимфоцитов, дендритных клеток и культур клеток злокачественных опухолей.

В Научном отделе онкоиммунологии создан Банк биологических образцов однотипно пролеченных онкологических пациентов, в настоящее время более, чем 1120 пациентов. В результате исследований процессов адаптации клеток солидных опухолей к росту *in vitro* было в целом получено после дезагрегации опухолевых образцов 75,69 % первичных культур, при дальнейшем культивировании 41,86 % культур были пассированы не менее 10 раз, и количество клеточных линий, обладающих стабильными

пролиферативными характеристиками и прошедших более 40 пассажей, составило 16,12 %. Задепонировано в коллекции клеточных культур позвоночных Института цитологии РАН 26 опухолевых клеточных линий, запатентовано 12 клеточных линий, представляющих интерес в качестве клеточных моделей для последующих экспериментальных и клинических исследований.

Важным этапом в изучении противоопухолевого поствакцинального иммунного ответа является исследование свойств иммуносупрессивного опухолевого микроокружения с использованием клеточных моделей, полученных из биологического материала онкологических пациентов.

Научный отдел онкоиммунологии также является обладателем уникальной коллекции клеточных линий сарком мягких тканей и остеогенных сарком, насчитывающей 56 образцов из метастатических образований, 16 гистологических подтипов и 83 дочерних клона для клеточного моделирования процессов, происходящих в опухолях с высокой внутриопухолевой гетерогенностью [33].

Было установлено, что в процессе длительного культивирования доля клеточных линий со стабильными пролиферативными характеристиками и секреторным фенотипом составила 21,5 %, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения образцов опухоли для использования их в качестве источника антигенного материала для нагрузки вакцинных дендритных клеток. Кроме того, в банке хранятся образцы моноклеаров, плазмы, сыворотки, асцитической и плевральной жидкости, изучение которых вносит неоценимый вклад в развитие фундаментальной и клинической онкологии. С 2020 г. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России является членом Национальной ассоциации биобанков и специалистов по биобанкированию.

С 2022 г. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России является участником Консорциума «Лекарственные препараты на основе соматических клеток и их продуктов» для выполнения «Программы деятельности научно-образовательного комплекса полного цикла с производственной площадкой лекарственных препаратов на основе соматических, а также лекарственных препаратов на основе секретов клеток» (на базе ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России) приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 марта 2022 г. № 124 «Об организации работы по созданию научно-образовательных комплексов полного цикла». Сформированы заявки на государственное задание 2024–2026 гг. по темам:

1) создание продукта (лекарственный препарат на основе соматических клеток) «Разработ-

ка инновационных аутологичных лекарственных препаратов на основе соматических клеток, соответствующих индивидуальному иммуногенетическому профилю пациента, для лечения злокачественных опухолей с агрессивным течением», отвечающая национальным интересам Российской Федерации и необходимая для существенного повышения качества жизни населения;

2) «Оптимизация доклинической оценки эффективности и безопасности противоопухолевых субстанций и клеточных продуктов», которые входят в План деятельности научно-образовательного комплекса полного цикла по разработке и проведению доклинических исследований лекарственных препаратов.

Прорывные клеточные технологии для лечения онкологических пациентов получили признание в Федеральном законе от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» и Совете Евразийской Экономической Комиссии (Решение от 3 ноября 2016 г. № 78 регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения). Это позволило осуществлять деятельность по обращению лекарственных препаратов на основе соматических клеток (ЛПСК), которая предусмотрена учредительными документами ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (внесены изменения в Устав, Приказ Минздрава России № 96 от 17.02.2021 г.), получена аккредитация Минздрава России на проведение клинических исследований (Свидетельство № 19 от 25 апреля 2019 г.). Пройдена аттестация в качестве уполномоченного лица производителя биомедицинских клеточных продуктов Т.Л. Нехаевой (Приказ Минздрава России № 645 от 03.10.2022 г.).

Подготовлен проект ремонта и реконструкции лабораторных помещений Научного отдела онкоиммунологии для создания на его базе опытного производства, а именно проведен DQ проектной документации¹ и разработана технологическая документация и документация системы качества, проведен анализ рисков для имеющегося производства, проводятся строительно-монтажные работы (по стандарту GMP)².

К настоящему времени доступны данные о применении аутологичной дендритно-клеточной вакцины у более чем 900 онкологических пациентов в рамках зарегистрированной на территории Российской Федерации медицинской технологии, ФС№ 2010 / 39026.10.2010, патент № 2376033.

1 Квалификация проекта (DQ) — это процесс документального подтверждения того, что проект производственного участка (инженерной системы, оборудования и др.) соответствует спецификации требований GMP

2 Стандарт GMP (от англ. Good Manufacturing Practice, Надлежащая производственная практика) — система норм, правил и указаний в отношении производства лекарственных средств, медицинских устройств, изделий диагностического назначения и др.

В 2021–2024 гг. проведена оценка эффективности применения предшествующих поколений дендритно-клеточных вакцин у больных саркомами мягких тканей (десятилетние результаты), меланомой кожи (тридцатилетние результаты) и раком почки. Показана клинически значимая эффективность технологии, превышающая эффективность стандартных методов химиотерапии или наблюдения (в послеоперационном периоде). Данные опубликованы у больных меланомой кожи, получавших дендритно-клеточную вакцину в адъювантном режиме, медиана общей выживаемости увеличивалась на 30 мес. по сравнению с наблюдением, а риск смерти снижался на 49,1 % [34]. При метастатических саркомах мягких тканей медиана общей выживаемости пациентов, получавших дендритно-клеточную вакцину, увеличивалась до 20,9 мес. (при монокимиотерапии — 12,4 мес.), а риск прогрессирования снижался на 59,4 % [35].

Подготовлена Программа повышения квалификации для врачей в объеме 72 академических часа по специальности «Онкология», «Аллергология и иммунология» по теме «Дендритно-клеточные вакцины в иммунотерапии солидных опухолей», опубликовано учебное пособие с участием ведущих специалистов Центра [32]. Проводится обучение коллег из различных регионов Российской Федерации и республики Беларусь.

Развитие современной фундаментальной и клинической онкоиммунологии получает представление на ежегодном Санкт-Петербургском форуме «Белые ночи», текущих семинарах и вебинарах ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, участие в работе Российского онкологического конгресса (Москва), ежегодной школе-конференции «Аллергология и клиническая иммунология для инфекционистов, аллергологов-иммунологов, терапевтов и врачей других специальностей» (г. Сочи), Всероссийской научно-практической школе-конференции с международным участием «Иммунология в клинической практике» (г. Красноярск).

Врачи Отдела регулярно ведут консультативные приемы онкологических пациентов в клинко-диагностическом отделении и в Научном отделе онкоиммунологии, участвуют в работе редколлегии и научной редакции журнала «Вопросы онкологии», «Российский биотерапевтический журнал», «Южно-Российский онкологический журнал», заседании административного Ученого Совета и Диссертационного Совета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и Диссертационного Совета НМИЦ онкологии (г. Ростов-на-Дону), заседании локального этического комитета, проблемной и других комиссий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коростелева Т.А. Об изменениях тканевых антигенов в процессе экспериментального канцерогенеза. 1966:248 [Korosteleva TA. Changes in tissue antigens during experimental carcinogenesis. 1966:248 (In Russ.)].
2. Белохвостова А.Т. Иммунологическое исследование ранних стадий экспериментального канцерогенеза под влиянием бензидина. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 1971:28 [Belokhvostova AT. Immunological study of early stages of experimental carcinogenesis under the influence of benzidine. Abstract of a dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences. 1971:28 (In Russ.)].
3. Скачков А.П. Изучение тканевых антигенов на ранних стадиях канцерогенеза при действии 2-нафтилатамина. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 1970:28 [Skachkov AP. Study of tissue antigens at early stages of carcinogenesis under the action of 2-naphthylamine. Abstract of a dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences. 1970:28 (In Russ.)].
4. Белохвостова А.Т., Николаевский В.В., Потапенкова Л.С. и др. Канцероген-белковые аддукты в крови рабочих резиновой промышленности. Экспериментальная онкология. 2023;19(4):284-8 [Belokhvostova AT, Nikolaevskiy VV, Potapenkova LS, et al. Carcinogen-protein adducts in the blood of rubber industry workers. Exp Oncol. 2023;19(4):284-8 (In Russ.)].
5. Коростелева Т.А., Белохвостова А.Т., Мовсесян К.С., Потапенкова Л.С. Способ выявления групп риска, связанных с онкологическими заболеваниями промышленных рабочих. Авторское свидетельство №1649927, М. 1991 [Korosteleva TA, Belokhvostova AT, Movsesyan KS, Potapenkova LS. Method for identifying risk groups associated with oncological diseases in industrial workers. Copyright certificate No. 1649927, Moscow. 1991 (In Russ.)].
6. Коростелева Т.А., Белохвостова А.Т. Возможности использования иммунологических маркеров для выявления групп онкологического риска в производственных контингентах – Практические и научные основы профилактики канцерогенных воздействий. СПб. 1984:61-73 [Korosteleva TA, Belokhvostova AT. The potential use of immunological markers for identifying oncological risk groups in occupational populations. In: Practical and Scientific Foundations of Cancer Prevention. St. Petersburg. 1984:61-73 (In Russ.)].
7. Коростелева Т.А., Ключарев Б.В., Мельников Р.А., Белохвостова А.Т. Обнаружение антигена, содержащего метаболит триптофана 3-оксиантраниловую кислоту в сыворотке крови больных с опухолями разных локализаций. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1976;82(7):850-852 [Korosteleva TA, Klucharev BV, Melnikov RA, Belokhvostova AT. Detection of an antigen containing the tryptophan metabolite 3-hydroxyanthranilic acid in the serum of patients with tumors of various locations. Bull Exp Biol Med. 1976;82(7):850-852 (In Russ.)].
8. Белохвостова А.Т., Николаевский В.В., Потапенкова Л.С., Мишуков В.И. Способ профилактики повышенного онкологического риска. Патент №2088245, Москва. 1997 [Belokhvostova AT, Nikolaevskiy VV, Potapenkova LS, Mishukov VI. Method for preventing increased oncological risk. Patent No. 2088245. Moscow. 1997 (In Russ.)].
9. Skipper PL, Peng X, Soohoo CK, et al. Protein adducts as biomarkers of human carcinogen exposure. Drug Metab Rev. 1994;26(1-2):111-24. <https://doi.org/10.3109/03602539409029787>.

10. Skipper PL, Tannenbaum SR. The role of protein adducts in the study of chemical carcinogenesis. *Prog Clin Biol Res.* 1990;11:507-18.
11. Toniolo P, Boffetta P, Shuker D, et al. Pearce-application of biomarkers in cancer epidemiology. Workshop report. *IARC Sci Publ.* 1997;143-318.
12. Glushkov AN, Apalko SV, Filipenko ML, et al. A novel approach to the development of anticarcinogenic vaccines. *Acta Naturae.* 2010;2(4):105-11.
13. Аничков Н.М., Власов Н.Н., Окулов В.Б. Выявление плоскоклеточной дифференцировки в экспериментальных опухолях уротелия с помощью эпидермального G2. *Архив патологии.* 1981;4:82-84 [Anichkov NM, Vlasov NN, Okulov VB. Detection of squamous cell differentiation in experimental urothelial tumors using epidermal G2. *Arch Pathol.* 1981;4:82-84 (In Russ.)].
14. Окулов В.Б., Власов Н.Н., Аничков Н.М. Иммунологическое определение эпидермального G2 кейлона-подобного фактора как маркера плоскоклеточных структур в опухолях мочевого пузыря и моче крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1980;8:248-249 [Okulov VB, Vlasov NN, Anichkov NM. Immunological determination of epidermal G2 chalone-like factor as a marker for squamous cell structures in bladder and kidney tumors of rats. *Bull Exp Biol Med.* 1980;8:248-249 (In Russ.)].
15. Окулов В.Б., Забежинский М.А. Иммунологическое определение эпидермального G2 кейлона-подобного фактора как маркера плоскоклеточных структур в опухоли легких крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1980;8:387-396 [Okulov VB, Zabezinskiy MA. Immunological determination of epidermal G2 chalone-like factor as a marker for squamous cell structures in rat lung tumors. *Bull Exp Biol Med.* 1980;8:387-396 (In Russ.)].
16. Окулов В.Б., Потапенкова Л.С., Нягулов Д.Ф. и др. Выявление растворимых тканеспецифических антигенов эпителия кожи человека в опухолях различного гистогенеза. *Экспериментальная онкология.* 1990;3:37-40 [Okulov VB, Potapenkova LS, Nyagulov DF, et al. Detection of soluble tissue-specific antigens of human skin epithelium in tumors of various histogenesis. *Exp Oncol.* 1990;3:37-40 (In Russ.)].
17. Окулов В.Б., Данилова А.Б., Папаян Л.П. Изменение уровня фактора Виллебранта в плазме крови онкологических больных и роль его в нарушении системы гомеостаза. *Вопр. онкол.* 1991;(5):26-30 [Okulov VB, Danilova AB, Papayan LP. Changes in the level of von Willebrand factor in the plasma of cancer patients and its role in the disruption of the homeostatic system. *Vopr onkol.* 1991;(5):26-30 (In Russ.)].
18. Окулов В.Б. Актуальные проблемы иммунотерапии опухолей в контексте эволюционно закрепленной реакции макрофага на повреждение ткани. *Вопр. онкол.* 1997;(1):102-106 [Okulov VB. Current issues in tumor immunotherapy in the context of the evolutionarily conserved macrophage response to tissue damage. *Vopr Onkol.* 1997;1:102-106 (In Russ.)].
19. Зубова С.Т., Данилова А.Б., Окулов В.Б. и др. Синтез и экспрессия трансформирующего фактора роста бета активированными макрофагами. *Вопросы онкологии.* 1996;(5):80-85 [Zubova ST, Danilova AB, Okulov VB, et al. Synthesis and expression of transforming growth factor-beta by activated macrophages. *Vopr Onkol.* 1996;5:80-85 (In Russ.)].
20. Войтенков Б.О., Окулов В.Б. Основные характеристики макрофага как клетки-эффектора. *Вестник РАМН.* 1995;(4):59-64 [Voytenkov BO, Okulov VB. Key characteristics of macrophages as effector cells. *Bull RAMS.* 1995;4:59-64 (In Russ.)].
21. Разрешение на применение новой медицинской технологии ФС №2010/390 от 26 октября 2010 г. «Иммунотерапия костномозговыми предшественниками дендритных клеток, сенсibilизированных фотомодифицированными опухолевыми клетками in vivo, больных с диссеминированными солидными опухолями» выдан ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения. [Resolution for the application of a new medical technology, FS No. 2010/390, dated October 26, 2010, «Immunotherapy with bone marrow precursors of dendritic cells sensitized with photomodified tumor cells in vivo in patients with disseminated solid tumors» issued by the FSBI N.N. Petrov NMRC of Oncology of the MoH of Russia. (In Russ.)].
22. Балдуева И.А., Моисеенко В.М., Хансон К.П. Система дендритных клеток и её роль в регуляции функциональной активности Т- и В-лимфоцитов человека. *Вопр. Онкол.* 1999;45(5):473-483 [Baldueva IA, Moiseenko VM, Hanson KP. The dendritic cell system and its role in regulating the functional activity of human T and B lymphocytes. *Vopr Onkol.* 1999;45(5):473-483 (In Russ.)].
23. Балдуева И.А. Иммунологические особенности взаимоотношения опухоли и организма при меланоме кожи. *Практ. онкол.* 2001;4(8):37-41 [Baldueva IA. Immunological characteristics of the tumor-host interaction in cutaneous melanoma. *Pract Oncol.* 2001;4(8):37-41 (In Russ.)].
24. Балдуева И.А. Противоопухолевые вакцины. *Практ. онкол.* 2003;4(3):157-166 [Baldueva IA. Antitumor vaccines. *Pract Oncol.* 2003;4(3):157-166 (In Russ.)].
25. Hanson KP, Moiseyenko VM, Baldueva IA, et al. Active specific immunotherapy of advanced malignant melanoma, renal and colon cancer with using autologous dendritic cell precursors. *Proc.book 14th Inter Congress on anti-Cancer Treatment.* 2003:236.
26. Hanson KP, Moiseenko VM, Baldueva IA. The use of cellular technologies in oncology. *Herald of the RAS.* 2004;9:58-61.
27. Moiseyenko VM, Baldueva IA, Danilov AO, et al. Xenovaccination of patients with skin melanoma: phase II clinical trial. *The 6th World Congress on Melanoma, Vancouver, Canada.* 2005:24.
28. Moiseyenko VM, Danilov AO, Baldueva IA, et al. Phase I/II trial of gene therapy with the autologous tumor cells modified with the tag7/PGRP-S gene in patients with the disseminated solid tumors. *Ann Oncol.* 2005;16:162-8.
29. Moiseyenko V, Imyanitov E, Danilova A, et al. Cell technologies in immunotherapy of cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2007;601:387-93.
30. Моисеенко В.М., Балдуева И.А. Проблемы иммунологии опухолевого роста и возможности вакцинотерапии. *Мед. акад. журнал.* 2007;7(4):17-34 [Moiseenko VM, Baldueva IA. Problems of tumor growth immunology and opportunities for vaccine therapy. *Med Acad J.* 2007;7(4):17-34 (In Russ.)].
31. Балдуева И.А. Разработка, обоснование и оценка современной биотерапии у больных с солидными опухолями. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, СПб. 2008:45 [Baldueva IA. Development, justification, and evaluation of modern biotherapy in patients with solid tumors. Doctoral dissertation abstract. St. Petersburg, 2008:45 (In Russ.)].
32. Балдуева И.А., Нехаева Т.Л., Проценко С.А. и др. Дендритноклеточные вакцины в иммунотерапии больных солидными опухолями: уч. пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и доп. проф. обр. СПб.:

- НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. 2020;128 [Baldueva IA, Nekhaeva TL, Protsenko SA, et al. Dendritic cell vaccines in the immunotherapy of patients with solid tumors: a guide for physicians and learners in higher and continuing medical education. St. Petersburg: N.N. Petrov NMRC of Oncology. 2020;128 (In Russ.)].
33. Авдонкина Н.А., Данилова А.Б., Мисюрин В.А. и др. Получение и характеристика новых клеточных линий сарком мягких тканей и остеогенных сарком для трансляционных исследований. Гены & Клетки. 2020;15(3):92-107 [Avdonkina NA, Danilova AB, Misyurin VA, et al. Establishment and characterization of new cell lines of soft tissue sarcomas and osteogenic sarcomas for translational research. Genes & Cells. 2020;15(3):92-107 (In Russ.)].
 34. Новик А.В., Проценко С.А., Анохина Е.М. и др. Тридцатилетний опыт лекарственного лечения меланомы в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова: важные уроки для будущих исследований. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(33):58-75 [Novik AV, Protsenko SA, Anokhina EM, et al. Thirty years of drug treatment for melanoma at the N.N. Petrov NMRC of Oncology: important lessons for future research. Effective Pharmacotherapy. 2020;16(33):58-75 (In Russ.)].
 35. Новик А.В., Нехаева Т.Л., Семенова А.И. и др. Десятилетний опыт лекарственной терапии сарком мягких тканей. Фарматека. 2020;27(11):30-34 [Novik AV, Nekhaeva TL, Semenova AI, et al. Ten-year experience in drug therapy of soft tissue sarcomas. Farmateka. 2020;27(11):30-34 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 13.05.2023

Прошла рецензирование 14.06.2023

Принята в печать 15.06.2023

Сведения об авторах

Балдуева Ирина Александровна / Baldueva Irina Aleksandrovna / SPIN-код: 7512-8789.

Беляев Алексей Михайлович / Beliaev Alexey Mikhailovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>, SPIN-код: 9445-9473.

Член-корреспондент РАН Надежда Викторовна Чердынцева (к 70-летию со дня рождения)



17 июля 2023 г. исполнилось 70 лет Надежде Викторовне Чердынцевой, доктору биологических наук, профессору, члену-корреспонденту РАН, известному специалисту в области молекулярной онкологии, иммунологии, активному организатору науки и талантливому руководителю.

Надежда Викторовна родилась в г. Новокузнецке Кемеровской области. В 1975 г. окончила биолого-почвенный факультет Томского государственного университета. В 1975–1976 гг. работала старшим лаборантом кафедры физиологии Томского государственного университета. В 1979 г. принята в Сибирский филиал Всесоюзного онкологического научного центра АМН СССР (в настоящее время — НИИ онкологии Томского НИМЦ) сначала младшим научным сотрудником, с 1987 г. — старшим научным сотрудником, с 1991 г. — заведующей лабораторией иммунологии (в настоящее время — лаборатория молекулярной онкологии и иммунологии), с 2003 г. — заместителем директора по научной работе, руководителем лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии. По совместительству с 2011 г. — профессор кафедры онкологии СибГМУ, с 2014 г. — профессор кафедры ТГУ и ведущий научный сотрудник лаборатории ТГУ.

Область научных интересов Н.В. Чердынцевой — изучение молекулярного патогенеза злокачественных новообразований. В 1987 г. в диссертационном совете при НИИ онкологии ТНЦ АМН СССР Н.В. Чердынцева защитила диссертацию «Микробицидные системы нейтрофильных гранулоцитов в условиях экспериментального злокачественного роста» на соискание ученой степени кандидата биологических наук (научный руководитель — академик АМН СССР Н.В. Васильев). В 1999 г. в диссертационном совете при Восточно-Сибирском научном центре СО РАМН (г. Иркутск) защитила диссертацию «Иммунологические механизмы противоопухолевого действия модификаторов биологических реакций различной природы» на соискание ученой степени доктора биологических наук (научные консультанты: академик РАМН Е.Д. Гольдберг, профессор Е.С. Смольянинов). В 2001 г. Н.В. Чердынцевой присвоено ученое звание профессора. В 2016 г. Надежда Викторовна избрана членом-корреспондентом РАН.

В 2016–2020 гг. Н.В. Чердынцева исполняла обязанности заместителя директора по научной работе вновь созданного Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук.

В рамках проекта МАГАТЭ совместно с японскими коллегами (1996–2010) Университета Киото Н.В. Чердынцевой обоснованы иммунологические механизмы действия радиосенсибилизаторов из класса нитротриазолов и модифицированных антиоксидантов, внедренных в практику работы зарубежных клиник для повышения эффективности лучевой терапии пациентов. Имеется 2 международных патента.

Н.В. Чердынцева создала научную школу по изучению молекулярных механизмов злокачественного роста и роли иммунной системы в опухолевой прогрессии, воспитала десятки специалистов и кадров высшей квалификации. Получены новые данные о вовлечении иммунной системы в терапевтический эффект цитостатиков, показана роль опухолевого микроокружения в клиническом течении заболевания. Приоритетные фундаментальные данные являются основой новых технологий и инновационных подходов персонализированной терапии онкологических больных.

Организация творческих междисциплинарных коллективов, включающих специалистов с разными компетенциями, позволила осуществить широкомасштабные исследования и получить новые знания о молекулярных механизмах внутриопухолевой гетерогенности, роли клональной эволюции опухолей в процессе химиотерапии, механизмов лекарственной устойчивости. Н.В. Чердынцева активно развивает новое направление по изучению наследственных раковых синдромов в разных этнических популяциях. Проведены межцентровые исследования и получены приоритетные данные о генетическом компоненте предрасположенности к раку молочной железы в регионе Сибири и Дальнего Востока, найдены этноспецифические мутации, связанные с раком молочной железы. Это открыло возможности повышения эффективности курации больных с мутациями и их родственников в этнических группах.

Много лет лаборатория Н.В. Чердынцевой участвует в исследованиях по созданию инновационных подходов для реабилитации онкологических больных после тяжелого лечения с использованием имплантов с биосовместимыми характеристиками, осуществляет тесную координацию с коллективами ТПУ и ТГУ для получения медицинских продуктов и изделий, на которые имеется высокий спрос и в онкологии, и в травматологии.

Приоритетность исследований подтверждается 50 патентами и авторскими свидетельствами о государственной регистрации, публикациями в высокорейтинговых журналах, грантовой поддержкой.

На протяжении всей научной деятельности, начиная с 80-х гг. XX в. Н.В. Чердынцева активно занимается подготовкой молодых научных кадров. Ею подготовлено 6 докторов и 20 кандидатов наук. Ученики Надежды Викторовны Чердынцевой в настоящее время занимают высокие научные позиции, выполняют крупные проекты РФ, Министерства науки и высшего образования.

Под ее кураторством на базе руководимой ею лаборатории, оснащенной высокотехнологичным оборудованием, на протяжении почти 40 лет готовят свои курсовые, дипломные работы, магистерские и кандидатские диссертации студенты ТГУ, ТПУ, СибГМУ и других вузов России. Н.В. Чердынцева совместно со специалистами ТГУ фактически организовала научно-образовательную платформу для повышения эффективности подготовки кадров с междисциплинарными компетенциями, претворяя в жизнь задачу интеграции академической и вузовской науки.

Н.В. Чердынцева входит в состав трех диссертационных советов по специальностям: 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология; 1.5.7. Генетика; 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, при Томском НИМЦ. Она является членом редколлегий журналов «Experimental oncology», «Успехи молекулярной онкологии», «Онкогинекология», заместителем главного редактора «Сибирского онкологического журнала».

Н.В. Чердынцева — автор более 800 научных публикаций, из них 23 монографии, 272 статьи. Надежда Викторовна вносит заметный вклад в развитие практического здравоохранения, осуществляя актуальную молекулярно-генетическую диагностику для назначения лекарственного лечения онкологическим пациентам.

За высокие достижения в научно-организационной и образовательной деятельности Надежда Викторовна награждена почетными грамотами РАМН и СО РАМН, Администрации Томской области, Государственной Думы Томской области. Награждена медалью «За достижения» (2014), памятным знаком Ассоциации онкологов стран СНГ и Евразии «АДИОР 20 лет» за вклад в развитие профессиональных связей между онкологами стран СНГ и Евразии (2016), имеет почетное звание «Заслуженный ветеран Сибирского отделения РАН» (2017), благодарность Комитета по охране здоровья Государственной Думы за большой вклад в развитие медицинской науки и многолетнюю плодотворную деятельность (2018), награждена почетной грамотой СО РАН (2018), медалью «За отличие» Администрации г. Томска (2018), благодарственным письмом Администрации Томской области (2018). Н.В. Чердынцева —

лауреат премии Томской области в сфере образования, науки, здравоохранения и культуры, награждена Серебряным памятным знаком «Герб Томской области» за высокий профессионализм, значительный личный вклад в развитие медицинской науки и практического здравоохранения (2019), медалью «За вклад в реализацию государственной политики в об-

ласти научно-технического развития» (Минобрнауки РФ, 2021), является лауреатом конкурса Томского профессорского собрания «Профессор года» (2009, 2022), награждена Благодарственным письмом Законодательной Думы Томской области (2023) и Почетной грамотой Министерства здравоохранения Республики САХА, Якутия (2023).

Редколлегия журнала «Вопросы онкологии» сердечно поздравляет Надежду Викторовну и желает крепкого здоровья и дальнейших творческих успехов во всех начинаниях!