

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

ЖУРНАЛ ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ИЗДАНИЙ ВАК



ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С 1928 ГОДА

5 – 2024

TOM 70 VOL. 70

PROBLEMS
IN ONCOLOGY

VOPROSY ONKOLOGII

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

5
ТОМ 70
2024

ОСНОВАН В 1928 ГОДУ

Научно-практический журнал «Вопросы онкологии» – официальное рецензируемое издание ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Журнал посвящен изучению злокачественных новообразований и борьбе с ними.

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России (категория К1), Russian Science Citation Index (RSCI) на базе Web of Science, РИНЦ, «Белый список» научных журналов, SCOPUS

Журнал в «Перечне рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук» по специальностям:

- 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)
- 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (биологические науки)
- 1.5.4. Биохимия (медицинские науки)
- 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)
- 3.1.9. Хирургия (медицинские науки)
- 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки)



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**Бабаев В.А.**, (статистический анализ данных), к.ф.-м.н., Университет Любека, (Любек, Германия), orcid.org/0009-0000-3040-3888**Багненко С.С.**, д.м.н., проф., 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., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-7185-1967**Филатова Л.В.** (контроль текстового заимствования), д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-0728-4582**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ****Алиев Д.А.**, акад. НАНА, д.м.н., проф., НЦО, (Баку, Азербайджан), orcid.org/0000-0001-9434-0695**Анисимов В.Н.**, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-3683-861X**Берштейн Л.М.**, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-5112**Важенин А.В.**, акад. РАН, д.м.н., проф., ЮУГМУ, (Челябинск, Россия), orcid.org/0000-0002-7807-8479**Кайдарова Д.Р.**, акад. НАН РК, д.м.н., проф., КазНИИОиР, (Алматы, Казахстан), orcid.org/0000-0002-0969-5983**Канаев С.В.**, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-1753-7926**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., Центр детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (Ташкент, Республика 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**Порханов В.А.**, академик РАН, д.м.н., проф., НИИ - Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия), orcid.org/0000-0003-0572-1395**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**Урманчеева А.Ф.**, д.м.н., проф., СЗГМУ им. И.И. Мечникова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-2835-2983**Хасанов Р.Ш.**, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., КГМА – филиал РМАНПО, (Казань, Россия), orcid.org/0000-0003-4107-8608**Хусейнов З.Х.**, д.м.н., проф., РОНЦ, (Душанбе, Республика Таджикистан), orcid.org/0000-0001-8956-7895**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ****Ашрафян Л.А.**, акад. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0001-6396-4948**Багненко С.Ф.**, акад. РАН, д.м.н., проф., ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-6380-137X**Балдуева И.А.**, д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-7472-4613**Барчук А.А.**, к.м.н., МАИР, (Лион, Франция), 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**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**Babaev V.A.**, (Statistical Editor), Ph.D., Universität zu Lübeck, (Lübeck, Germany), orcid.org/0009-0000-3040-3888**Bagnenko S.S.**, DSc Med., 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., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-7185-1967**Filatova L.V.** (Editor of Originality & plagiarism), DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-0728-4582**EDITORIAL COUNCIL****Aliiev D.A.**, Acad. of ANAS, DSc Med., Prof., NCO, (Baku, Azerbaijan), orcid.org/0000-0001-9434-0695**Anisimov V.N.**, Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-3683-861X**Berstein L.M.**, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-5112**Vazhenin A.V.**, Acad. of RAS, DSc Med., Prof., SUSMU, (Chelyabinsk, Russia), orcid.org/0000-0002-7807-8479**Kaidarova D.R.**, Acad. of NAS RK, DSc Med., Prof., Kazakh Institute of Oncology and Radiology, (Almaty, Kazakhstan), orcid.org/0000-0002-0969-5983**Kanaev S.V.**, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-1753-7926**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., Center for Pediatric Hematology, Oncology and Clinical Immunology, (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**Porkhanov V.A.**, Acad. of RAS, DSc Med., Prof., Research Institute - Regional Clinical Hospital № 1 named after Professor S.V. Ochapovsky (Krasnodar, Russia), orcid.org/0000-0003-0572-1395**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**Uрманчеева А.Ф.**, DSc Med., Prof., NWSMU, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-2835-2983**Khasanov R.Sh.**, Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., KSMU, (Kazan, Russia), orcid.org/0000-0003-4107-8608**Huseinzoda Z.H.**, DSc Med., NCRC, (Dushanbe, Tajikistan), orcid.org/0000-0001-8956-7895**EDITORIAL BOARD****Ashrafyan L.A.**, Acad. of the RAS, DSc Med., Prof., NMRC OGP named after V.I. Kulakov, (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0001-6396-4948**Bagnenko S.F.**, Acad. of RAS, DSc Med., Prof., Pavlov PSpBSMU, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-6380-137X**Baldueva I.A.**, DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-7472-4613**Barchuk A.A.**, PhD Med., International Agency For Research On Cancer, (Lyon, France), orcid.org/0000-0002-4629-3326**Berlev I.V.**, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0001-6937-2740

- Бусько Е.А.**, д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-0940-6491
- Вальков М.Ю.**, д.м.н., проф., Северный государственный медицинский университет (Архангельск, Россия), orcid.org/0000-0003-3230-9638
- 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
- Горошинская И.А.**, д.б.н., проф., НМИЦ онкологии, (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0001-6265-8500
- Гранов Д.А.**, акад. РАН, д.м.н., проф., РНЦПХТ им. ак. А.М. Гранова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-8746-84-52
- Дженкова Е.А.**, д.б.н., проф., НМИЦ онкологии, (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0002-3561-098X
- Иванов А.М.**, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., Гос. НИИ ОЧБ, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-8899-7524
- Иванов С.А.**, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., МРНЦ имени А.Ф. Цыба – филиал НМИЦ радиологии, (Обнинск, Россия), orcid.org/0000-0001-7689-6032
- Имянитов Е.Н.**, чл.-кор. РАН, проф., д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-4529-7891
- Каприн А.Д.**, акад. РАН, акад. РАО, проф., д.м.н., НМИЦ радиологии, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0001-8784-8415
- Карачун А.М.**, д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-6641-7229
- Кит О.И.**, акад. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии, (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0003-3061-6108
- Комаров Ю.И.**, к.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-3256-0451
- Крживицкий П.И.**, д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-6864-6348
- Криворотко П.В.**, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-4898-9159
- Кулева С.А.**, д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-0390-8498
- Левченко Е.В.**, чл.-кор. РАН, доцент, д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-3837-2515
- Литвяков Н.В.**, д.б.н., проф. РАН, ТНИМЦ, (Томск, Россия), orcid.org/0000-0002-0714-8927
- 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 КНЦСВМП(о) имени Н.П. Напалкова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-9431-5617
- Омельяновский В.В.**, д.м.н., проф., ЦЭКМП, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0003-1581-0703
- Орлова Р.В.**, д.м.н., проф., СПбГУ, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-4447-9458
- Петров С.Б.**, д.м.н., проф., ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-3460-3427
- Полторацкий А.Н.**, к.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-7650-1122
- Прохоров Г.Г.**, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2267-9961
- Раджабова З.А.-Г.**, д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-6895-0497
- Ратников В.А.**, д.м.н., проф., СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-9645-8408
- Решетов И.В.**, акад. РАН, д.м.н. проф., Институт кластерной онкологии им. проф. Л.Л. Левшина, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0002-0909-6278
- Рубцова Н.А.**, д.м.н., МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал НМИЦ радиологии, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0001-8378-4338
- Семиглазов В.В.**, д.м.н. доцент, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-8825-5221
- Солодкий В.А.**, акад. РАН, проф., РНЦРП, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0002-1641-6452
- Стилиди И.С.**, акад. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0002-0493
- Топузов Э.Э.**, д.м.н., проф., ГУЗ ГКОД, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-1700-1128
- Ульрих Е.А.**, д.м.н., проф., НМИЦ им. В.А. Алмазова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2701-8812
- 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
- Шавловский М.М.**, д.м.н., проф., Институт экспериментальной медицины, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2119-476X
- Шихлярова А.И.**, д.б.н., проф., НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0003-2943-7655
- Busko E.A.**, DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-0940-6491
- Valkov M.Yu.**, DSc Med., Prof., Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia), orcid.org/0000-0003-3230-9638
- 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
- Goroshinskaya I.A.**, DSc Bio., Prof., NMRC of Oncology, (Rostov-on-Don, Russia), orcid.org/0000-0001-6265-8500
- Granov D.A.**, Acad. of RAS, DSc Med., Prof., Russian scientific center of radiology and surgical technologies named after A. M. Granov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-8746-84-52
- Dzhenkova E.A.** DSc Bio., Prof., NMRC of Oncology, (Rostov-on-Don, Russia), orcid.org/0000-0002-3561-098X
- Ivanov A.M.** Corr. Member of the RAS, DSc Med., SRI HPB, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-8899-7524
- Ivanov S.A.**, Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., A.Tsyb MRRC, (Obninsk, Russia), orcid.org/0000-0001-7689-6032
- Imyanitov E.N.**, Corr. Member of RAS, DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-4529-7891
- Kaprin A.D.**, Acad. of RAS, Acad. of RAE, DSc Med., Prof., NMRC of Radiology, (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0001-8784-8415
- Karachun A.M.**, DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0001-6641-7229
- Kit O.I.**, Acad. of RAS, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology, (Rostov-on-Don, Russia), orcid.org/0000-0003-3061-6108
- Komarov Yu.I.**, PhD Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-3256-0451
- Krzhivitskiy P.I.**, DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-6864-6348
- Krivorotko P.V.**, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-4898-9159
- Kuleva S.A.**, DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-0390-8498
- Levchenko E.V.**, Corr. Member of RAS, Assoc. Prof., DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-3837-2515
- Litviakov N.V.**, DSc Bio., Prof. of the RAS, TNMRC, (Tomsk, Russia), orcid.org/0000-0002-0714-8927
- Malek A.V.**, DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0001-5334-7292
- Moiseenko V.M.**, Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0001-9431-5617
- Omelyanovskiy V.V.**, DSc Med., Prof., Center for Healthcare Quality Assessment and Control, (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0003-1581-0703
- Orlova R.V.**, DSc Med., Prof., SPBU, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-4447-9458
- Petrov S.B.**, DSc Med., Prof., Pavlov PSPbSMU, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-3460-3427
- Poltoratskiy A.N.** PhD Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-7650-1122
- Prokhorov G.G.**, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-2267-9961
- Radzhabova Z.A.**, DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-6895-0497
- Ratnikov V.A.**, DSc Med., Prof., North-West District Research and Clinical Center named after L.G. Sokolov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-9645-8408
- Reshetov I.V.**, Acad. of RAS, DSc Med., Prof., L.L. Levshin Institute of Cluster Oncology, (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0002-0909-6278
- Rubtsova N.A.**, DSc Med., P.A. Herzen MORC, (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0001-8378-4338
- Semiglazov V.V.**, DSc Med., Assoc. Prof., Pavlov PSPbSMU, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-8825-5221
- Solodkiy V.A.**, Acad. of RAS, Prof., RSCRR, (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0002-1641-6452
- Stilidi I.S.**, Acad. of RAS, DSc Med., Prof., N.N. Blokhin NMRC of Oncology, (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0002-0493
- Topuzov E.E.**, DSc Med., Prof., St. Petersburg City Oncology Hospital, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-1700-1128
- Ulrikh E.A.**, DSc Med., Prof., Almazov NMRC, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-2701-8812
- 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
- Shavlovskiy M.M.**, DSc Med., Prof., Institute of Experimental Medicine, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-2119-476X
- Shikhlyarova A.I.**, DSc Bio., Prof., NMRC of Oncology, (Rostov-on-Don, Russia), orcid.org/0000-0003-2943-7655

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

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) Свидетельство о регистрации СМИ—ПИ № ФС77 47156 от 3 ноября 2011 г.
Журнал выходит 6 раз в год
Рассылается по подписке
Подписной индекс по каталогу агентства «Урал-Пресс Округ» – 70152 (полугодовая подписка для физ. лиц), 70277 (полугодовая подписка для юр. лиц), 47487 (годовая подписка для всех)

Рукописи принимаются на сайте журнала:
<http://voprosyonkologii.ru>
Адрес редакции: 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68
Электронный адрес журнала:
journal@voprosyonkologii.ru
Сайт журнала: <http://voprosyonkologii.ru>

Издатель—АННМО «Вопросы онкологии»
Тел./факс (812) 596-89-47,
e-mail: annmo@rion.spb.ru, www.niioncologii.ru
Адрес издателя: 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68

Секретарь Главного редактора И.М. Быкова
Переводчик А.Ю. Токарева
Корректор А.С. Комарова

Научное издание «Вопросы онкологии» осуществляет рецензирование всех поступающих в редакцию материалов, соответствующих его тематике, с целью их экспертной оценки. К рецензированию принимаются рукописи, оформленные согласно требованиям, опубликованным в журнале и на сайте журнала <https://voprosyonkologii.ru>. Мнение редакционной коллегии журнала может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Все права защищены.
Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.
Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Порядковый номер журнала: 631. Тираж 105 экз.
Подписано в печать: 28.11.2024
Дата выхода в свет: 29.11.2024

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

© АННМО «Вопросы онкологии»

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

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, information technologies and mass communications
The Certificate of registration № ФС77 47156 of November 3, 2011
The magazine is published six times a year
Distribution by subscription
The Catalog Agency «Ural-Press Okrug»'s index is 70152 (semiannual subscription for physical persons), 70277 (semiannual subscription for juridical persons) and 47487 (annual subscription for all)

Manuscripts are accepted at official website
<http://voprosyonkologii.ru>
Editorial office address: 197758, Russia, St.Petersburg, Pesochny village, 68 Leningradskaya street
E-mail: journal@voprosyonkologii.ru
Website: <http://voprosyonkologii.ru>

Publisher — «Questions of Oncology»
Tel./Fax (812) 596-89-47,
e-mail: annmo@rion.spb.ru www.niioncologii.ru
Publisher office address: 197758, Russia, St.Petersburg, Pesochny village, 68 Leningradskaya street

Executive Secretary to the Chief Editor I.M. Bykova
Translator A.Yu. Tokareva
Proofreader A.S. Komarova

The scientific journal "Voprosy Onkologii" peer-reviews all materials submitted to the editorial office that correspond to its subject matter for the purpose of expert evaluation. Manuscripts prepared in accordance with the requirements published in the journal and on the journal's website <https://voprosyonkologii.ru/> are accepted for review. The views expressed by the authors in published articles do not necessarily reflect the views of the editorial board. All rights reserved.
Total or partial reproduction of the materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher.
Advertisers are responsible for the content of their advertisements.

Serial number: 631. The circulation is 105 copies
Signed to print: 28.11.2024
Published by: 29.11.2024

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

© ANSMO «Questions of Oncology»



ВЫПУСК ПОСВЯЩЕН ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМ НОВООБРАЗОВАНИЯМ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И БОРЬБЕ С НИМИ



Научно-практический журнал «Вопросы онкологии», основанный в 1928 г., — старейший онкологический журнал нашей страны. Журнал посвящен изучению злокачественных новообразований различных локализаций и борьбе с ними.

В редакционный совет с 1928 г. входили выдающиеся ученые П.А. Герцен и Н.Н. Петров, а также А.И. Абрикосов, А.А. Кронтовский, М.И. Лифшиц, А.В. Репрев. Периодический научный журнал «Вопросы онкологии» выходил в течение 10 лет (1928–1938) еще до Великой Отечественной войны, а после был заменен на сборники под тем же названием. В журнале 1936 г. были опубликованы труды первого Всесоюзного онкологического съезда. «Вопросы онкологии» как журнал Министерства здравоохранения СССР начал издаваться с 1955 г. по инициативе и под руководством Н.Н. Петрова. В редакции первого номера журнала 1955 г. была представлена плеяда великих ученых: главный редактор Н.Н. Петров и члены редколлегии: Н.Н. Блохин, М.Ф. Глазунов, Л.А. Зильбер, Р.Е. Кавецкий, А.И. Раков, А.И. Савицкий, А.И. Серебров, А.Д. Тимофеевский, А.В. Чаплин, Л.М. Шабад и др. Выдающиеся и известные специалисты на протяжении всего периода существования журнала работали и продолжают успешно трудиться в редакционной коллегии.

12 ноября 2024 г. мы отмечаем 100 лет со дня рождения члена редакционной коллегии журнала «Вопросы онкологии» в период с 1971 по 1993 гг., выдающегося онколога, хирурга, крупного организатора науки и талантливого экспериментатора, ученика Н.Н. Петрова — Рюрика Александровича Мельникова, доктора медицинских наук, профессора, Заслуженного деятеля науки РСФСР, председателя проблемной комиссии по диагностике злокачественных новообразований при Президиуме РАМН. Широко известный в России и за рубежом, Р.А. Мельников являлся экспертом ВОЗ на протяжении многих лет, курировал состояние онкологической помощи в странах Европы. В течение 30 лет Рюрик Александрович возглавлял отделение опухолей желудочно-кишечного тракта НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Работы Р.А. Мельникова внес-

ли большой вклад в решение проблемы диагностики и лечения больных раком прямой кишки и позволили во многом изменить подходы к лечению этой категории больных. Проф. Р.А. Мельников одним из первых в нашей стране начал разработку комбинированных и комплексных (сочетание операции с пред- и послеоперационной лучевой и химиотерапией) методов лечения больных раком прямой кишки, материалы исследования легли в основу монографии 1983 г. на тему «Комбинированное лечение рака желудочно-кишечного тракта». Двухбригадный синхронный метод оперирования, разработанный в клинике, позволил существенно снизить частоту осложнений и уменьшить послеоперационную летальность. Р.А. Мельниковым было сформулировано понятие раннего колоректального рака и обоснована онкологическая адекватность экономных операций у данной категории больных. Р.А. Мельников уделял большое внимание просветительской деятельности и проблеме реабилитации онкологических больных. Рюрик Александрович создал научную школу, под его руководством было защищено 17 докторских и 39 кандидатских диссертаций. В 2024 г. решением Ученого совета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России учреждена Памятная медаль «К 100-летию со дня рождения Рюрика Александровича Мельникова», которой награждаются специалисты и коллективы, внесшие вклад в развитие отечественного противоопухолевого хирургического лечения.

В память о выдающемся ученом и хирурге, редакционной коллегией было принято решение пятый номер журнала «Вопросы онкологии» сделать тематическим, приурочив его к 100-летию со дня рождения Рюрика Александровича Мельникова. Целью данного выпуска является привлечение внимания читателей, широкого круга врачей и научных работников к наиболее актуальным и перспективным направлениям экспериментальных, клинических и фундаментальных исследований, посвященных изучению механизмов канцерогенеза, профилактики, скрининга, диагностики и лечения (хирургическому, лучевому, лекарственному) злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта.

С момента основания журнала «Вопросы онкологии», в фундамент которого были заложены классические традиции медицины и образования, он заслуженно пользуется авторитетом у онкологов и врачей смежных специальностей. Сегодня высокий рейтинг издания обеспечивается строгим отбором публикуемых статей, которые рецензируют и редактируют лучшие специалисты в этой области. В состав редколлегии и редсовета входят известные эксперты, в их числе 12 академиков Российской академии наук. Активное

сотрудничество журнала с видными учеными России, ближнего и дальнего зарубежья сформировало научно-практический и академический фундамент журнала. Неоценимую помощь в этой работе оказывали и продолжают оказывать члены редсовета и редколлегии, внешние эксперты, которые, являясь высококвалифицированными специалистами в своей области, не только обстоятельно подходят к рецензированию статей, но и дают авторам конкретные рекомендации и советы по улучшению качества публикаций.

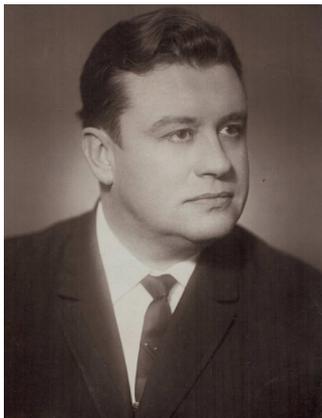
Редакция искренне благодарит за совместные усилия и энтузиазм редакционный коллектив, всех авторов и рецензентов журнала «Вопросы онкологии», способствующих дальнейшему притоку интересных статей, повышению знаний в области фундаментальной и практической онкологии, и, главное, созданию благоприятного информационного пространства среди врачей и ученых.

**ВЫПУСК ПОСВЯЩЕН НОВООБРАЗОВАНИЯМ ОРГАНОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА
И БОРЬБЕ С НИМИ**

От редакции	809	From edition
ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ		EDITORIAL
<i>Гуляев А.В., Панайотти Л.Л., Карачун А.М.</i> Развитие абдоминальной онкологии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Посвящается Р.А. Мельникову	814	<i>Gulyaev AV, Panaiotti LL, Karachun AM</i> Development of Abdominal Oncology at the N.N. Petrov NMRC of Oncology. Dedicated to R.A. Melnikov
ОБЗОРЫ		REVIEWS
<i>Захаренко А.А., Вовин К.Н., Золотухина А.Е., Беляев М.А., Хамид А.Х., Свечкова А.А.</i> Возможности хирургических методов лечения диссеминированного рака желудка. Обзор литературы	826	<i>Zakharenko AA, Vovin KN, Zolotukhina AE, Belyaev MA, Khamid AKh, Svechkova AA</i> Surgical Methods in Treatment of Metastatic Gastric Cancer. Literature Review
<i>Егоров В.И., Ахметзянов Ф.Ш.</i> Возможности прогнозирования, профилактики и лечения панкреатического свища после панкреатоодуodenальных резекций	835	<i>Egorov VI, Akhmetzyanov FSh</i> Prediction, Prevention and Treatment of Pancreatic Fistula after Pancreatoduodenectomy
<i>Филоненко Д.А., Жукова Л.Г.</i> Новые препараты и подходы к лечению пациентов с метастатическими желудочно-кишечными стромальными опухолями	843	<i>Filonenko DA, Zhukova LG</i> New Agents and Approaches for the Treatment of Patients with Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors
<i>Телетаева Г.М., Дегтярёва Е.А., Семенова А.И., Семглазова Т.Ю., Малыгин А.Ю., Иевлева А.Г., Имянитов Е.Н.</i> Молекулярно-генетический профиль колоректального рака: прогностическое значение типичных и атипичных мутаций	854	<i>Teletaeva GM, Degtiareva EA, Semenova AI, Semiglazova TYu, Malygin AYu, Iyevleva AG, Imyanitov EN</i> Molecular Landscape of Colorectal Cancer: Clinical Significance of Typical and Atypical Mutations
<i>Мнихович М.В., Ерофеева Л.М., Борисов Д.А., Тимофеев Р.Г., Агафонова Ю.С., Безуглова Т.В., Снегур С.В., Павлова Ю.Г., Ширипенко И.А., Сарычева А.С.</i> Возможности использования различных параметров опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов в клинической практике при колоректальном раке	864	<i>Mnikhovich MV, Erofeeva LM, Borisov DA, Timofeev RG, Agafonova YuS, Bezuglova TV, Snegur SV, Pavlova YuG, Shiripenko IA, Sarycheva AS</i> Using Various Parameters of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Clinical Practice for Colorectal Cancer
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ		ORIGINAL ARTICLES
Протоколы клинических исследований		Protocols of clinical studies
<i>Бабошкина Л.С., Проценко С.А., Новик А.В., Латипова Д.Х., Капуста К.Ю., Стрекалов Д.Л., Семенова А.И., Телетаева Г.М., Семглазова Т.Ю., Имянитов Е.Н.</i> Новые терапевтические подходы для опухолей с мутациями генов семейства RAS (клиническое исследование NTO-RAS)	872	<i>Baboshkina LS, Protsenko SA, Novik AV, Latipova DKh, Kapusta KYu, Strekalov DL, Semenova AI, Teletaeva GM, Semiglazova TYu, Imyanitov EN</i> New Therapeutic Approaches for Tumors with RAS Gene Mutations (Clinical Trial NTO-RAS)
<i>Курсенко Р.В., Трушин А.А., Вerveкин И.В., Удоратин О.А., Зайцев Д.А., Купенская Т.В., Тен О.А., Захаренко А.А.</i> Персонализированная профилактика инфекции области хирургического вмешательства на основе микробиома желчи при панкреатоодуodenальной резекции: протокол исследования	878	<i>Kursenko RV, Trushin AA, Vervekin IV, Udoratin OA, Zaitsev DA, Kupenskaya TV, Ten OA, Zaharenko AA</i> Personalised Surgical Site Infection Prophylaxis Based on Bile Cultures in Patients Undergoing Pancreatoduodenectomy: A Clinical Trial Protocol

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Экспериментальные исследования	ORIGINAL ARTICLES Experimental research
<i>Августинович А.В., Афанасьев С.Г., Спирина Л.В., Ключина Т.С., Скворцова Д.А.</i> Содержание белков, ассоциированных с аутофагией в ткани опухоли желудка, их связь с клинико-морфологическими особенностями злокачественного процесса и эффективностью проводимого комбинированного лечения	887 <i>Augustinovich AV, Afanas'ev SG, Spirina LV, Klyushina TS, Skvortsova DA</i> The Content of Proteins Associated with Autophagy in the Gastric Tumor Tissue, Their Relationship with the Clinical and Morphological Features of the Malignant Process and the Efficacy of the Combined Treatment
<i>Спирина Л.В., Августинович А.В., Баркышева А.А., Богданова В.А., Афанасьев С.Г., Сваровский Д.А., Юнусова Н.В.</i> Содержание белков 20S протеасом, Hsp27 и LC3B в экзосомах плазмы крови больных раком желудка, связь с метаболическими нарушениями	894 <i>Spirina LV, Augustinovich AV, Barkysheva AA, Bogdanova VA, Afanasyev SG, Swarovsky DA, Yunusova NV</i> 20S Proteasomes, Hsp27 and LC3B Content in Plasma Exosomes of Gastric Cancer Patients, Association with Metabolic Disorders
<i>Беляк Н.П., Орлова Р.В., Раскин Г.А., Кутукова С.И., Андросова А.В., Каледина Е.А., Пелипась Ю.В.</i> Внутриопухолевая гетерогенность рака желудка	903 <i>Beliak NP, Orlova RV, Raskin GA, Kutukova SI, Androsova AV, Kaledina EA, Pelipas YV</i> Intratumor Heterogeneity of Gastric Cancer
<i>Пономарева А.А., Добродеев А.Ю., Тарасова А.С., Афанасьев С.Г., Костромицкий Д.Н., Паталяк С.В., Рыкова Е.Ю., Чердынцева Н.В.</i> Циркулирующие ДНК-маркеры у больных раком прямой кишки на этапах комбинированного лечения и динамического наблюдения	910 <i>Ponomaryova AA, Dobrodeev AYU, Tarasova AS, Afanasiev SG, Kostromitsky DN, Patalyak SV, Rykova EYu, Cherdyntseva NV</i> Circulating DNA-Markers in Rectal Cancer Patients at the Stages of Combined Treatment and Dynamic Follow-up
<i>Кит О.И., Дженкова Е.А., Мирзоян Э.А., Новикова И.А., Сагакянц А.Б., Златник Е.Ю., Бондаренко Е.С., Каминский Г.В., Малинин С.А., Чалхакян Л.Х., Алексеев Э.К., Антонян А.А., Димитриади С.Н.</i> Прогностические иммунологические факторы лимфогенного метастазирования при раке ободочной кишки	920 <i>Kit OI, Djenkova EA, Mirzoyan EA, Novikova IA, Sagakyants AB, Zlatnik EYu, Bondarenko ES, Kaminsky GV, Malinin SA, Chalkhakhyan LKh, Alekseev EK, Antonyan AA, Dimitriadi SN</i> Prognostic Immunological Factors of Lymphogenic Metastasis in Colon Cancer
<i>Орлова Р.В., Иванова А.К., Кутукова С.И., Раскин Г.А.</i> Новые прогностические факторы при колоректальном раке	928 <i>Orlova RV, Ivanova AK, Kutukova SI, Raskin GA</i> New Prognostic Factors in Colorectal Cancer
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Клинические исследования	ORIGINAL ARTICLES Clinical research
<i>Захаренко А.А., Беляев М.А., Свечкова А.А., Вerveкин И.В., Хамид А.Х., Купенская Т.В., Палтышев И.А., Вовин К.Н., Багненко С.Ф.</i> Гастрэктомия D2 в сочетании с симультанной аэрозольной внутрибрюшинной химиотерапией под давлением (PIPAC) при раке желудка: непосредственные результаты протокола GASPACCO. Анализ безопасности	936 <i>Zakharenko AA, Belyaev MA, Svechkova AA, Vervekin IV, Hamid AKh, Kupenskaya TV, Paltyshev IA, Vovin KN, Bagnenko SF</i> D2 Gastrectomy in Combination with Simultaneous Pressurized Intraperitoneal Chemotherapy (PIPAC) for Gastric Cancer: Immediate Results of the GASPACCO Clinical Trial Protocol. Safety Analysis
<i>Васин А.Б., Омельченко Д.В.</i> Ретроспективный клинический анализ результатов хирургического лечения больных раком головки поджелудочной железы, перенесших гастропанкреатодуоденальную резекцию	943 <i>Vasin AB, Omelchenko DV</i> Retrospective Clinical Analysis of Surgical Outcomes in Patients with Pancreatic Head Cancer who Underwent Gastropancreatoduodenal Resection

<p><i>Скоропад В.Ю., Миронова Д.Ю., Кудрявцев Д.Д., Иванов С.А., Каприн А.Д.</i></p>	948	<p><i>Skoropad VYu, Mironova DYu, Kudryavtsev DD, Ivanov SA, Kaprin AD</i></p>	
<p>Закономерности развития патоморфологического регресса опухоли после проведения неoadъювантной химиотерапии и последующей химиолучевой терапии у пациентов местнораспространенным раком желудка</p>		<p>Patterns of the Development of Pathological Tumor Response after Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Chemoradiotherapy in Patients with Locally Advanced Gastric Cancer</p>	
<p><i>Бриш Н.А., Семглазова Т.Ю., Карачун А.М., Ткаченко Е.В., Телетаева Г.М., Страх Л.В., Служев М.И., Алексеева Ю.В., Кондратьев С.В., Лебедев К.К., Понасенко О.И., Филатова Л.В., Каспаров Б.С., Семглазов В.В., Беляев А.М.</i></p>	957	<p><i>Brish NA, Semiglazova TYu, Karachun AM, Tkachenko EV, Teletaeva GM, Strakh LV, Sluzhev MI, Alekseeva YuV, Kondratyev SV, Lebedev KK, Ponasenko OI, Filatova LV, Kasparov BS, Semiglazov VV, Belyaev AM</i></p>	
<p>Роль коррекции нутритивной недостаточности в повышении эффективности лечения пациентов с местнораспространенным раком желудка</p>		<p>The Role of Correcting Nutritional Deficiencies in Increasing the Effectiveness of Treatment in Patients with Locally Advanced Gastric Cancer</p>	
<p><i>Козлов А.В., Таразов П.Г., Корытова Л.И., Скляр Д.А., Попов С.А., Павловский А.В., Мешечкин А.В., Гранов Д.А.</i></p>	964	<p><i>Kozlov AV, Tarazov PG, Korytova LI, Skljar DA, Popov SA, Pavlovskij AV, Meshechkin AV, Granov DA</i></p>	
<p>Регионарная химиотерапия в сочетании с лучевой терапией в качестве неoadъювантного этапа лечения больных раком головки поджелудочной железы</p>		<p>Regional Chemotherapy in Combination with Radiotherapy as Adjuvant Treatment of Patients with Pancreatic Head Cancer</p>	
<p><i>Жуйков В.Н., Гранов Д.А., Поликарпов А.А., Тилеубергенов И.И., Руткин И.О., Шералиев А.Р.</i></p>	974	<p><i>Zhuikov VN, Granov DA, Polikarpov AA, Tileubergenov II, Rutkin IO, Sheraliev AR</i></p>	
<p>Влияние предоперационной химиоэмболизации печеночной артерии на отдаленные онкологические результаты после резекции печени при гепатоцеллюлярной карциноме и оценка предикторов развития рецидива</p>		<p>Influence of Preoperative Hepatic Artery Chemoembolization on Long-Term Oncological Outcomes after Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma and Assessment of Predictors of Recurrence</p>	
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		CLINICAL CASE	
<p><i>Владимирова Л.Ю., Льянова А.А., Попова И.Л.</i></p>	982	<p><i>Vladimirova LYu, Lyanova AA, Popova IL</i></p>	
<p>Клинический случай успешного лечения рамуцирумабом в комбинации с химиотерапией у коморбидного пожилого больного диссеминированным метастатическим раком желудка</p>		<p>A Clinical Case of Successful Treatment with Ramucirumab in Combination with Chemotherapy in a Comorbid Elderly Patient with Disseminated Metastatic Gastric Cancer</p>	
ИСТОРИЯ ОНКОЛОГИИ		HISTORY OF ONCOLOGY	
<p><i>Правосудов И.В.</i></p>	988	<p><i>Pravosudov IV</i></p>	
<p>Профессор Р.А. Мельников — путь врача и ученого (к 100-летию со дня рождения)</p>		<p>Professor R.A. Melnikov — the path of a doctor and a scientist (on the 100th anniversary of his birth)</p>	
ЮБИЛЕИ		ANNIVERSARIES	
<p>Академик РАН Юрий Сергеевич Сидоренко (к 85-летию со дня рождения)</p>	993	<p>Academician of the RAS Yuri Sergeevich Sidorenko (on the 85th anniversary of his birth)</p>	



© А.В. Гуляев^{1,2}, Л.Л. Панайотти¹, А.М. Карачун^{1,2}

Развитие абдоминальной онкологии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Посвящается Р.А. Мельникову

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

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

© Aleksei V. Gulyaev^{1,2}, Lidia L. Panaiotti¹, Aleksei M. Karachun^{1,2}

Development of Abdominal Oncology at the N.N. Petrov NMRC of Oncology. Dedicated to R.A. Melnikov

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

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

В статье описаны основные исторические этапы развития хирургического лечения опухолей желудочно-кишечного тракта в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России на базе отделения абдоминальной онкологии. Также приводится информация об основных научных исследованиях и практических нововведениях отделения и его сотрудников с момента основания и до нынешнего времени. Кроме того, отмечен вклад работников подразделения в решение основных проблем хирургического лечения опухолей желудочно-кишечного тракта. И наконец, сделан акцент на ключевые достижения наиболее выдающихся сотрудников отделения абдоминальной онкологии за всю историю его существования.

Ключевые слова: абдоминальная онкология; опухоли желудочно-кишечного тракта; отделение абдоминальной онкологии

Для цитирования: Гуляев А.В., Панайотти Л.Л., Карачун А.М. Развитие абдоминальной онкологии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Посвящается Р.А. Мельникову. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(5): 814-825.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-814-825

✉ Контакты: Гуляев Алексей Викторович, ziama-goulia@mail.ru

The article describes the main historical stages in the development of surgical treatment of gastrointestinal malignancies in the Department of Abdominal Oncology at the N.N. Petrov NMRC of Oncology. It also provides information on the most important innovations in research and practice carried out by the Department and its staff from its foundation to the present day. In addition, the article outlines contribution of the staff of the unit to the resolution of major problems in the surgical treatment of gastrointestinal tumors. Finally, it highlights the key achievements of the most outstanding members of the Department of Abdominal Oncology throughout its history.

Keywords: abdominal oncology; gastrointestinal tumors; Department of Abdominal Oncology

For Citation: Aleksei V. Gulyaev, Lidia L. Panaiotti, Aleksei M. Karachun. Development of abdominal oncology at the N.N. Petrov NMRC of Oncology. Dedicated to R.A. Melnikov. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(5): 814-825. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-814-825

Лечение больных опухолями желудочно-кишечного тракта являлось одним из ключевых направлений работы Института онкологии с момента его основания. За практически столетнюю историю лечебного заведения в его стенах было сделано множество открытий и сформулирован ряд принципов лечения опухолей желудочно-кишечного тракта, не потерявших своей актуальности и по сей день.

Среди основоположников хирургического лечения опухолей желудочно-кишечного тракта в институте и в стране следует выделить Алек-

сандра Оскаровича Верещинского. В период с 1926 по 1934 г. он работал в качестве приват-доцента в клинике профессора Н.Н. Петрова, занимая должность заместителя директора Института онкологии и заведующего клиническим отделом. Современникам он запомнился как талантливый организатор и блестящий хирург, опубликовавший серию новаторских исследований по различным разделам онкологии. Деятельность А.О. Верещинского была сосредоточена на совершенствовании методов хирургического лечения рака желудочно-кишечного тракта

различных локализаций, но наиболее значимые работы посвящены хирургическому лечению рака прямой кишки [1, 2].

В своей монографии, посвященной лечению рака прямой кишки [3], А.О. Верещинский рассматривает подход к решению проблем лечения рака прямой кишки, учитывая историю развития хирургии в целом. Эта монография представляет собой блестящий аналитический и исторический обзор литературы по хирургическому лечению рака прямой кишки, включающий работы от середины девятнадцатого века до 1935 г. Собственный материал автора содержит подробнейшие рекомендации по особенностям подготовки к операции различных категорий больных, технике выполнения хирургического вмешательства, варианты ведения больных в послеоперационном периоде. Издание дополнено собственными авторскими иллюстрациями. Намного опередив свое время, А.О. Верещинский предсказывает современный взгляд на принципы хирургического лечения рака прямой кишки, а именно необходимость выполнения как теперь это принято обозначать тотальной мезоректумэктомии. В своей монографии автор неоднократно подчеркивает: «весь препарат помещается внутри висцерального листка тазовой фасции». Кроме того, рекомендовано: «...работать сверху вниз», т. е. с предварительным пересечением приводящих и отводящих сосудистых путей пораженного отдела прямой кишки. «Выделение препарата осуществляется крайне осторожно. Ощупывание самой опухоли, определение ее верхней границы, степени подвижности, консистенции, должно производиться без разминания обследуемых тканей» Эти рекомендации во многом соответствуют современному принципу *do not touch isolation*.

Чтобы понять роль трудов А.О. Верещинского необходимо учитывать исторический контекст. На то время ранняя диагностика рака отсутствовала как таковая. Статистика демонстрировала крайне высокую долю местно распространенных опухолей, низкую резектабельность на момент обращения и высокую послеоперационную летальность. В то время преимущественно выполнялись промежностные и сакральные экстирпации прямой кишки. В первую очередь это было связано с тем, что брюшно-промежностный доступ не был еще обеспечен ни эффективными методами обезболивания, ни должным знанием физиологии брюшины и особенностей кровоснабжения прямой кишки, ни знанием строения лимфатического аппарата прямой кишки; кроме того, отсутствовали эффективные методы борьбы с послеоперационными инфекционными осложнениями. Таким образом, вопросы, рассмотренные А.О. Верещинским в его монографии,

были важным шагом к изменению взглядов на хирургию рака прямой кишки в целом.

Проблеме лечения рака желудка А.О. Верещинский также посвятил серию публикаций [4, 5]. В своей монографии, посвященной данному вопросу [6], он с мельчайшими подробностями представил технику, практикуемых в тот исторический период резекций половины и двух третей желудка.

В последующем большой вклад в развитие хирургии опухолей желудочно-кишечного тракта внесли чл.-корр. АМН СССР А.И. Раков и чл.-корр. АМН СССР С.А. Холдин, которые стали ключевыми фигурами в научной и практической деятельности хирургических отделов института и работали под непосредственным руководством основоположника отечественной онкологии Н.Н. Петрова.

Основоположник Ленинградской школы онкоколопроктологии чл.-корр. АМН СССР проф. Семен Абрамович Холдин, изучив анатомию, физиологию, иннервацию прямой кишки, особенности лимфооттока при расположении опухоли в различных отделах прямой кишки, впервые в нашей стране разработал принципы зональности и футлярности при операциях по поводу рака прямой кишки. Его монография «Злокачественные новообразования прямой кишки», написанная в 1955 г., актуальна и в наши дни. Следует также отметить существенный вклад С.А. Холдина в развитие желудочной хирургии: он разработал технику электрохирургических операций [12, 13]. Эта методология нашла применение как в желудочной, так и кишечной хирургии и была представлена в качестве докторской диссертации [14].

Александр Иванович Раков с 1947 г. разрабатывал методику субтотальной резекции желудка на основании классических работ К.П. Сапожкова о связочном аппарате желудка и в результате стандартный объем вмешательств при раке желудка был значительно расширен [9, 10, 11].

В результате достижений С.А. Холдина и А.Т. Ракова за период с 1926 по 1955 гг. постепенно стали улучшаться непосредственные результаты хирургических операций при лечении рака желудка. Смертность после гастрэктомии снизилась со 100,0 % до 28,3 %, а после субтотальных резекций желудка с 50,1 % до 4,9 %. И, что не менее важно, улучшились отдаленные результаты лечения: пятилетняя выживаемость радикально оперированных больных к середине пятидесятих годов повысилась с 29,6 % до 37,4 %. Таким образом, утвердились основы современного хирургического подхода к лечению рака желудка. Операции стали выполняться в соответствии положению, что радикальность хирургического вмешательства в онкологии

обеспечивается удалением единым блоком первичного опухолевого очага с регионарными ЛУ.

Оценивая результаты лечения рака желудка за первые тридцать лет с момента основания института, А.И. Раков и Е.А. Чехарин [7] отмечают медленный, но неуклонный рост возможностей радикального хирургического лечения рака желудка. На первых этапах деятельности отмечалась высокая доля нерезектабельности на момент обращения. Если в первые пять лет работы Института до 60 % больных, обратившихся в клинику по поводу рака желудка, при осмотре признавались хирургически неизлечимыми, а число резекций по отношению к числу стационарных больных составляло всего 24 %, то в последующем резектабельность возросла до 48,2 %. Широкая противораковая просветительская работа среди населения и врачей заметно повлияли на сроки обращения больных за специализированной помощью и уровень резектабельности на момент обращения (из числа госпитализированных больных): к 1955 г. этот показатель возрос до 48,2 %. Повысилась и радикальность проводимых операций. Стали выполняться комбинированные экстирпации желудка с резекцией пищевода. Кроме того, осуществлен постепенный переход от местной анестезии к эфирному, а затем и к эндотрахеальному наркозу эфиром с применением курареподобных препаратов.

В первые два десятилетия работы института больные опухолями проксимального отдела желудка, как правило, вообще не подвергались оперативному лечению из-за неудовлетворительной статистики результатов лечения. Редкие случаи удачных гастрэктомий удаивались отдельных публикаций — Н.Н. Петров [8]. По данным до 1941 г., послеоперационная летальность после гастрэктомий составляла около 100 %, что наглядно объясняет причину, по которой фактически не применялись попытки хирургического лечения больных раком проксимального отдела желудка. Основной причиной смерти после операций на желудке был перитонит, который в сочетании с пневмонией являлся причиной смерти у 68,4 % оперированных больных. Если в течение первых двадцати лет относительная частота выполнения гастрэктомий была всего 1 %, то к середине пятидесятых годов этот показатель увеличился до 21 %. В результате изменения подходов и технических приемов резектабельность при раке желудка достигла 50 %, а послеоперационная летальность при всех видах операций снизилась до 10,2 % (снижение смертности после субтотальных резекций до 4,9 %, а после гастрэктомий — до 28,3 %).

Итак, за первые тридцать лет работы института онкологии в хирургии желудка отошли от парциальных резекций, а в рутинную практику

была внедрена субтотальная резекция желудка и гастрэктомия с перевязкой левой желудочной артерии в месте отхождения ее от чревного ствола и удалением регионарного лимфатического аппарата желудка единым блоком. Общая летальность заметно снизилась, что связано с улучшением техники и более рациональным выбором вмешательства, а также внедрением в повседневную деятельность клиники антибиотиков и значительным улучшением анестезиологического пособия.

Хирургическое лечение рака прямой кишки также существенно изменилось. Обобщая опыт лечения больных раком толстой и прямой кишки, С.А. Холдин [20] фиксирует значительные изменения в методах хирургического лечения этой сложной категории больных. В первую очередь отмечен переход к одномоментным операциям и физиологически более выгодным для пациентов сфинктеросохраняющим вмешательствам. Прогрессу результатов способствовало применение электрохирургической методики оперирования с применением гофрирующих клемм, что позволило существенно повысить асептичность операции. Результаты изучения условий кровоснабжения различных отделов толстой кишки Е.В. Литвинова [21, 22] позволили уточнить методику «высокой» перевязки прямокишечной и сигмовидных артерий, обеспечивая полноценное кровоснабжение низводимой кишки при выполнении сфинктеросохраняющих вмешательств. Разработана система подготовки больных к операции путем тщательного очищения кишечника и коррекции анемии, при необходимости применяя гемотранфузии. Возросла операбельность среди госпитализированных пациентов, заметно повысилось качество рентгенологической диагностики рака толстой кишки — М.Ц. Толчинский [23]. Пятилетняя выживаемость возросла с 32,0 % до 55,7 %. Доля случаев, признаваемых резектабельными, возросла более чем в два раза, достигнув 68,6 % к числу госпитализированных больных. Вполне наглядны и непосредственные результаты как при выполнении внутрибрюшных резекций и экстирпаций прямой кишки, так и одномоментных брюшно-анальных резекциях: летальность 8,3 % и 6,3 % соответственно.

Благодаря достижениям С.А. Холдина вопросы операционного доступа к прямой кишке начали решаться исходя из онкологического обоснования радикализма и с целью обеспечения безупречного кровоснабжения сшиваемых, или «выводимых» и «низводимых» участков мобилизованной кишки. Стремление, с одной стороны, к максимальному радикализму, надёжному гемостазу и полноценному кровоснабжению оставляемых отделов кишечника, а с другой, осознанная потребность в возможно более

скором удалении опухоли и желание избавить больного от многоэтапных операций заставили ещё в довоенное время разработать варианты одномоментных комбинированных брюшно-промежностных и брюшно-крестцовых операций [15]. Уже в конце Великой Отечественной войны началась разработка метода брюшно-анальной резекции прямой кишки с низведением мобилизованной сигмовидной кишки через растянутый анальный канал [16]. Одновременно с этим изучались приемы, обеспечивающие удовлетворительные отдаленные результаты хирургических вмешательств, и показания к их применению.

Также в период работы С.А. Холдина и А.Т. Ракова велась разработка внутрибрюшных или так называемых «передних» резекций. При выполнении этого варианта операции прямокишечную и сигмовидные артерии пересекают у места отхождения от нижней брыжеечной, благодаря чему сосуды и клетчатка с ЛУ удаляются единым препаратом вместе с резецируемой кишкой. Этот исторический этап характеризовался, с одной стороны, поисками наиболее рациональных вариантов максимально радикальных операций, выполняемых по возможности одномоментно, и с другой стороны, стремлением к сохранению и восстановлению нормальной функции кишечника с возможным избеганием формирования постоянной колостомы. Концентрация усилий в деле развития отечественной онкоколопроктологии уже в первые годы обеспечила привлечение большого количества больных в клинику Института, а успехи, достигнутые на этом этапе, позволили ей стать центром отечественной онкоколопроктологии. С годами увеличивался поток больных. Резектабельность на момент госпитализации повышалась — динамика показывает ее неизменный рост из пятилетия в пятилетие — до 70,0 %. Однако по отношению ко всем обратившимся за помощью пациентам этот показатель оставался значительно ниже, что свидетельствовало о недостаточном качестве диагностики и амбулаторного обследования. Поэтому вопросы хирургического лечения разрабатывались параллельно с вопросами ранней диагностики рака прямой кишки. Установлена роль пальцевого исследования прямой кишки, расширены показания к применению этой процедуры при амбулаторных осмотрах в диагностике злокачественных опухолей этой локализации.

Таким образом, к середине шестидесятих годов хирургия рака прямой кишки эволюционировала от промежностных и крестцово-промежностных ампутаций прямой кишки до комбинированных брюшно-промежностных и брюшно-анальных резекций. Произошел постепенный отказ от двухмоментных вмешательств. Несмотря на расширяющийся объем хирургиче-

ского лечения, наблюдалось снижение послеоперационной летальности в результате параллельного улучшения техники и более рационального выбора вида операции. Кроме того, на прогресс хирургического лечения рака прямой кишки повлияло внедрение антибиотиков, сульфаниламидных препаратов, антибиотиков, и значительное улучшение качества анестезии [17].

История отделения абдоминальной онкологии началась в 1965 г., когда клиники и лаборатории Научно-исследовательского Института онкологии переместились в новые корпуса на территории пос. Песочный. Появились условия для формирования специализированных отделений, разрабатывающих новые лечебные методики при наиболее распространенных локализациях злокачественных опухолей. Так, при активном участии чл.-корр. РАМН, проф. С.А. Холдина было создано отделение опухолей желудочно-кишечного тракта под руководством известного хирурга-колопроктолога проф. Андрея Михайловича Ганичкина, одновременно являвшегося в то время директором института.

С 1965 г. руководителем отделения стал ученик С.А. Холдина талантливый хирург-онколог, известный ученый, педагог и организатор здравоохранения, заслуженный деятель науки РСФСР, проф. Рюрик Александрович Мельников. Он внес огромный вклад не только в деятельность отделения, но и в развитие клинической онкологии в целом. Научная деятельность Р.А. Мельникова характеризовалась многогранностью и широтой исследований. Являясь одним из учеников Н.Н. Петрова, он многие годы работал совместно с ним. Ряд своих исследований Р.А. Мельников посвятил теоретическим вопросам современной онкологии. С другой стороны, проработав много лет в различных хирургических клиниках Института в первые годы под руководством чл.-корр. РАМН СССР проф. С.А. Холдина, Рюрик Александрович предложил ряд новых методов диагностики и терапии различных форм злокачественных опухолей, внося существенный вклад в практику отечественного здравоохранения. Изучая вопросы комплексной диагностики и методов лечения опухолей периферических нервов в кандидатской диссертации «Нейриномы периферических спинномозговых нервов (гистология, гистогенез, клиника)» он доказал нейроэктодермальное происхождение нейрином с помощью метода культуры тканей; им была прослежена динамика опухолевого роста у экспериментальных животных.

Работая над докторской диссертацией «Злокачественные новообразования верхней челюсти (экспериментальное и клиническое исследования)», Р.А. Мельников успешно провел эксперименты по индукции злокачественных опухолей

языка, гайморовой пазухи и верхней челюсти у приматов. Эта работа является вторым в мире исследованием, в котором удалось индуцировать злокачественные опухоли у обезьян. Результаты ее были доложены на Международных противораковых конгрессах в Лондоне, Москве и Токио, а также обобщены в монографии «Злокачественные опухоли у обезьян» (совместно с Е.М. Барабадзе) [24].

Научные труды Р.А. Мельникова широко известны не только в России, но и за рубежом. Они были представлены на ряде зарубежных противораковых конгрессов: VII (Лондон), VIII (Москва), IX (Токио), X (Хьюстон, США). Он выступал с многочисленными лекциями и докладами при посещении различных зарубежных медицинских учреждений. Был назначен ответственным от нашей страны за проведение советско-американской программы по реабилитации онкологических больных, являлся экспертом ВОЗ, курировал состояние онкологической помощи населению в странах Европы, а также вел совместные клинические исследования с онкологами Болгарии, Венгрии и Финляндии.

За время работы в Институте онкологии Р.А. Мельников был председателем Проблемной комиссии по диагностике злокачественных опухолей Научного совета по раку при Президиуме АМН, членом правления Всероссийского и Всесоюзного научных обществ онкологов, председателем научного общества онкологов Ленинграда и Ленинградской области, редактором раздела «Онкология» БМЭ, членом редколлегии журнала «Вопросы онкологии». Он награжден 7 медалями, большой серебряной медалью ВДНХ, значком «Отличник здравоохранения». Правление Ленинградского хирургического общества им. Н.Н. Пирогова наградило его памятной медалью «100 лет хирургическому обществу Н.И. Пирогова», а Московское — медалью «К 100-летию Московского хирургического общества». Р.А. Мельников — автор более 270 научных работ, из которых 8 монографий. Под его руководством защищены 17 докторских и 39 кандидатских диссертаций, 7 его учеников были утверждены в звании профессора.

Одним из первых в нашей стране проф. Р.А. Мельников начал разработку комбинированных и комплексных (сочетание операции с пред- и послеоперационной лучевой и химиотерапией) методов лечения больных раком прямой кишки. Материалы исследования легли в основу монографии «Комбинированное лечение рака желудочно-кишечного тракта» 1983 [39]. Различные методики комбинированного и комплексного лечения рака прямой кишки продолжали совершенствоваться и в последующем. Ученик Р.А. Мельникова Б.А. Мосидзе успешно защитил

докторскую диссертацию на тему «Пути улучшения комбинированного лечения рака прямой кишки (химиотерапия и оперативное лечение)».

В период, когда Р.А. Мельников возглавлял отделение опухолей желудочно-кишечного тракта, ведущими научными направлениями деятельности являлись: профилактика, ранняя диагностика, хирургическое, комбинированное и комплексное лечение больных злокачественными новообразованиями желудка и толстой кишки. Исследования, начатые ранее, продолжались, но были созданы и новые направления в борьбе с тяжёлыми формами онкологических заболеваний. Для определения степени распространения опухолевого процесса до начала лечения начали применяться новые методики, не практиковавшиеся раньше: сканирование печени, биопсия печени, лапароскопия, лимфография, ангиография. Практически все научные разработки были оформлены как диссертации и заканчивались публичной защитой, а научные выводы и практические рекомендации находили отражение не только в журнальных публикациях, но и в практической деятельности отделения, и нашли применение в различных учреждениях онкологического и хирургического профиля. Среди работ, посвященных оценке степени распространения рака желудка, особый интерес представляют: Н.И. Коновалов «Распознавание метастазов рака желудка в печень до и во время операции» [25]; Г.Г. Павлов «Значение лапароскопии в определении степени распространения рака желудка» [26]; С.Ю. Кожевников «Клинико-рентгенологическая диагностика метастазов рака желудка в парааортальные лимфатические узлы» [27]. Работа Н.Н. Симонова «Оценка факторов, влияющих на сроки возникновения рецидивов и метастазов и возможности трудовой реабилитации больных раком желудка» [28], посвященная прогнозированию результатов лечения больных раком желудка, содержит материал включающий данные о почти 1000 больных.

Под руководством профессора Р.А. Мельникова в описываемый период времени сотрудниками отделения усовершенствованы и внедрены в практику хирургические методы лечения опухолей толстой кишки, а также варианты операций, позволяющие сократить длительность послеоперационного периода и добиться улучшения функциональных результатов. К их числу относятся: двухбригадный метод операции при опухолях прямой кишки; формирование плоской колостомы; первичный шов раны промежности при экстирпации прямой кишки; мобилизация селезеночного изгиба и дистальной части поперечно-ободочной кишки, различные способы восстановления непрерывности толстой кишки после операции Гартмана. Все это позволило

существенно улучшить результаты лечения пациентов, и, в частности, осуществлять брюшно-анальную резекцию даже при коротком сигмовидном отделе.

Важнейшим направлением деятельности отделения была разработка различных методов комбинированной и комплексной терапии злокачественных опухолей. С 1966 г. в клинике стал применяться метод комбинированного лечения (облучение + операция) рака прямой кишки, что позволило на 14 % повысить 5-летнюю выживаемость больных этой категории. Разрабатывались оптимальные методики и дозы как пред-, так послеоперационной лучевой терапии, а также методика регионарной внутриартериальной химиотерапии при раке прямой кишки. Начала широко применяться внутрипортальная химиотерапия, как компонент комбинированного лечения при метастазах рака толстой кишки в печень. С 1984 г. в этой ситуации стали активно использовать и эмболизацию печеночной артерии, что позволило в ряде случаев добиться увеличения продолжительности жизни этой категории больных до 3 лет и более. Большое значение Р.А. Мельников придавал организации процесса лечения больных с опухолевой патологией органов желудочно-кишечного тракта на всех его этапах. Им было издано руководство для медицинских сестер, в котором были подробно изложены принципы и требования, предъявляемые к среднему медицинскому персоналу специализированных онкологических клиник.

Еще одним направлением, которое получило широкое развитие в период руководства отделением Р.А. Мельниковым, является введение цитостатических препаратов в предварительно дренированный грудной лимфатический проток. Исследование провел Б.В. Матвеев [40]. Метод позволил избежать осложнений, характерных для внутривенной химиотерапии, и в то же время увеличить продолжительность жизни пациентов с выраженной сопутствующей патологией до 12–14 мес. Кроме того, дренирование грудного лимфатического протока позволило получать важную диагностическую информацию в результате цитологического и биохимического исследования лимфы, и изотопного исследования.

Изучение особенностей морфогенеза, местного и регионарного распространения колоректального рака, которое проводилось на отделении под руководством Р.А. Мельникова, позволило сформулировать понятие хирургической профилактики злокачественных опухолей этой локализации и обосновать онкологическую адекватность органосохраняющих операций у больных ранними формами опухолей этой локализации. Таким образом, были не только усовершенствованы методы диагностики и лечения доброкаче-

ственных новообразований ободочной и прямой кишки, но и внедрены в клиническую практику экономные операции при малых раках прямой кишки. По данным диссертационного исследования В.К. Ковалева [29], выполнение последних обеспечило рост 5-летней выживаемости до 87 % у прооперированных больных, а применение электрокоагуляции опухолей нижеампулярного отдела прямой кишки при наличии противопоказаний к широкому оперативному вмешательству позволило добиться 5-летней выживаемости в 65 % в этой группе больных. Вопрос формулирования показаний к хирургическому вмешательству и обоснование его оптимального объема при семейном полипозе толстой кишки нашел отражение в докторской диссертации И.В. Правосудова [30], вопрос патогенеза рака толстой кишки — в докторской диссертации Г.Г. Немсадзе [31].

В диссертации А.А. Соболева [32] впервые в нашей стране была произведена оценка эффективности двухбригадного синхронного метода оперирования больных раком прямой кишки; результаты исследования свидетельствовали, что подобная тактика уменьшает частоту осложнений, существенно снижая послеоперационную летальность. Оригинальная модификация одноствольной колостомы, представленная в кандидатской диссертации Э.Г. Топузова [33], получила широкое распространение во многих медицинских учреждениях страны. Большой научный и практический интерес представляет работа Х.М. Мусукаева [34], в которой представлен материал по лимфогенному распространению рака прямой кишки и результатам расширенных аорто-тазовых лимфодиссекций. В докторской диссертации Н.Н. Симонова [35], посвященной проблеме реабилитации больных раком желудочно-кишечного тракта после хирургического лечения, освещены значимые вопросы коррекции функциональных нарушений, восстановления трудоспособности и рационального трудоустройства инвалидизированных пациентов. В докторской диссертации А.В. Гуляева [36] на обширном материале была изучена и доказана целесообразность и возможность выполнения радикальных комбинированных операций при значительном местном распространении опухолей ободочной и прямой кишки.

Помимо этого, в период руководства отделением Р.А. Мельникова велись исследования и в области этиопатогенеза опухолей желудочно-кишечного тракта. Удалось выявить и описать определенные этиопатогенетические особенности первично множественных опухолей ряда локализаций, показать, что лучевая терапия, примененная при раке шейки матки, может способствовать возникновению в последующем рака

прямой кишки (радиоиндуцированные опухоли). Это позволило разработать схемы диспансерного наблюдения за определенным контингентом онкологических больных, а также выделить среди населения группы лиц с повышенным риском возникновения первично-множественных опухолей толстой кишки и матки.

В дополнение к вышеперечисленному, на отделении происходило совершенствование инструментальной диагностики: рентгенологическое исследование — ирригоскопия, не только ректо-, но и полноценная фиброколоноскопия, ультразвуковое исследование и компьютерная томография, внедрялись в практику. Гистологическое подтверждение наличия злокачественной опухоли стало являться неременным условием формулирования показаний к операции. Разработанная в отделении схема комплексного обследования больных раком желудка: фиброгастроскопия с биопсией, рентгенологическое исследование, лимфография, селективная ангиография, сканирование и пункционная биопсия печени, лапароскопия, — позволила с высокой степенью достоверности определять распространенность опухолевого процесса и выбирать адекватную тактику лечения в каждом конкретном случае.

И наконец, на отделении всегда большое значение предавалось коррекции трофологического статуса у больных с опухолями желудочно-кишечного тракта. Накопленный опыт и материал легли в основу кандидатской диссертации М.П. Рыбкина [37]. Рюрику Александровичу Мельникову принадлежит большой вклад в подготовку национальных кадров союзных республик СССР. За период с 1980 по 1993 гг. на отделении постоянно проходили подготовку представители Грузии, Армении, Узбекистана, Киргизии, Казахстана, Молдавии. Среди этих работ обращает внимание диссертация А. Омуралиева [38], в которой был поднят вопрос о химиотерапии больных неоперабельным раком желудка. Тема соответствовала, на тот момент, требованиям края, где работал соискатель.

Большой вклад в работу отделения в период руководства Р.А. Мельникова внёс доктор медицинских наук Л.И. Снешко. Он совместно с Н.М. Смирновым в 1966 г. начал разрабатывать тему «Сравнительная оценка хирургических и комбинированных методов лечения рака толстой и прямой кишки». Именно его исследования, посвященные изучению закономерностей лимфогенного распространения опухолей, позволили разработать и обосновать границы резекции у больных раком ободочной кишки. Результатом этой работы явилась докторская диссертация и монография «Профилактика рецидивов и метастазов рака толстой кишки» (1976 г.) [41; 42].

Данные научные исследования позволили оценить эффективность различных методик облучения рака прямой кишки и послужили основанием для дальнейших изысканий в области комбинированного лечения различных морфологических форм злокачественных опухолей этой локализации, которые продолжают и в настоящее время.

После смерти проф. Р.А. Мельникова в 1993 г. отделение возглавил его ученик, д-р мед. наук проф. Николай Николаевич Симонов. Он начал свою трудовую деятельность с 1964 г. После окончания 1-го Ленинградского медицинского института до 1968 г. работал хирургом в ЦРБ г. Приозерска Ленинградской области. В 1970 г. закончил обучение в клинической ординатуре Института онкологии в клинике опухолей желудочно-кишечного тракта и, активно занимаясь научной деятельностью, в дальнейшем прошел путь от мл. науч. сотр. до руководителя отделения. В своей докторской диссертации, посвященной возможностям реабилитации больных опухолями желудочно-кишечного тракта, ему удалось решить ряд важных в практическом и теоретическом отношении задач. Была разработана система мероприятий, позволяющих значительно уменьшить число функциональных дефектов после обширных операций и ускорить возвращение онкологических больных к труду и полноценной жизни.

Н.Н. Симонов является автором более 250 научных работ. На протяжении двадцати пяти лет он активно занимался проблемой лечения больных раком пищевода. При его активном участии в Институте внедрены в практику самые современные методики хирургического лечения больных раком пищевода, желудка, ободочной и прямой кишок. В результате были расширены показания к выполнению многокомпонентных комбинированных хирургических вмешательств, в т. ч. так называемых циторедуктивных операций (одновременное удаление первичной опухоли и отдаленных метастазов), в т. ч. путем различного объема резекций печени. В результате использования современных хирургических технологий резко снизилась летальность и количество осложнений. По этим показателям клиника, возглавляемая Н.Н. Симоновым, занимала одно из ведущих мест в России. Практический и научный вклад Николая Николаевича в клиническую онкологию отмечен памятной медалью хирургического общества им. Пирогова.

За период руководства Н.Н. Симонова на отделении выполнено и защищено девять кандидатских диссертаций и четыре докторских. Кандидатские диссертации: Н.В. Ананьев «Диагностика, клиническое течение и лечение ранних форм рака желудка 1995»; Т.К. Макеева

«Комбинированное обеспечение радикального лечения рака пищевода и кардиоэзофагеальной зоны 2000»; Л.Д. Роман «Выбор рационального хирургического доступа при оперативном лечении больных раком грудного отдела пищевода 2002»; П.Б. Новиков, 2002; А.Б. Моисеенко «Инсулиноподобный фактор роста-1, связывающий его белок-3 и инсулин: связь с клинико-морфологическими особенностями колоректального рака 2003»; Т.Ш. Моргошья «Оценка эффективности субтотальной дистальной резекции по Бильрот-I при хирургическом лечении рака желудка 2004»; И.И. Алиев, 2004; В.В. Егоренков «Клинико-молекулярные аспекты наследственного неполипозного рака толстой кишки 2005»; А.А. Галкин «Трофологический статус и методы его коррекции у больных раком желудка 2009». Докторские диссертации: Д.Г. Ушверидзе «Экстренная хирургическая помощь больным с urgentными осложнениями колоректального рака» 1997; В.Н. Галкин «Диагностика и хирургическое лечение неэпителиальных опухолей желудочно-кишечного тракта», 2005; А.М. Щербаков «Клиническое значение внутриспросветной эндоскопической хирургии в лечении неоперабельных больных раком пищевода», 2006; В.В. Олейник «Комбинированные и расширенные операции при распространенных злокачественных опухолях органов малого таза», 2007.

В период 2006–2015 гг. исполняющим обязанности руководителя отделения был д-р мед. наук, проф. Гуляев Алексей Викторович. Он работает на отделении с 1970 г. после окончания 1-го Ленинградского медицинского института им. акад. И.П. Павлова. За этот период прошел путь от клинического ординатора до руководителя отделения. Одновременно является профессором кафедры оперативной и клинической хирургии с топографической анатомией «Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова». Является автором более 280 печатных работ из них: 3 монографии, авторское свидетельство, три патента. Докторская диссертация посвящена проблеме комбинированных операций в лечении рака толстой кишки.

С 2006 г. впервые в Северо-Западном регионе РФ на отделении опухолей желудочно-кишечного тракта стали применять предоперационную химиолучевую терапию с отложенной на 6–8 нед. операцией. Данная тактика позволила добиваться клинических регрессов практически во всех случаях, а полных патоморфологических регрессов опухоли — в 15–20 % случаев. Также принципиально изменилась тактика лечения больных плоскоклеточным раком анального канала: методом выбора стала химиолучевая терапия (иногда в сочетании с брахитерапией). Подобный подход позволил во многих случаях

избежать операции или отложить её выполнение на значительный срок.

Благодаря использованию возможностей молекулярной генетики, началось изучение способов выявления наследственного колоректального рака. Это позволило начать выявлять опухоли толстой кишки на ранних стадиях развития и выполнять функционально выгодные органосберегающие операции. Содержание части этих исследований отражено в кандидатской диссертации А.В. Беляевой «Мутации в гене K-RAS у больных колоректальным раком: эпидемиология и клиническое значение 2012»; Интересные данные получены М.Н. Ермаченковым в кандидатской диссертации «Влияние мелатонина на течение рака желудка и толстой кишки 2013».

С 20 июня 2011 г. по настоящее время отделением заведует д-р мед. наук, проф. кафедры онкологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, заслуженный врач РФ, хирург-онколог высшей категории А.М. Карачун. Под его руководством на отделении начато изучение ряда принципиально новых вопросов и внедрен ряд новых подходов.

А.М. Карачун является членом правления Российского общества эндоскопических хирургов (РОЭХ) и хирургического общества Пирогова, членом общества специалистов по онкологической колопроктологии (ОСОК), член Российского общества хирургов (РОХ), международной ассоциации по изучению рака желудка (IGCA), Европейского общества хирургической онкологии (ESSO), Европейского общества внутриспросветной хирургии (EATS), Европейского общества эндоскопической хирургии (EAES), Европейского общества колопроктологов (ESCP) и почетным членом хирургической секции Сербской медицинской ассоциации и Российского Общества колоректальных хирургов. Он входит в состав редакционной коллегии журналов «Колопроктология», «Московский хирургический журнал», «Колопроктология и эндоскопическая хирургия в Узбекистане», «Вопросы онкологии» и является членом редакционного совета журналов «Журнал неотложной хирургии им. И.И. Джанелидзе» и «Тазовая хирургия и онкология». А.М. Карачун в 2019 г. удостоен почетной грамоты Министра здравоохранения Российской Федерации, ведомственной награды Министерства здравоохранения РФ «Отличник здравоохранения», почетной грамоты Российского общества эндоскопических хирургов «За выдающийся вклад в развитие эндоскопической онкологии в России», в 2022 г. — благодарности руководителя администрации главы Республики Башкортостан «За вклад в развитие онкологической службы в Республике Башкортостан», благодарности Министерства здравоохранения Удмуртской Республики «За вклад в развитие

онкологической медицинской помощи в Удмуртской Республике», благодарности Законодательного Собрания Санкт-Петербурга за выдающиеся личные заслуги в науке и здравоохранении Санкт-Петербурга. 10 Февраля 2020 г. Указом Президента Российской Федерации № 102 удостоен почетного звания «Заслуженный врач Российской Федерации».

Благодаря работе А.М. Карачуна лапароскопический доступ стал основным для выполнения большинства операций вне зависимости от локализации первичной опухоли. Отделение стало одним из референсных центров лапароскопической хирургии рака ободочной и прямой кишок и желудка в Российской Федерации, где ежегодно стажировются и обучаются десятки абдоминальных хирургов со всей страны. Кроме того, специалисты отделения проводили выездные мастер-классы по колоректальной хирургии в Кении, Индии, Тунисе, странах СНГ, а также многих городах Российской Федерации.

Под руководством А.М. Карачуна на отделении разработано и запущено первое в России многоцентровое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование в области хирургии: «Многоцентровое рандомизированное исследование онкологических результатов выполнения D3 лимфодиссекции при раке ободочной кишки (COLD trial)». Сотрудник отделения А.С. Петров на съезде Европейского общества колопроктологов ESCP в Берлине в 2017 г. удостоен награды «Лучшее научное исследование Европы».

Сейчас отделение является головным центром двух многоцентровых рандомизированных исследований, посвященных вариантам подготовки ободочной и прямой кишки к операции. Этими исследованиями являются «Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование по сравнению непосредственных результатов после резекций ободочной кишки по поводу рака ободочной кишки при полной подготовке кишки (MBP + OA) и при отсутствии подготовки — COLRABI trial» и «Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование по сравнению непосредственных результатов после резекций прямой кишки по поводу рака при применении полной подготовки кишки (MBP + OA) и только механической подготовки кишки (MBP) — REPCA trial». На момент публикации статьи в исследованиях участвуют 10 центров. В результате проводимой работы возможно качественное изменение стандартов подготовки пациентов к колоректальным операциям.

Кроме того, в период руководства отделением А.М. Карачуна началось развитие индивидуализации хирургического лечения по поводу

злокачественных опухолей. При ранних раках желудка начала выполняться и была внедрена в рутинную практику методика биопсии сигнальных ЛУ. По данной теме Д.П. Асадчей защищена кандидатская диссертация «Место флюоресцентной лимфоскопии в биопсии сигнальных лимфатических узлов в лечении пациентов с ранним раком желудка». При раке ободочной кишки стало выполняться картирование регионарного лимфатического коллектора участка кишки, пораженного опухолью, и Л.Л. Панайотти начато проспективное исследование «Использование методики паратуморозного введения индоцианина зеленого для картирования зоны регионарного лимфооттока при раке ободочной кишки» для оценки чувствительности методики. Кроме того, начата работа по использованию индоцианина зеленого для визуализации и/или определения границ резекции метастазов и первичных опухолей печени.

А.А. Доманским проводится сбор данных и изучение результатов циторедуктивных вмешательств по поводу карциноматоза различных первичных локализаций и псевдомиксомы брюшины. Оперативное лечение дополняется внутрибрюшной гипертермической химиоперфузией, что позволяет повысить радикальность вмешательства и улучшить онкологические результаты лечения пациентов.

Совместно с отделением онкогинекологии, возглавляемым д-ром мед. наук, проф., Заслуженным врачом РФ И.В. Берлевым, активно изучаются результаты многочисленных комбинированных операций у больных раком яичников III стадии, требующие мультиорганных резекций и системного противоопухолевого лечения.

С 2022 г. в клиническую практику внедрены роботассистированные операции с использованием системы DaVinci XI у больных колоректальным раком и раком желудка. С этого же года Е.В. Загайновым начата и активно развивается лапароскопическая и роботическая хирургия печени у пациентов с метастатическими и первичными опухолями. На базе отделения развивается эндоваскулярная хирургия печени (А.С. Шмелев).

Отделение стало высокопотокным для больных злокачественными опухолями поджелудочной железы. Таким образом, в отделении абдоминальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России оказывается специализированная помощь и проводятся клинические исследования по всем разделам абдоминальной онкологии, что соответствует его названию.

Под методическим руководством и с непосредственным участием А.С. Петрова созданы регистры больных, получающих лечение в отде-

лении, что позволяет не только получать сведения о непосредственных и отдаленных результатах этого лечения, но и формулировать научные гипотезы дальнейших научных исследований.

Сотрудники клиники постоянно оказывают помощь органам здравоохранения Санкт-Петербурга и других городов России, читая лекции для врачей, консультируя больных, проводя показательные операции. Отделение является базой СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Отмечается высокая публикационная активность. Коллективом отделения за последние 10 лет опубликованы: 1 монография; 6 глав в книгах; 13 руководств и пособий для врачей и студентов, 140 статей в отечественных и иностранных журналах, а также 140 тезисов. Сотрудники отделения активно выступают с докладами на профильных внутрироссийских и международных конференциях: за последние 10 лет 172 доклада на различных форумах в стране и за рубежом. Проведено 144 мастер-класса по различным аспектам лапароскопических вмешательств на органах желудочно-кишечного тракта.

За время заведования отделением А.М. Карачуна на отделении была защищена 1 докторская и 8 кандидатских диссертаций. Докторская диссертация: А.М. Карачун «Дифференцированная хирургическая тактика лечения больных раком желудка», 2014 г. Кандидатские диссертации: А.А. Доманский «Нервосохраняющие операции в плановой и экстренной хирургии рака прямой кишки», 2011; А.В. Беляева «Мутации в гене K-RAS у больных колоректальным раком: эпидемиология и клиническое значение», 2012; М.Н. Ермаченков «Влияние экзогенного мелатонина на динамику выживаемости больных раком желудочно-кишечного тракта». 2013; Т.А. Белоусова «Прогностические признаки и ранняя диагностика послеоперационных инфекционных осложнений у больных колоректальным раком», 2013; К.К. Лебедев «Пластика дефектов тазового дна после экстралеваторной брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки», 2015; Е.А. Петрова «Лапароскопическая тотальная мезоректумэктомия у больных раком средне- и верхнеампулярного отделов прямой кишки: оценка безопасности и онкологической адекватности», 2017; Л.Л. Панайотти «Непосредственные результаты выполнения D2 и D3 лимфодиссекций при хирургическом лечении рака ободочной кишки (рандомизированное проспективное исследование)», 2020; Д.П. Асадчая «Место флюоресцентной лимфоскопии в биопсии сигнальных лимфатических узлов в лечении пациентов с ранним раком желудка», 2023. Готовятся к публичной защите еще два диссертационных исследования. Жизнь в отделении продолжается...

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Работа не имела спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Гуляев А.В. — анализ литературных источников, написание текста рукописи;

Панайотти Л.Л. — написание текста рукописи;

Карачун А.М. — написание текста рукописи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Gulyaev A.V. — conducted the literature review and participated in drafting the manuscript;

Panaiotti L.L. — participated in drafting the manuscript;

Karachun A.M. — participated in drafting the manuscript.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Верещинский А.О. Рак прямой кишки. Глава в книге: 5 лет деятельности Онкологического Ленинградского Отдела здравоохранения 1926-1931. Ленинград. 1932; 63-66. [Vereschinskii O.A. Rectal cancer. Chapter in a book: 5th Anniversary of Leningrad Healthcare Department 1926-1931. Leningrad. 1932; 63-66 (in Rus)].
2. Верещинский А.О. Новые направления в оперативном лечении рака прямой кишки. *Вестник хирургии*. 1934; 269: 101-102. [Vereschinskii O.A. New directions of rectal cancer treatment. *Bulletin of Surgery*. 1934; 269: 101-102. (in Rus)].
3. Верещинский А.О. Техника комбинированных операций на прямой кишке (С атласом). Ленинград: Больница им. Красина. 1935; 251: 56 илл. [Vereschinskii O.A. Techniques of combined operations for rectal cancer (with atlas). Leningrad: Hospital named after Krasin. 1935; 251: 56 ill. (in Rus)].
4. Верещинский А.О. Тысяча сто девятнадцать случаев рака желудка. *Вестник хирургии*. 1929: 56-86. [Vereschinskii O.A. One thousand nineteen cases of gastric cancer. *Bulletin of Surgery*. 1929: 56-86. (In Rus)].
5. Верещинский А.О. Злокачественные опухоли желудка. Глава в книге: Злокачественные опухоли. Ленинград. 1932; 1: 323-343, 358-399. [Vereschinskii O.A. Malignant gastric tumours. Chapter in a book: Malignant tumours. Leningrad. 1932; 1: 323-343, 358-399. (in Rus)].
6. Верещинский А.О. Техника резекций пилорического отдела при раке желудка - Атлас и объяснительный текст. Ленинград. 1932: 75. [Vereschinskii O.A. Techniques of pyloric resections for gastric cancer – Atlas and descriptions. Leningrad. 1932: 75. (In Rus)].
7. Раков А.И., Чехарина Е.А. Тридцатилетний опыт лечения рака желудка. Глава в книге: Тридцать лет деятельности института онкологии СССР 1926-1956. Ленинград: АМН

- СССР. 1956: 89-95. [Rakov A.I., Cheharina E.A. Thirty year experience of gastric cancer treatment. Chapter in a book: Thirty years of USSR oncology institute 1926-1956. Leningrad: Academy of Medical Science of USSR. 1956: 89-95. (In Rus)].
8. Петров Н.Н. Случай тотального удаления желудка. *Вестник хирургии*. 1932; 26: 78-79. [Petrov N.N. Case of total stomach removal. *Bulletin of Surgery*. 1932; 26: 78-79. (In Rus)].
 9. Раков А.И. Рациональная методика резекции желудка при раке дистальных двух третей его. Труды АМН СССР 9. *Вопросы онкологии*. 1951; 3: 58-64. [Rakov A.I. Rational methodology of gastric resection for cancer of distal two thirds of it. Works of Academy of Medical Science 9. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 1951; 3: 58-64. (In Rus)].
 10. Раков А.И. Клиника и лечение рака желудка. *Современные проблемы онкологии*. 1953; 4(43): 3-10. [Rakov A.I. Clinical presentation and treatment of gastric cancer. *Current Issues in Oncology*. 1953; 4(43): 3-10. (In Rus)].
 11. Раков А.И. Объем оперативного вмешательства при раке желудка. *Вестник хирургии*. 1954; 3: 35-42. [Rakov A.I. Extent of surgical treatment for gastric cancer. *Bulletin of Surgery*. 1954; 3: 35-42. (In Russ)].
 12. Холдин С.А. «Асептические» Elektrochirurgische Resektion des Magens. *Zentralblatt fur Chirurgie*. 1937; 64(41): 2360-2377. [Holdin S.A. "Aseptic" Electrosurgical gastric resection. *Zentralblatt fur Chirurgie*. 1937; 64(41): 2360-2377. (In Germ)].
 13. Холдин С.А. Трехлетний опыт работы с электрохирургическими анастомозами на желудочно-кишечном канале. *Вестник хирургии*. 1939; 3: 213-225. [Holdin S.A. Three-year experience of electrosurgical anastomoses for gastrointestinal canal. *Bulletin of Surgery*. 1939; 3: 213-225. (In Rus)].
 14. Холдин С.А. Электрохирургические резекции и анастомозы на желудочно-кишечном канале. Диссертация на соискание степени доктора медицинских наук. Ленинград. 1941: 455. [Holdin S.A. Electrosurgical resections and anastomoses for gastrointestinal canal. Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. 1941: 455. (In Rus)].
 15. Петров Н.Н. Лечебные мероприятия при различных локализациях рака прямой кишки. *Вестник хирургии*. 1939; 1: 125-132. [Petrov N.N. Treatment for rectal cancer of different locations. *Bulletin of Surgery*. 1939; 1: 125-132. (In Rus)].
 16. Петров Н.Н., Холдин С.А. Одномоментная абдомиоанальная резекция прямой кишки. Глава в книге: Злокачественные Опухоли. Москва, АМН СССР. Новая Медицина. 1947: 38-40. [Petrov N.N., Holdin S.A. Instantaneous abdominoanal rectal resection. Chapter in a book: Malignant tumours. Moscow, Academy of medical science of USSR. New Medicine. 1947: 38-40. (In Rus)].
 17. Фрид И.А. Развитие анестезиологической службы в институте онкологии. Глава в книге: Сорок лет деятельности института онкологии СССР 1926-1966. Ленинград, АМН СССР. 1966: 178-186. [Frid I.A. Development of anesthesiology service in oncology institute. Chapter in a book: Forty years of USSR oncology institute work 1926-1966. Leningrad, Academy of Medical Science of USSR. 1966: 178-186. (In Rus)].
 18. Мамажанов Т. М. Профилактика и коррекция урологических осложнений при хирургическом и комбинированном лечении рака прямой кишки. Автореферат диссертации на соискание степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург. 1996: 22. [Mamazhanov T.M. Prophylaxis and correction of urological complications in surgical and combined treatment of rectal cancer/ Abstract of the dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences. Saint Petersburg. 1996: 22. (In Rus)].
 19. Доманский А.А. Нервосохраняющие операции в плановой и экстренной хирургии рака прямой кишки. Автореферат диссертации на соискание степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург. 2011: 26. [Domanskii A.A. Nerve-preserving procedures in elective and emergency surgery for rectal cancer. Abstract of the dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences. Saint Petersburg. 2011: 26. (In Rus)].
 20. Холдин С.А. Опыт лечения злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта. Глава в книге: «Сорок лет деятельности ленинградского института онкологии министерства здравоохранения СССР 1926-1966: итоги научно-исследовательской, клинико-лечебной и организационной работы». Медицина Ленинграда 1966: 141-150. [Holdin S.A. Experience in the treatment of malignant tumours of the gastrointestinal tract. Chapter in a book: Forty years of the USSR Oncology Institute 1926-1966. Medicine of Leningrad. 1966: 141-150. (In Rus)].
 21. Литвинова Е.В. Роль средних и нижних прямокишечных артерий в кровоснабжении прямой кишки. *Вестник хирургии*. 1952; 6: 45-50. [Litvinova E.A. Role of middle and low rectal arteries in blood supply of rectum. *Bulletin of Surgery*. 1952; 6: 45-50. (In Rus)].
 22. Литвинова Е.В. Артериальное кровоснабжение толстой кишки и ее значение при операциях по поводу злокачественных новообразований. *Вестник хирургии*. 1955; 1: 29-36. [Litvinova E.V. Arterial supply of colon and its role in surgical procedures for malignant tumours. *Bulletin of Surgery*. 1955; 1:29-36. (In Rus)].
 23. Толчинский М.Ц. Наша методика рентгенологического исследования толстых кишок. *Вопросы онкологии*. 1954; 7: 249-254. [Tolchinskii M.Ts. Our methodology of X-ray investigation of large bowel. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 1954; 7: 249-254. (In Rus)].
 24. Мельников Р.А., Барабадзе Е.М. Злокачественные опухоли у обезьян (Клинико-экспериментальное исследование). Ленинградское Издательство «Наука». 1968: 204. [Melnikov R.A., Babadze E.M. Malignant tumours in monkeys (clinical-experimental study). Leningrad publishing house 'Nauka'. 1968: 204. (In Rus)].
 25. Коновалов Н.И. Распознавание метастазов рака желудка в печень до и во время операции. Автореферат диссертации на соискание степени кандидата медицинских наук. Ленинград. 1970: 20. [Konovalov N.I. Identification of gastric cancer liver metastases before and during surgery. Abstract of the thesis for the degree of Candidate of Medical Sciences. Leningrad. 1970: 20. (In Rus)].
 26. Павлов Г.Г. Значение лапароскопии в определении степени распространения рака желудка. Автореферат диссертации на соискание степени кандидата медицинских наук. Ленинград. 1970: 20. [Pavlov G.G. Role of laparoscopy in identification of gastric cancer extent. Abstract of the thesis for the degree of Candidate of Medical Sciences. Leningrad. 1970: 20. (In Rus)].
 27. Кожевников С.Ю. Клинико-рентгенологическая диагностика метастазов рака желудка в парааортальные лимфатические узлы. Автореферат диссертации на соискание степени кандидата медицинских наук. Ленинград. 1971: 20. [Kozhevnikov S.Yu. Clinical radiological diagnosis of gastric cancer metastases to paraaortal lymphatic nodes. Abstract of the thesis for the degree of Candidate of Medical Sciences. Leningrad. 1971: 20. (In Rus)].
 28. Симонов Н.Н. Оценка факторов, влияющих на сроки возникновения рецидивов и метастазов и возможности труз-

- довой реабилитации больных раком желудка. Автореферат диссертации на соискание степени кандидата медицинских наук. Ленинград. 1975: 20. [Simonov N.N. Evaluation of factors effecting time to local recurrence, distant metastases, and possibilities of working rehabilitation of gastric cancer patients. Abstract of the thesis for the degree of Candidate of Medical Sciences. Leningrad. 1975: 20. (In Rus)].
29. Ковалев В.К. Эндоректальное иссечение и электрокоагуляция злокачественных опухолей прямой кишки. Автореферат диссертации на соискание степени кандидата медицинских наук. Ленинград. 1984: 22. [Kovalev V.K. Endorectal excision and electrocoagulation of rectal malignancies. Abstract of the thesis for the degree of Candidate of Medical Sciences. Leningrad. 1984: 22. (In Rus)].
 30. Правосудов И.В. Клиническая оценка хирургической профилактики колоректального рака. Автореферат диссертации на соискание степени доктора медицинских наук. Санкт-Петербург. 1992: 46. [Pravosudov I.V. Clinical assessment of surgical prophylaxis of colorectal cancer. Abstract of the dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. St Petersburg. 1992: 46. (In Rus)].
 31. Немсадзе Г.Г. Роль метаболизма желчных кислот в патогенезе рака толстой кишки. Автореферат диссертации на соискание степени доктора медицинских наук. Ленинград. 1989: 35. [Namsadze G.G. Role of bile acids metabolism in pathogenesis of colorectal cancer. Abstract of the dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. Leningrad. 1989: 35. (In Rus)].
 32. Соболев А.А. Клиническая оценка синхронных двухбригадных операций при раке прямой кишки. Автореферат диссертации на соискание степени кандидата медицинских наук. Ленинград. 1971: 11. [Sobolev A.A. Clinical evaluation of synchronous two-team surgical procedures for rectal cancer. Abstract of the thesis for the degree of Candidate of Medical Sciences. Leningrad. 1971: 11. (In Rus)].
 33. Топузов Э.Г. Рациональная методика и техника формирования плоской колостомы. Автореферат диссертации на соискание степени кандидата медицинских наук. Ленинград. 1970: 19. [Topuzov E.G. Rational method and technique of flat stoma formation. Abstract of the thesis for the degree of Candidate of Medical Sciences. Leningrad. 1970: 19. (In Rus)].
 34. Мусукаев Х.М. Хромолимфография и расширенная лимфаденэктомия при раке прямой кишки. Автореферат диссертации на соискание степени доктора медицинских наук. Ленинград. 1982: 22. [Musukaev H.M. Chromolymphography and extended lymphadenectomy for rectal cancer. Abstract of the dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. Leningrad. 1982: 22. (In Rus)].
 35. Симонов Н.Н. Система реабилитационных мероприятий у больных злокачественными опухолями желудочно-кишечного тракта. Автореферат диссертации на соискание степени доктора медицинских наук. Ленинград. 1983: 35. [Simonov N.N. System of rehabilitation actions for patients with malignant tumours of gastrointestinal tract. Abstract of the dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. Leningrad. 1983: 35. (In Rus)].
 36. Гуляев А.В. Проблема комбинированных и расширенных операций в лечении рака толстой кишки. Автореферат диссертации на соискание степени доктора медицинских наук. Ленинград. 1991: 44. [Gulyaev A.V. Problem of combined and extended surgical procedures for large bowel cancer. Abstract of the dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. Leningrad. 1991: 44. (In Rus)].
 37. Рыбкин М.П. Клинико-биохимические аспекты парентерального питания при оперативном лечении больных опухолями желудочно-кишечного тракта. Автореферат диссертации на соискание степени кандидата медицинских наук. Ленинград. 1989: 24. [Rybkin M.P. Clinical-biochemical aspects of parenteral nutrition in surgical treatment for gastrointestinal malignancies. Abstract of the thesis for the degree of Candidate of Medical Sciences. Leningrad. 1989: 24. (In Rus)].
 38. Омуралиев А. Сравнительная оценка методов комбинированной химиотерапии больных с неоперабельными формами рака желудка. Автореферат диссертации на соискание степени кандидата медицинских наук. Ленинград. 1983: 26. [Omuraliev A. Comparative assessment of chemotherapy approaches for inoperable gastric cancer. Abstract of the thesis for the degree of Candidate of Medical Sciences. Leningrad. 1983: 26. (In Rus)].
 39. Мельников Р.А. Комбинированное лечение рака желудочно-кишечного тракта: монография. Кишинев, Штиинца. 1983: 216. [Melnikov R.A. Combined treatment for gastrointestinal cancer: monography. Kishinev, Shtiintsa. 1983: 216. (In Rus)].
 40. Матвеев Б.В. Дренирование грудного протока в диагностике и лечении рака желудка (клинико-анатомическое исследование). Автореферат диссертации на соискание степени кандидата медицинских наук. Ленинград. 1984: 21. [Matveev B.V. Thoracic duct draining in diagnosis and treatment of gastric cancer (clinical-anatomical study). Abstract of the thesis for the degree of Candidate of Medical Sciences. Leningrad. 1984: 21. (In Rus)].
 41. Снешко Л.И. Пути улучшения хирургического и комбинированного лечения рака толстой и прямой кишки. Автореферат диссертации на соискание степени доктора медицинских наук. Ленинград, 1972: 29. [Sneshko L.I. Ways to improve surgical and combined treatment of colon and rectal cancer. Abstract of the thesis for the degree of Doctor of Medical Sciences. Leningrad. 1972: 29. (In Rus)].
 42. Снешко Л.И. Профилактика рецидивов и метастазов рака толстой кишки. Ленинград: Медицина. Ленинградское отделение. 1976: 175. [Sneshko L.I. Prophylaxis of local recurrence and metastases of colon cancer. Leningrad: Medicine. Leningrad department. 1976: 175. (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 15.11.2023
 Прошла рецензирование / Reviewed / 05.12.2023
 Принята к печати / Accepted for publication / 21.12.2023

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Алексей Викторович Гуляев / Aleksei V. Gulyaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3304-8513>.
 Лидия Леонидовна Панайотти / Lidiia L. Panaiotti / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1233-7973>.
 Алексей Михайлович Карачун / Aleksei M. Karachun / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6641-7229>.





© А.А. Захаренко, К.Н. Вовин, А.Е. Золотухина, М.А. Беляев,
А.Х. Хамид, А.А. Свечкова

Возможности хирургических методов лечения диссеминированного рака желудка. Обзор литературы

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Aleksander A. Zakharenko, Kirill N. Vovin, Aleksandra E. Zolotukhina, Mikhail A. Belyaev,
A. Khamid, Anna A. Svechkova

Surgical Methods in Treatment of Metastatic Gastric Cancer. Literature Review

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

Рак желудка представляет собой глобальную проблему здравоохранения. Несмотря на эффективность улучшенных схем химиотерапии и модернизацию хирургического вмешательства (внедрение печень-направленной терапии, конверсионной хирургии, проведение HIPEC или PIPAC в сочетании с циторедуктивной операцией), прогноз у таких пациентов по-прежнему плохой. Самыми частыми локализациями отдаленных метастазов при раке желудка являются печень, брюшина, парааортальные лимфатические узлы. В данной статье освещены итоги анализа публикаций за последние годы, посвященные хирургическим методам лечения метастатического рака желудка и выделены возможные варианты лечения в различных клинических ситуациях. По результатам проведенного исследования были сделаны следующие выводы: не во всех случаях метастатический рак желудка — это показание лишь к паллиативной химиотерапии и поддерживающей симптоматической терапии. Наиболее оптимальным и эффективным лечением является персонализированный подход к каждому пациенту и при возможности выбор комбинированной терапии, то есть сочетания системного и местного лечения.

Ключевые слова: обзор; метастатический рак желудка; перитонеальный карциноматоз; печень-направленная терапия; HIPEC; PIPAC; конверсионная хирургия

Для цитирования: Захаренко А.А., Вовин К.Н., Золотухина А.Е., Беляев М.А., Хамид А.Х., Свечкова А.А. Возможности хирургических методов лечения диссеминированного рака желудка. Обзор литературы. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(5): 826-834.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-826-834

✉ Контакты: Золотухина Александра Евгеньевна, zolotukhina.sasha@gmail.com

Gastric cancer is a global healthcare issue. Despite the effectiveness of improved chemotherapy regimens and the modernization of surgical techniques (implementation of liver-directed therapy, conversion surgery, HIPEC and PIPAC with cytoreductive surgery), the prognosis for these patients remains poor. The most common sites of distant metastases in gastric cancer are liver, peritoneum and para-aortic lymph nodes. This article summarizes the results of an analysis of publications in recent years on surgical management of metastatic gastric cancer and highlights possible treatment options for different clinical cases. The following conclusions were drawn from this study: not all cases of metastatic gastric cancer are indications for palliative chemotherapy and supportive symptomatic therapy alone. The most optimal and effective treatment is a personalized approach to each patient. Whenever possible, combination therapy, including systemic and local treatment, should be chosen.

Keywords: review; metastatic gastric cancer; peritoneal carcinomatosis; liver-directed therapy; HIPEC; PIPAC; conversion surgery

For Citation: Aleksander A. Zakharenko, Kirill N. Vovin, Aleksandra E. Zolotukhina, Mikhail A. Belyaev, A. Khamid, Anna A. Svechkova. Surgical methods in treatment of metastatic gastric cancer. Literature review. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(5): 826-834. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-826-834

Введение

В 2023 г. рак желудка (РЖ) по-прежнему остается актуальной проблемой здравоохранения. Согласно данным GLOBOCAN 2020, данное заболевание занимает пятое место по заболеваемости и четвертое место по смертности [1]. В России РЖ более чем в 70 % случаев диагностируется на III–IV стадии. Ранний рак состав-

ляет лишь 5–10 % от общего числа больных в Европе, США и России, в то время как в Японии этот показатель достигает 50 % [2]. По данным SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Database), 34 % больных РЖ при первичном обращении уже имеют отдаленные метастазы. Наиболее часто они локализуются в печени, на брюшине и в парааортальных лимфатических узлах (ЛЛУ). Несмотря на эффективность улуч-

шенных схем химиотерапии и модернизацию хирургического вмешательства, прогноз у таких пациентов по-прежнему плохой. Данная статья носит обзорный характер и раскрывает одну из актуальных тем онкологии — возможностей хирургического лечения метастатического РЖ. На основании поиска значительного литературного обзора в базах РИНЦ, Pubmed, Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials, мы проанализировали основные локализации отдаленных метастазов и возможные стратегии в терапии каждого конкретного случая.

Лечение РЖ с метастазами в печень

По имеющимся в литературе данным, средняя продолжительность жизни пациентов с метастазами в печень при РЖ составляет 11 мес., а 5-летняя выживаемость — не более 20 % [3]. Печеночные метастазы РЖ подразделяются на два типа: синхронные, которые возникают до, во время гастрэктомии или в течение 6 мес. после нее, и метастатические, возникающие через 6 мес. после операции.

Согласно клиническим рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network), РЖ с метастазами в печень рассматривается как нерезектабельная опухоль IVb стадии. В таком случае рекомендуется проводить системную полихимиотерапию по схемам цисплатин и 5-фторурацил, оксалиплатин и 5-фторурацил с добавлением ниволумаба при значении показателя, отражающего отношение количества клеток, экспрессирующих PD-L1, к количеству всех опухолевых клеток, больше 5 (CPS > 5) [4].

Однако анализ данных последних клинических исследований показал, что существуют и другие режимы лечения. Например, при HER2-негативном распространенном РЖ результаты исследования SPIRITS показали превосходство S-1 (тегафур, 5-хлоро-2,4-дигидропиримидин, отерацил калия) в сочетании с цисплатином, по сравнению с применением только S-1. Кроме того, результаты исследования G-SOX показали, что комбинация S-1 с оксалиплатином, превосходящая комбинацию S-1 с цисплатином по безопасности и простоте применения, не уступает ей и по эффективности. При HER2-положительном распространенном РЖ результаты клинического исследования ToGA продемонстрировали, что режим химиотерапии, состоящий из капецитабина или фторурацила и цисплатина в сочетании с трастузумабом, является перспективным вариантом терапии. Zai Luo, Zeyin Rong, and Chen Huang отмечают, что несмотря на значительные успехи в химиотерапии и таргетной биологической терапии РЖ, до настоящего времени медиана выживания пациентов с отдаленными

метастазами в печень составляет от 7 до 14,1 мес. [5].

В качестве альтернативных методов лечения РЖ с отдаленными метастазами в печень предлагаются следующие варианты, объединенные под общим названием «печень-направленная терапия» (liver-directed therapy):

- 1) резекция печеночных метастазов;
- 2) радиочастотная абляция (РЧА);
- 3) микроволновая абляция (МВА);
- 4) инфузионная химиотерапия через печеночную артерию;
- 5) трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ);
- 6) стереотаксическая лучевая терапия [6].

Ali Guner, Reyuan Yildirim подчеркивают, что успешность применения вышеперечисленных методов лечения зависит от 2 значимых факторов: правильного отбора пациентов и выбора наиболее подходящего для каждой конкретной ситуации способа лечения. Общими показаниями для печени-направленной терапии являются:

- 1) отсутствие внепеченочных гематогенных метастазов и перитонеальной диссеминации;
- 2) возможность полной циторедукции метастазов в ходе проведения лечения;
- 3) удаление первичной опухоли желудка с диссекцией соответствующих ЛУ.

К факторам, влияющими на возможность применения хирургических методов лечения, также относятся: возраст, общее состояние, согласие пациента, местоположение, размер, количество и время появления метастатических очагов [6].

Paolo Aurello и соавт., проведя анализ имеющихся ретроспективных исследований, подчеркивают отсутствие конкретных прогностических факторов хирургического лечения печеночных метастазов. Ряд исследователей в качестве предикторов отрицательных результатов выделяют поражение регионарных ЛУ (N-стадию), степень распространенности метастазов в печени и хирургические вмешательства на ней, другие — степень дифференцировки первичной опухоли и степень инвазии опухоли в слои желудка (T-стадию). В ходе многомерного анализа, результаты которого опубликованы в статье Tomoki Ryu и соавт., помимо вышеперечисленных, были выделены дополнительные прогностические факторы, а именно повышение таких онкомаркеров, как раковый эмбриональный антиген (РЭА) и СА19-9 [35]. В других исследованиях единственным значимым негативным прогностическим фактором указывается размер метастатических очагов — более 5 см. Еще одним вопросом, рассматриваемым в данной статье, является влияние времени формирования очага (синхронный или метастатический) в печени на значение 1,3- и 5-летней выживаемости.

Авторы указывают, что в двух исследованиях сообщается о значительно более длительной продолжительности жизни пациентов, перенесших резекцию печени по поводу метастазов, по сравнению с пациентами с синхронными метастазами. Tatsubayashi и соавт. также отмечают, что послеоперационные осложнения чаще встречаются у пациентов с синхронными метастазами и что время их пребывания в стационаре значительно больше [7].

Min Sun и соавт. подчеркивают, что резекция печеночных метастазов демонстрирует превосходные результаты в отношении 1-летней выживаемости, а РЧА значительно улучшает показатели общей, 2- и 3-летней выживаемости. Так, Tsujimoto и соавт. показали, что 5-летняя выживаемость больных РЖ с отдалёнными метастазами в печень после их резекции составила 31,5 %, а медиана общей выживаемости — 34 мес. Важными прогностическими факторами являются размеры опухоли желудка менее 6 см и лимфодиссекция D2. Ретроспективное многоцентровое когортное исследование Song также подтвердило эффективность хирургической резекции печеночных метастазов РЖ, о чем свидетельствует показатель 3-летней выживаемости пациентов — 47,6 %. Согласно ретроспективным исследованиям Tang и соавт., РЧА является допустимым методом лечения РЖ при наличии одиночного метастаза в печени размером не более 3 см [8]. Исследование Hwang и соавт. доказало, что чрескожная РЧА под ультразвуковым контролем в сочетании с химиотерапией безопасна и эффективна при лечении пациентов с метастазами в печень. Назначение химиотерапии после РЧА является важным фактором, влияющим на выживаемость пациентов. Общая выживаемость таких пациентов через 1, 2, 3 и 5 лет составила 70,45 %, 42,90 %, 20,32 % и 10,16 % соответственно [9].

Помимо РЧА также может использоваться методика микроволновой абляции (МВА). Первый метод основан на воздействии на опухолевые клетки электрическим током, а второй — энергией электромагнитных полей. Результатом и того и другого воздействия является коагуляционный некроз опухолевых клеток. По мнению Ali Guner, Reuyan Yildirim, преимуществами данных методов являются: меньшая инвазивность, по сравнению с резекцией печени, безопасность и воспроизводимые характеристики. Но несмотря на данные преимущества, в ряде источников сообщается, что РЧА может осложниться такими состояниями, как транзиторная лихорадка, бактериемия, повышение активности печеночных ферментов, кровотечение в свободную брюшную полость из-за повреждения печеночной паренхимы и формирование абсцес-

са. По сравнению с РЧА, МВА реже протекает со значимыми осложнениями, при этом может воздействовать на очаги большего размера, а в месте приложения энергии не возникает обугливания тканей [6].

Метод трансартериальной химиоэмболизации наиболее часто применяется для лечения печеночных метастазов колоректального рака, но в настоящее время он рассматривается и в качестве одного из возможных вариантов печень-направленной терапии при РЖ. Robert W. Lentz and Wells A. Messersmit подчеркивают низкую эффективность и неоправданно высокую стоимость данного метода лечения: «...добавление трансартериальной радиоэмболизации к стандартной системной терапии второй линии у пациентов с неоперабельными метастазами в печень колоректального рака в крупном рандомизированном контролируемом исследовании минимально улучшает выживаемость без прогрессирования, но не улучшает общую выживаемость и вызывает повышенную токсичность» [10].

Kecheng Zhang и Lin Chen предложили собственную клиническую классификацию метастазов РЖ в печень, основанную на вероятности успешного хирургического лечения. Авторы выделили 3 типа метастазов: резектабельные (I тип), потенциально резектабельные (II тип) и нерезектабельные (метастазы только в печень — IIIa и метастазы в печень и другие органы — IIIb). Для первой группы наиболее предпочтительным методом лечения, по мнению авторов, является резекция метастатических очагов, для второй группы — трансартериальная химиоэмболизация, инфузионная химиотерапия через печеночную артерию. При локализации очага в труднодоступных местах, например, в воротах печени, может быть применена стереотаксическая лучевая терапия или лучевая терапия с модулированной интенсивностью. Пациентам, находящимся в тяжёлом состоянии, может быть проведена РЧА. Для третьей группы больных наиболее подходящими методами лечения являются химио- и иммунотерапия, а в случае отсутствия эффекта после применения второй линии химиотерапии — ТАХЭ и инфузионная химиотерапия через печеночную артерию, в некоторых случаях и лучевая терапия [3].

Метод инфузии химиопрепаратов в печеночную артерию основан на том, что клетки печени имеют двойное кровоснабжение: опухолевые клетки — из печеночной артерии, а нормальные гепатоциты — из портальной вены. Инфузия в печеночную артерию создает высокую концентрацию химиопрепарата непосредственно в метастатическом очаге. По сравнению с ТАХЭ и РЧА, инфузионная химиотерапия через пече-

ночную артерию имеет ряд преимуществ: во-первых, она не уступает другим методам по эффективности, при этом в меньшей степени повреждает здоровые гепатоциты; во-вторых, инфузионная химиотерапия эффективна как при визуализируемых, так и при микрометастазах, в то время как РЧА может применяться только при больших опухолевых очагах в количестве не менее 4–5 [11].

W. Qiang и соавт. акцентируют внимание на том, что несмотря на эффективность инфузионной химиотерапии через печеночную артерию в отношении метастатических очагов в печени, подавление прогрессирования внепеченочных метастазов не происходит, что может приводить к прогрессированию в других локализациях. Именно поэтому они предлагают сочетать системную химиотерапию с инфузионным введением препаратов через печеночную артерию [12].

Относительно стереотаксической лучевой терапии на данный момент существуют лишь описания нескольких клинических случаев, при которых применение этого метода было успешным [13].

Лечение РЖ с метастазами в брюшину

Синхронные перитонеальные метастазы выявляются в 17 % случаев первично диагностированного РЖ, особенно часто у пациентов более молодого возраста [14]. Метастазы РЖ в брюшину сложно диагностируются, т. к. в большинстве случаев их не удастся обнаружить с помощью стандартных методов визуализации (компьютерная томография — КТ). Они являются устойчивыми к традиционным схемам системной химиотерапии (частота ответа составляет менее 14 %) [15]. Все эти факторы обуславливают крайне неблагоприятные прогнозы метастатического РЖ с медианой выживаемости менее 1 года [16] (по другим данным — 3–7 мес.) [14, 17].

Онкологические сообщества по всему миру предлагают различные методы лечения РЖ с метастазами в брюшину. Так, NCCN и Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) рекомендуют лишь паллиативную системную химиотерапию, однако большинство высокоспециализированных центров в Сингапуре, Японии, Корее, Китае, США и Франции сейчас применяют более агрессивные стратегии лечения, включающие в качестве монотерапии или в сочетании с циторедуктивными операциями интраперитонеальную химиотерапию и конверсионную хирургию [16]. Несмотря на то, что существуют исследования, которые доказывают неэффективность системной химиотерапии при перитонеальном метастазировании ввиду суще-

ствования перитонеально-плазматического барьера и низкой васкуляризации опухолевой ткани, она по-прежнему остается стандартизированным методом первой линии терапии у пациентов с метастазами в брюшину [18].

В качестве альтернативного способа лечения было предложено интраперитонеальное введение химиопрепаратов в сочетании с циторедуктивной операцией или без неё. Данная тактика может быть применена в качестве профилактики, адьювантной и неoadьювантной терапии или паллиативной помощи пациентам со злокачественным асцитом [6].

В современных публикациях описано две методики интраперитонеального введения химиопрепаратов: гипертермическая внутрибрюшная химиотерапия (Intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion — HIPEC) и внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy — PIPAC).

HIPEC — это метод прямого воздействия химиотерапевтического агента на злокачественные клетки брюшины в условиях гипертермии, позволяющий применять химиопрепарат в более высоких дозах с низкой системной токсичностью. Данные, представленные в литературе относительно эффективности этого метода в рамках интраоперационного лечения, неоднозначны. Более того, в большинство исследований были включены пациенты исключительно азиатского происхождения, а в настоящий момент имеются данные, демонстрирующие различия для РЖ в эпидемиологии, диагностике, лечении и прогнозе у пациентов монголоидной и европеоидной рас [19].

Согласно данным, представленным в литературе, наибольшую эффективность методика HIPEC продемонстрировала в качестве адьювантного метода лечения больных с резектабельным РЖ [32]. Существует несколько вариантов проведения HIPEC: открытый, закрытый и лапароскопический. Открытый способ, в большинстве случаев, сочетается с циторедуктивными операциями, а закрытый и лапароскопический способы применяются в адьювантном режиме [37].

Согласно результатам рандомизированного мультицентрового исследования GASTRIPeC, значимых различий в общей выживаемости после циторедуктивной операции в сочетании с HIPEC-терапией и после исключительно циторедуктивной операции выявлено не было (14,9 мес.). Однако показатель безрецидивной выживаемости пациентов после циторедуктивной операции составил 3,5 мес., а после циторедуктивной операции в сочетании с HIPEC — 7,1 мес. Также наблюдалось улуч-

шение показателя выживаемости без отдаленных метастазов: после циторедуктивной операции — 9,2 мес., а после циторедуктивной операции при добавлении HIPEC — 10,2 мес. [33]. В этом исследовании помимо вышеперечисленных критериев эффективности метода представлен показатель 5-летней выживаемости пациентов, который составил около 10 % при применении HIPEC, в сравнении с 0 % выживаемостью в течение 5 лет при проведении исключительно циторедуктивной операции, что в отношении лечения, восстановление после которого может занять от 4 до 6 мес., является более значимым показателем действенности метода [20].

В. Rau и соавт. подчеркивают наличие значимой зависимости между индексом перитонеального карциноматоза (ИПК), объемом циторедукции и общей выживаемостью. В ходе ретроспективного исследования все пациенты в зависимости от ИПК были разделены на 3 группы: первая группа — ИПК от 0 до 6, вторая — от 7 до 15 и третья — от 16 до 39. В первой группе медиана общей выживаемости составила 18 мес., во второй группе — 12 мес., в третьей группе — 5 мес. соответственно. Полной циторедукции (R0), согласно данным исследования, удалось достичь в 71,6 % всех случаев. Медиана общей выживаемости у пациентов R0 составила 13 мес. По приведенным исследователями результатам были сделаны следующие выводы: важным прогностическим фактором является степень перитонеального распространения, который отражается в показателе ИПК. Достижение полной циторедукции R0 напрямую связано с объемом опухолевой диссеминации, таким образом, при высоком ИПК и распространении на серозный слой тонкой кишки полная циторедукция не представляется возможной. Результаты исследования показали, что циторедуктивная операция у пациентов с ИПК больше 12 не рекомендуется. ИПК выше 15 соответствует медиане выживаемости не более 5 мес., тогда как у пациентов с ИПК до 6 медиана выживаемости составляет 18 мес. [15].

Относительно препаратов и режимов, которые лучше применять для интраабдоминальной противоопухолевой терапии, также нет единого мнения. Отмечается, что лекарства должны быть водорастворимыми, способными достигать и поддерживать высокое отношение внутрибрюшинной и плазматической концентраций, иметь быстрый клиренс, способность проникать глубоко в опухолевые узлы. При этом опухоль должна быть химиочувствительна по отношению к препарату. Наиболее подходящими и часто применяемыми препаратами являются: цисплатин, митомицин С, доксорубин и оксалиплатин.

В. Rau и соавт. подчеркивают, что несмотря на отсутствие клинических исследований, сравнивающих эффекты различных схем, данные, полученные в результате экспериментальных работ, свидетельствуют об отсутствии значимых различий в проведении монотерапии или в сочетании двух препаратов [15].

Brian D. Badgwell подчеркивают безопасность и эффективность применения таксанов (паклитаксела и доцетаксела) ввиду небольшого диаметра и гидрофобного характера их молекул, что способствует более длительной экспозиции препаратов в перитонеальной полости. Однако остается открытым вопрос относительно усиления их цитотоксичности при одновременном применении высоких температур. Исследование PERISCOPE I показало, что при перитонеальных метастазах гастрэктомия в сочетании с циторедукцией и HIPEC безопасна и выполнима с использованием 460 мг/м² оксалиплатина и 50 мг/м² доцетаксела в условиях нормотермии (37 градусов по Цельсию). В текущем клиническом исследовании PERISCOPE II продолжают оценивать эффективность такой комбинации. Исследователями акцентируется внимание на том, что сочетание циторедуктивной операции с HIPEC может увеличить общую выживаемость только при ИПК менее 10 [34].

Другим перспективным методом лечения пациентов, которым невозможно провести циторедуктивную операцию в сочетании с HIPEC из-за высокого индекса перитонеального карциноматоза, в настоящий момент является RИАС. Кроме того, согласно М. Aiyami и соавт., неблагоприятный гистологический тип опухоли (например, перстневидноклеточный рак) также может стать причиной более раннего назначения лечебного RИАС [21]. Методика RИАС основывается на распылении химиотерапевтического препарата в брюшной полости при помощи специальной форсунки-распылителя через лапароскопический доступ и применяется только в комбинации с системной химиотерапией. Преимущество данного метода заключается в том, что доставка химиопрепарата в виде аэрозоля позволяет ему лучше всасываться на поверхности брюшины [26]. Типичная схема терапии RИАС для паллиативного лечения распространенного РЖ включает, в среднем, 2,16 курсов RИАС с цисплатином 7,5 мг/м² и доксорубицином 1,5 мг/м² (RИАС C/D) с экспозицией 30 мин. при температуре 37 °С и внутрибрюшном давлении 12 мм.рт.ст. с интервалом в шесть недель [22]. Также имеются описания и других режимов, которые продемонстрировали свою эффективность, например, с уменьшением времени экспозиции до 15 мин. [36]. RИАС в настоящее время считается многообещающим

вариантом как паллиативной, так и неoadьювантной терапии перед циторедуктивной операцией. Однако требуются дополнительные рандомизированные исследования для оценки его эффективности в качестве полностью излечивающей и паллиативной терапии.

Лечение РЖ с метастазами в парааортальные лимфатические узлы

Согласно S. Lu и соавт., метастазы РЖ в парааортальные ЛУ встречаются в 17–40 % случаев распространённой формы заболевания, а статус N2 по TNM (метастазы в 3–6 регионарных ЛУ) считается признаком высокого риска наличия метастазов в парааортальных ЛУ [23]. Однако вопрос о необходимости диссекции парааортальных ЛУ остается дискуссионным. Согласно данным X.H. Zheng и соавт., ни D1-, ни D2- в сочетании с диссекцией парааортальных ЛУ, ни D3-лимфодиссекция с адьювантной химиотерапией не смогли увеличить выживаемость пациентов с измененными парааортальными ЛУ [24].

Японская группа клинической онкологии (Japan Clinical Oncology Group - JCOG) с 2000 г. провела три исследования II фазы (JCOG0001, JCOG0405 и JCOG1002), результаты которых показали, что, когда фактором инкурабельности являются только метастазы в парааортальные ЛУ, системная химиотерапия с последующей гастрэктомией D2 в сочетании с диссекцией парааортальных ЛУ может привести к хорошим долгосрочным результатам с 3-летней выживаемостью 27–58 % при достижении резекции R0, в то время как при проведении только хирургического лечения 3-летняя выживаемость пациентов с метастазами в парааортальные ЛУ составляет всего 5 %. Кроме того, в исследовании CheckMate649 было выявлено, что ингибиторы PD-1 в сочетании с химиотерапией при приемлемой безопасности, значительно продлевают выживаемость пациентов с распространенным РЖ, по сравнению с пациентами, которым была назначена только химиотерапия. У 10–20 % пациентов с распространенным РЖ во время потенциально излечивающей резекции также обнаруживается карциноматоз брюшины, особенно при стадии T3 или T4. Согласно результатам исследования DRAGON-06, в таком случае наиболее эффективной и менее токсичной тактикой является комбинация ингибитора PD-1 (синтилимаба) и системной химиотерапии (наб-паклитаксел, оксалиплатин, S-1) с последующей гастрэктомией D2, диссекцией парааортальных ЛУ и послеоперационной адьювантной внутрибрюшинной химиотерапией в сочетании с пероральным приемом S-1 и внутривенным введением синтилимаба [23].

Лечение РЖ с метастазами в легкие, головной мозг, кости, яичники

Метастазы РЖ в легкие (0,5–0,96 %), головной мозг (0,16–0,69 %) и кости (0,9–3,8 %) встречаются крайне редко. Большинство сообщений о метастазах рака в кости и головной мозг являются описаниями клинических случаев [25].

Одним из эффективных методов лечения при данных локализациях метастазов является предоперационная химиотерапия с последующей резекцией как первичных очагов, так и метастатических — конверсионная хирургия. Основываясь на заключениях Японской исследовательской группы метастатических опухолей легких, 5-летняя выживаемость после удаления метастазов РЖ в легкие составила 28 %. При костных метастазах паллиативная химиотерапия является важным фактором улучшения выживаемости. В ретроспективном исследовании Y. Zhang и соавт., основанном на анализе 231 пациента с метастазами в головной мозг, была также подтверждена эффективность хирургического вмешательства в сочетании с химиотерапией [27].

Метастазы в яичники (опухоль Крукенберга) встречаются только у 2 % женщин с диагнозом РЖ [28]. Согласно данным R. Lionetti и соавт., циторедуктивная операция с достижением R0 — это метод лечения, показывающий превосходные результаты в улучшении общей выживаемости у пациентов с опухолью Крукенберга. Это подтверждается результатами ретроспективного исследования, которое проводилось с 2006 по 2016 гг. и показало, что общая выживаемость была значительно выше в группе пациентов, которым провели метастазэктомию (14 мес.), чем в группе без метастазэктомии (8 мес.) среди пациентов с синхронными опухолями Крукенберга. Аналогичные результаты были и у пациентов с метастазами в яичники (14 мес. при проведении метастазэктомии и 8 мес. без нее) [29]. Результаты применения системной химиотерапии при данной локализации метастазов противоречивы. НИПЕС показала свою эффективность как сама по себе, так и в сочетании с циторедуктивной операцией и была связана с меньшим количеством побочных эффектов, чем системная химиотерапия. Улучшение показателей выживаемости от применения лишь неoadьювантной химиотерапии до сих пор не подтверждено. Таким образом, сочетание циторедуктивной операции R0 с НИПЕС представляется наиболее эффективным и безопасным подходом в лечении пациентов с метастазом РЖ в яичник [30]. Согласно результатам другого исследования, продолжительность средней выживаемости у пациентов с метастазами

метастазами в яичник, которым была проведена циторедуктивная операция и НИРЭС, составила 15,5 мес., а у больных только после циторедуктивной операции — 10,4 мес. Однако у пациенток с изолированными метастазами в яичники (без перитонеального карциноматоза) показатели средней выживаемости были одинаковыми. Таким образом, авторы данной статьи делают следующее заключение: использование НИРЭС после циторедуктивной операции может улучшить продолжительность жизни пациенток с метастазами в яичники с небольшим количеством осложнений, но применение НИРЭС при изолированных метастазах в яичники не рекомендуется [31].

Заключение

Метастатический РЖ — это нередкая ситуация в настоящее время из-за агрессивной биологии опухоли. Стандартным лечением генерализованного РЖ, по рекомендациям всех мировых онкологических сообществ, является системная химиотерапия. Отдельные варианты терапии могут быть применены такой группе больных лишь в рамках клинических исследований. Проведенные исследования, особенно направленные на применение различных методов лечения перитонеального карциноматоза, метастазов в печень и парааортальные ЛУ, показали преимущества персонифицированного подхода в некоторых группах больных. Таким образом, в свете современной литературы, всех пациентов с метастатическим РЖ не следует считать инкурабельными, и в рамках мультидисциплинарного подхода в специализированных онкологических центрах следует рассматривать возможные варианты комбинированного системного и местного лечения таких больных в индивидуальном порядке. В дальнейшем, необходимы дополнительные исследования для изучения эффективности уже разработанных способов лечения и определения наиболее оптимального метода лечения пациентов с генерализованным РЖ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Захаренко А.А. — идея публикации, одобрение финальной версии рукописи;

Вовин К.Н. — идея публикации, обработка материала, написание и редактирование текста статьи;

Золотухина А.Е. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, техническое редактирование, оформление библиографии;

Беляев М.А., Хамид А. Х., Свечкова А.А. — научное редактирование статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Zakharenko A.A. — provided the idea for publication and approved the final version of the manuscript;

Vovin K.N. — provided the idea for publication, processed the material, drafted the article, analysed and interpreted the data;

Zolotukhina A.E. — reviewed publications related to the topic of the article, performed technical editing, and organised the references;

Belyaev M.A., Khamid A., Svechkova A.A. — performed critical revision.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Stomach. The Global Cancer Observatory. December, 2020. International Agency for Research on Cancer (IARC). 1965-2024.-URL: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/7-Stomach-fact-sheet.pdf>
2. Куваев Р.О., Кашин С.В., Никонов Е.Л., et al. Ранний рак желудка: современные методики скрининга, эндоскопической диагностики и малоинвазивного лечения. *Доказательная гастроэнтерология*. 2014; 3(3): 44-51. [Kuvaev R.O., Kashin S.V., Nikonov E.L., et al. Early stomach cancer: the modern methods for screening, endoscopic diagnostics, and minimally invasive treatment. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2014; 3(3): 44-51. (In Rus)].
3. Zhang K., Chen L. Chinese consensus on the diagnosis and treatment of gastric cancer with liver metastases. *Ther Adv Med Oncol*. 2020; 12: 1758835920904803.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1758835920904803>.
4. Ajani J.A., D'Amico T.A., Bentrem D.J., et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022; 20(2): 167-192.-DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0008>.
5. Luo Z., Rong Z., Huang C. Surgery strategies for gastric cancer with liver metastasis. *Front Oncol*. 2019; 9: 1353.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01353>.
6. Guner A., Vildirim R. Surgical management of metastatic gastric cancer: moving beyond the guidelines. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2019; 4: 58.-DOI: <https://doi.org/10.21037/tgh.2019.08.03>.
7. Aurello P., Minervini A., Pace M., et al. The role of surgery in the treatment of metachronous liver metastasis from gastric cancer: a systematic review. *Anticancer Res*. 2022; 42(1): 25-33.-DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancer.15453>.
8. Sun M., Ding H., Zhu Z., et al. Identifying optimal surgical intervention-based chemotherapy for gastric cancer patients with liver metastases. *Front Oncol*. 2021; 11: 675870.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.675870>.
9. Fan X., Zhang Y., Zhang M., et al. Ultrasound-guided secondary radiofrequency ablation combined with

- chemotherapy in gastric cancer with recurrent liver metastasis. *Transl Cancer Res.* 2020; 9(4): 2349-2356.-DOI: <https://doi.org/10.21037/tcr.2020.03.45>.
10. Lentz R.W., Messersmith W.A. Transarterial radioembolization in patients with unresectable colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol.* 2021; 39(35): 3887-3889.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01993>.
 11. Wang K., Zhang X., Wei J., et al. Hepatic arterial infusion oxaliplatin plus oral S-1 chemotherapy in gastric cancer with unresectable liver metastases: a case series and literature review. *Cancer Manag Res.* 2020; 12: 863-870.-DOI: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S233123>.
 12. Qiang W., Shi H., Wu J., et al. Hepatic arterial infusion combined with systemic chemotherapy for patients with extensive liver metastases from gastric cancer. *Cancer Manag Res.* 2020; 12: 2911-2916.-DOI: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S245697>.
 13. Akamaru Y., Wada N., Adachi S., et al. [Two Cases of Liver Metastasis from Gastric Cancer Achieving Long-Term Survival Successfully Treated with Stereotactic Body Radiotherapy(SBRT) (In Japanese)]. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2019; 46(13): 2110-2112.
 14. Rau B., Brandl A., Thuss-Patience P., et al. The efficacy of treatment options for patients with gastric cancer and peritoneal metastasis. *Gastric Cancer.* 2019; 22(6): 1226-1237.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10120-019-00969-1>.
 15. Rau B., Brandl A., Piso P., et al. Peritoneal metastasis in gastric cancer: results from the German database. *Gastric Cancer.* 2020; 23(1): 11-22.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10120-019-00978-0>.
 16. Gwee Y.X., Chia D.K.A., So J., et al. Integration of genomic biology into therapeutic strategies of gastric cancer peritoneal metastasis. *J Clin Oncol.* 2022; 40(24): 2830.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02745>.
 17. Gronau F., Feldbruegge L., Oberwittler F., et al. HIPEC in peritoneal metastasis of gastric origin: a systematic review of regimens and techniques. *J Clin Med.* 2022; 11(5): 1456.-DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11051456>.
 18. Bonnot P.E., Piessen G., Kepenekian V., et al. Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastases (CYTO-CHIP study): a propensity score analysis. *J Clin Oncol.* 2019; 37(23): 2028-2040.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01688>.
 19. Russo A.E., Strong V.E. Gastric cancer etiology and management in Asia and the West. *Annu Rev Med.* 2019; 70: 353-367.-DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-081117-043436>.
 20. Badgwell B.D. Don't call it a comeback-HIPEC for gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2022; 29(12): 7244-7245.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-022-12383-6>.
 21. Alyami M., Hubner M., Grass F., et al. Pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy: rationale, evidence, and potential indications. *Lancet Oncol.* 2019; 20(7): e368-77.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30318-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30318-3).
 22. Javanbakht M., Mashayekhi A., Branagan-Harris M., et al. Cost-effectiveness analysis of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in patients with gastric cancer and peritoneal metastasis. *Eur J Surg Oncol.* 2022; 48(1): 188-196.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.08.024>.
 23. Lu S., Chen Y.G., Liu X.W., et al. A phase II study of perioperative treatment in gastric cancer with No.16a2/b1 lymph node metastasis: DRAGON-06 trial. *Future Oncol.* 2022; 18(39): 4239-4349.-DOI: <https://doi.org/10.2217/fon-2022-0718>.
 24. Zheng X.H., Zhang W., Yang L., et al. Role of D2 gastrectomy in gastric cancer with clinical para-aortic lymph node metastasis. *World J Gastroenterol.* 2019; 25(19): 2338-2353.-DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i19.2338>.
 25. Qiu M.Z., Shi S.M., Chen Z.H., et al. Frequency and clinicopathological features of metastasis to liver, lung, bone, and brain from gastric cancer: A SEER-based study. *Cancer Med.* 2018; 7(8): 3662-3672.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.1661>.
 26. Захаренко А.А., Беляев М.А., Вerveкин И.В., Палтышев И.А. Методы профилактической внутрибрюшинной химиотерапии в лечении рака желудка с высокими рисками перитонеального канцероматоза (обзор литературы). *Вопросы онкологии.* 2023; 69(2): 195-202.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-2-195-202>. [Zakharenko A.A., Belyaev M.A., Vervekin I.V., Paltyshev I.A. Preventive intraperitoneal chemotherapy in treating gastric cancer with high-risk peritoneal carcinomatosis (literature review). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2023; 69(2): 195-202.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-2-195-202>. (In Rus)].
 27. Zhang Y., Lin Y., Duan J., et al. A population-based analysis of distant metastasis in stage IV gastric cancer. *Med Sci Monit.* 2020; 26: e923867.-DOI: <https://doi.org/10.12659/MSM.923867>.
 28. Gligorievski A. Appearance of Krukenberg tumor from gastric carcinoma, ultrasound and computed tomography evaluation. *Digestive Medicine Research.* 2018; 1: 3-3.-DOI: <https://doi.org/10.21037/dmr.2018.06.01>.
 29. Ma F., Li Y., Li W., et al. Metastectomy improves the survival of gastric cancer patients with krukenberg tumors: a retrospective analysis of 182 patients. *Cancer Manag Res.* 2019; 11: 10573-10580.-DOI: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S227684>.
 30. Lionetti R., De Luca M., Travaglio A., et al. Treatments and overall survival in patients with Krukenberg tumor. *Arch Gynecol Obstet.* 2019; 300(1): 15-23.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05167-z>.
 31. Wu X.J., Yuan P., Li Z.Y., et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves the survival of gastric cancer patients with ovarian metastasis and peritoneal dissemination. *Tumour Biol.* 2013; 34(1): 463-9.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s13277-012-0571-4>.
 32. Хомяков В., Соболев Д., Колобаев И., et al. Конверсионная хирургия при раке желудка IV. Обзор литературы и опыт МНИОИ им. П.А. Герцена. *Вопросы онкологии.* 2020; 66(1), 50-57.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-1-50-57>. [Khomiakov V.M., Sobolev D.D., Kolobaev I.V., et al. Conversion surgery for stage IV gastric cancer. Literature review and own experience. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2020; 66 (1): 50-57.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-1-50-57>. (In Rus)].
 33. Rau B., Lang H., Koenigsrainer A., et al. Effect of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on cytoreductive surgery in gastric cancer with synchronous peritoneal metastases: the phase III GASTRIPEC-I trial. *J Clin Oncol.* 2023.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02867>.
 34. Rau B., Feldbrügge L., Gronau F., et al. Indication of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer (Gastripec, Gastrichip). *Visc Med.* 2022; 38(2): 81-89.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000522604>.
 35. Ryu T., Takami Y., Wada Y., et al. Oncological outcomes after hepatic resection and/or surgical microwave ablation for liver

- metastasis from gastric cancer. *Asian J Surg.* 2019; 42(1): 100-105.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2017.09.005>.
36. Захаренко А.А., Беляев М.А., Трушин А.А., et al. Первые результаты применения лапароскопической аэрозольной внутрибрюшинной химиотерапии (PIPAC) при лечении карциноматоза брюшины у больных раком желудка. *Вопросы онкологии.* 2018; 64(2): 222-227.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-2-222-227>. [Zakharenko A.A, Belyaev M.A, Trushin A.A., et al First results of laparoscopic pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in treatment for peritoneal carcinomatosis in patients with gastric cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2018; 64(2): 222-227.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-2-222-227>. (In Rus)].
37. Захаренко А.А., Беляев М.А., Трушин А.А., et al. Сравнительный анализ эффективности различных методов регионарной внутрибрюшинной химиотерапии. *Вопросы онкологии.* 2018; 64(2): 266-271.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-2-266-271>. [Zakharenko A.A, Belyaev M.A, Trushin A.A., et al. Comparative analysis of the efficacy of various methods of regional intraperitoneal chemotherapy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2018; 64 (2): 266-271.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-2-266-271>. (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 16.11.2023

Прошла рецензирование / Reviewed / 18.12.2023

Принята к печати / Accepted for publication / 21.12.2023

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Александр Анатольевич Захаренко / Aleksander A. Zakharenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8514-5377>, SPIN: 3209-8677.

Кирилл Николаевич Вовин / Kirill N. Vovin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7425-8202>, SPIN: 2051-3124.

Александра Евгеньевна Золотухина / Aleksandra E. Zolotukhina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-1972-1660>.

Михаил Алексеевич Беляев / Mikhail A. Belyaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0830-3797>, SPIN: 8885-3644.

Абдо Хейрутдинович Хамид / Abdo Kh. Khamid / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4191-723X>, SPIN: 2917-9713.

Анна Алексеевна Свечкова / Anna A. Svechkova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0326-2957>, SPIN: 8744-4334.





© В.И. Егоров^{1,2}, Ф.Ш. Ахметзянов^{1,2}

Возможности прогнозирования, профилактики и лечения панкреатического свища после панкреатодуоденальных резекций

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, Российская Федерация

²Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», г. Казань, Российская Федерация

© Vasilii I. Egorov^{1,2}, Foat Sh. Akhmetzyanov^{1,2}

Prediction, Prevention and Treatment of Pancreatic Fistula after Pancreatoduodenectomy

¹Kazan State Medical University, Kazan, the Russian Federation

²Tatarstan Regional Clinical Cancer Center, Kazan, the Russian Federation

Панкреатический свищ является самым частым и опасным осложнением после хирургического лечения рака поджелудочной железы. Развитие свища значительно ухудшает как ближайшие, так и отдаленные результаты лечения этой патологии, снижает качество жизни пациентов. В данной работе освещены основные исследования, которые посвящены изучению панкреатических фистул после панкреатодуоденальных резекций. Основной упор сделан на понятие и современной классификации панкреатических фистул, возможностях ее прогнозирования, методах профилактики и лечения данного осложнения. Изучена роль инструментальных методов лечения в прогнозировании свища после операции, их корреляции с клиническими данными. Рассмотрены различные консервативные и хирургические способы профилактики свища, роль формирования наружной вирсунгостомы. Приведены основные способы лечения панкреатической фистулы. Причины и механизмы панкреатического свища многогранны, а ее последствия могут оказать значительное негативное влияние на продолжительность и качество жизни пациента. В связи с этим роли прогнозирования панкреатического свища и применению методов профилактики следует уделять особое внимание.

Ключевые слова: панкреатический свищ; рак поджелудочной железы; панкреатодуоденальная резекция; вирсунгостома; панкреатэктомия

Для цитирования: Егоров В.И., Ахметзянов Ф.Ш. Возможности прогнозирования, профилактики и лечения панкреатического свища после панкреатодуоденальных резекций. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(5): 835-842.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-835-842

✉ Контакты: Егоров Василий Иванович, drvasiliy21@gmail.com

Pancreatic fistula represents the most common and dangerous complication following surgery for pancreatic cancer. The development of a fistula significantly worsens both the immediate and long-term outcomes of treating this condition and reduces the quality of life of a patient. This paper highlights the main publications that study pancreatic fistulas after pancreatoduodenectomy. It emphasizes the concept and modern classification of pancreatic fistula, explores the possibilities of predicting this complication, and reviews methods for its prevention and treatment. We have investigated the role of instrumental treatment methods in predicting fistula formation after surgery and their correlation with clinical data. The discussion includes various conservative and surgical methods for preventing fistulas and examines the role of creating an external vesungostomy. The paper also describes the main methods for treating pancreatic fistulas. The causes and mechanisms of pancreatic fistula are diverse, and its consequences can have a significant negative impact on the length and quality of life of patients. Therefore, particular attention should focus on predicting pancreatic fistula and using methods to prevent it.

Keywords: pancreatic fistula; pancreatic cancer; pancreatoduodenectomy; wirsungostomy; pancreatectomy

For Citation: Vasilii I. Egorov, Foat Sh. Akhmetzyanov. Prediction, prevention and treatment of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(5): 835-842. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-835-842

Введение

С ростом заболеваемости раком поджелудочной железы (РПЖ), а также положительными сдвигами в неoadьювантной терапии значительно повысилась частота выполнения оперативных

вмешательств при данной патологии [1, 2]. Хирургические методы лечения, несмотря на характер течения РПЖ, на сегодняшний день все ещё являются определяющими в достижении отдаленных результатов [2]. Операции, выполняемые при РПЖ, довольно объемные, травматичные и

сопряжены высоким риском послеоперационных осложнений [3]. Наиболее частым осложнением после хирургических вмешательств по поводу РПЖ являются панкреатические фистулы (ПФ), частота которых может достигать 30 % и более [4]. Развитие ПФ, в свою очередь, влечет риск опосредованных грозных осложнений в виде абсцессов, сепсиса, перитонита, арозивных кровотечений, что ухудшает ближайшие результаты [5]. ПФ после операции может значительно отдалить сроки начала адьювантной терапии или же полностью исключить возможность ее проведения, что, в свою очередь, ведет к ухудшению отдаленных результатов лечения [6]. Прогнозирование развития ПФ, пути профилактики и тактика лечения при ПФ являются актуальным вопросом для улучшения как ближайших, так и отдаленных результатов.

Понятие и классификация панкреатической фистулы

Под понятием панкреатическая фистула, по последней классификации Международной группы по изучению панкреатических свищей (International Study Group of Pancreatic Surgery — ISGPS), подразумевается поступление из брюшной полости любого количества жидкости на третьи и более сутки с содержанием амилазы в три и более раза выше его уровня в сыворотке крови, и оно должно иметь клиническое значение для пациента (табл. 1) [7]. Тип А ПФ, по предыдущей классификации ISGPS, в настоящее время заменен на понятие «биохимическая утечка», и она не влияет на течение послеоперационного периода, хотя возможна выписка пациента с дренажом до трех недель [7]. ПФ класса В подразумевает собой клиническое значимое от-

деляемое из любого дренажа с повышенным содержанием амилазы, которое требует изменения тактики введения послеоперационного периода, значительного пролонгирования дренажа, либо ее коррекцию, либо необходимости установки нового дренажа, с целью дренирования скопления патологической жидкости. ПФ класса С, осложнение, когда возникает необходимость повторной операции (в т. ч. у пациентов типа В после малоинвазивного дренирования и появления позднего кровотечения) и/или развиваются значительные нарушения функции органов, вплоть до летального исхода [7].

Факторы развития панкреатического свища и его прогнозирования

Причиной развития ПФ при панкреатодуоденальной резекции (ПДР) служит в основном несостоятельность швов панкреатодигестивного анастомоза [8]. Независимые факторы риска развития ПФ в полной мере отражены в виде шкалы риска развития клинически значимой панкреатической фистулы (FRS) и модифицированная FRS (табл. 2 и 3 соответственно) [9, 10].

Как видно из табл. 2, в данной шкале используются в основном интраоперационные параметры, максимальное количество баллов может составлять 10. У пациентов, которые набрали 7 баллов и более риск развития клинически значимой ПФ составляет 88 % — группа высокого риска. В группе промежуточного риска (3–6 баллов) и низкого риска (1–2) риск ПФ — 22 % и 6 % соответственно. Пациенты, которые не набирают баллов ПФ, относятся к группе незначительного риска [9]. Значимость данной шкалы была подтверждена множеством исследований [11, 12, 13].

Таблица 1. Классификация панкреатических свищей ISGPS
Table 1. ISGPS classification for pancreatic fistulae

Событие	«Биохимическая утечка»	Тип В	Тип С
Уровень амилазы в дренажной жидкости > 3 раз уровня в сыворотке крови	да	да	да
Пролонгирование дренажа > 3 недель	нет	да	да
Клиническое значение для введения послеоперационного периода	нет	да	да
Необходимость в интервенционных дренированиях	нет	да	да
Лечебная ангиография при кровотечениях на фоне свища	нет	да	да
Повторная операция из-за свища	нет	нет	да
Инфекция на фоне свища	нет	Да, без нарушений функций органа	Да, с нарушением функции органа
Органная недостаточность*	нет	нет	да
Смерть на фоне свища	нет	нет	да

* послеоперационная органная недостаточность — необходимость повторной интубации, гемодиализа и/или инотропных препаратов > 24 часов при дыхательной, почечной или сердечной недостаточности соответственно.

Таблица 2. Шкала риска развития панкреатической фистулы (FRS)
Table 2. Pancreatic Fistula Risk Score scale

Фактор риска	Характеристика	Баллы
Текстура железы	Плотная	0
	Мягкая	2
Заболевание	Рак головки поджелудочной железы	0
	Иное	1
Диаметр протока железы, мм	5 и больше	0
	4	1
	3	2
	2	3
	1 и меньше	4
Интраоперационная кровопотеря, мл	Меньше 400	0
	401 – 700	1
	701 – 1000	2
	1001 и больше	3

Таблица 3. Модифицированная FRS шкала риска
Table 3. Modified FRS scale

Фактор риска	ОШ (95%ДИ)	Баллы
Женский пол		0
Мужской пол	2.15 (1.47–3.18)	2
ИМТ < 25 кг/м ²		0
ИМТ ≥ 25 кг/м ²	1.55 (1.04–2.32)	1
ОБ ≥ 2 мг/дц		0
ОБ < 2 мг/дц	2.07 (1.22–3.51)	1
Проток ПЖ ≥ 6 мм		0
Проток ПЖ 3-6 мм	2.89 (1.11–7.48)	3
Проток ПЖ < 3 мм	4.63 (1.77–12.10)	4
Твердая или промежуточная ПЖ		0
Мягкая ПЖ	2.71 (1.64–2.62)	2
Итого		10

Примечания: ИМТ — индекс массы тела, ОБ — общий билирубин, ПЖ — поджелудочная железа.

Модифицированная FRS разрабатывалась как альтернатива исходной в виду некоторых ее недостатков: одноцентровое исследование со стандартизированной хирургической техникой выполнения операций, использование в основном интраоперационных параметров, что исключает оценку риска до операции [10]. Данная шкала основана на единой базе Американского колледжа хирургов из 43 клиник с учетом выявленных независимых факторов риска ПФ (табл. 3).

Согласно разработанной шкале авторы выделили четыре группы риска развития клинически значимой ПФ: группа незначительно риска (0 %), группа низкого риска (менее 10 %), промежуточного риска (10–20 %), высокого риска (более 20 %). Основным преимуществом шкалы авторы считают возможность ее применения на

дооперационном этапе и тот факт, что в ее основе лежат результаты многоцентрового исследования [10].

Шкалы FRS и модифицированная FRS в полной мере отражают основные факторы риска развития ПФ после ПДР.

Есть данные о достоверном влиянии количества функционирующих ацинарных структур (ФАС) в риске развития ПФ [14]. Необходимо отметить, что понятие «мягкая железа» коррелирует с процентом ФАС и в вышеупомянутых шкалах этот показатель тоже учитывается. ФАС дает основания для проведения дополнительных профилактических мероприятий по снижению ПФ [14].

Изучено влияние лекарственного и лучевых методов неoadьювантного лечения на риск развития ПФ [15, 16, 17]. В обзоре S.L. Zetterval и соавт. освещено влияние разных видов

неoadьювантной терапии на ПФ. Выявлено, что неoadьювантная лучевая терапия значительно увеличивает риск ПФ, в то время как у пациентов, получавших только неoadьювантную химиотерапию, наоборот, частота ПФ была снижена. Повышение риска ПФ после лучевой терапии, вероятно, связано с ухудшением репаративных возможностей панкреатодигестивного анастомоза, в то время, как химиотерапия способствует фиброзированию железы и сокращению ацинарного компонента, тем самым снижая риск [17].

Изучена возможность лучевых методов диагностики для прогнозирования развития ПФ. Ю.С. Гальчина с соавт. определили возможности компьютерной томографии с контрастным усилением (КТ) в оценке объема культи поджелудочной роли и его влияния на развитие ПФ. Объем измеряли от проекции предполагаемой резекции ПЖ во время операции до хвоста. По результатам исследования авторы установили, что наиболее значимые факторы развития ПФ — объем культи ПЖ (ОШ 9,3, 95 % ДИ 9–9,8) и большая толщина железы (ОШ 8,6, 95 % ДИ 7,9–9,9). В группе пациентов с развитием клинически значимых ПФ толщина ПЖ была больше ($20 \pm 4,24$ мм vs $16,5 \pm 5,7$ мм; $p < 0,05$). Средние значения объемов культи ПЖ были выше в группе пациентов с развитием клинически значимого ПФ ($37,5$ (29; 75) см³ vs 27 ± 15 см³) [18].

Изучена корреляция данных предоперационной КТ с оценкой коэффициента накопления контрастного вещества в разных фазах исследования с плотностью паренхимы ПЖ, количеством ацинарных клеток, развитием ПФ. Плотность железы в нативную фазу сканирования, коэффициент накопления в выделительную фазу, «мягкая железа» являются основными показателями, которые коррелируют с количеством ацинусов, фиброзом и тяжелым течением послеоперационного периода [19].

Е.Н. Колесников с соавт. проводили исследование роли МРТ в прогнозировании развития ПФ и сравнение оригинальной предоперационной шкалы оценки риска развития панкреатического свища со шкалами риска FRS и модифицированной FRS [20]. Факторами риска из шкалы FRS являются: «мягкая» железа, морфологический тип опухоли; панкреатического протока менее 5 мм, кровопотеря более 400 мл. По данным модифицированной шкалы FRS, факторами риска являются: плотность железы, диаметр панкреатического протока, пол, индекс массы тела и уровень билирубина [9, 10]. Диагностическая ценность разработанной методики в прогнозировании ПФ составила 97,5 %. Статистический анализ показал достоверное отличие (критерий χ^2) при сравнении FRS и МРТ

шкалы ($p = 0,0477$), и тенденцию, при сравнении второй, модифицированной FRS и третьей МРТ ($p = 0,0544$) в плане достоверности прогнозирования [20].

А.Г. Мыльников с соавт. выделили три основных типа паренхимы ПЖ в отношении прогнозирования развития осложнений: 1) «благоприятная»: плотная, фиброзированная ПЖ, диаметр протока более 5 мм, чаще такая паренхима характерна для псевдотуморозного панкреатита и опухоли головки ПЖ; 2) «относительно благоприятная»: железа умеренно уплотнена, диаметр протока на уровне ее пересечения 3–5 мм; 3) «неблагоприятная»: ПЖ мягкая, сочная, дольчатая; ППЖ диаметром менее 3 мм с тонкой нежной стенкой, либо проток не определяется [21].

Тактика лечения при панкреатическом свище

Несмотря на то, что ПФ является основным и наиболее опасным осложнением ПДР, в настоящее время нет единого мнения и алгоритма лечения данного состояния. Согласно классификации ISGPS, в зависимости от наличия и выраженности клинических проявлений выделены три класса. В большинстве случаев ПФ типа В достаточно использовать пролонгирование дренирования или установку нового дренажа в брюшную полость [22].

Заживление свища может быть довольно длительным процессом, на который могут влиять различными факторы. А.В. Торба в своем исследовании установил, что достоверно независимыми факторам времени заживления ПФ являются: объем интраоперационной кровопотери (> 696 мл, $p = 0,0305$), способ формирования панкреатодигестивного анастомоза (у пациентов с модифицированным методом по Блумгарту было преимущество, $p = 0,0429$). В среднем разрешение свища фиксировано на 35 днях (диапазон 10–110 дней) [23].

Е.В. Степан с соавт. установили, что назначение октреотида в суточных дозах 600–900 мкг при лечении пациентов с ПФ позволяет уменьшить время заживления свища (34 ± 13 дней в группе пациентов, которые получали октреотид и 55 ± 23 дня в группе без октреотида), однако в работе нет статистических подтверждений [24]. Есть достаточно много исследований, направленных на изучение аналогов соматостатина, которые как подтверждают, так и опровергают их эффективность в профилактике и лечении ПФ [25, 26, 27].

Наиболее опасным для жизни пациента является ПФ класса С, при которой летальность достигает 20–35 %, и часто требуется проведение повторной операции ввиду развития массивного

кровотечения и гнойно-септических осложнений [28].

Развитие поздних кровотечений после операций на ПЖ в основном связывают с наличием свищей (панкреатических, желчных), вследствие негативного воздействия среды и литического разрушения стенки кровеносного сосуда [29, 30, 31]. Часто возникает так называемое «сторожевое кровотечение» (эпизод кровотечения, самостоятельно останавливающегося после спазмирования сосуда и его тромбирования), которое в 45 % случаях на 6–10 ч. предшествует повторному массивному кровотечению. Летальность при арозивных кровотечениях может достигать 43 % [29].

Повторные операции, как правило, проводят при неэффективности принятых мер при лечении ПФ типа В. Выполняются различные виды хирургического вмешательства [4, 5].

Санирование и адекватное дренирование являются основными вмешательствами при повторных операциях по поводу ПФ типа С, однако они сопряжены с риском последующих повторных операций вплоть до панкреатэктомии или разъединения анастомоза [4].

Основным преимуществом панкреатэктомии является полное удаление очага инфекции и снижение вероятности повторных операций [32, 33, 34]. В исследовании Balzano и соавт. при сравнении тотальной панкреатэктомии, дренирования и окклюзии вирсунгова протока не было выявлено различий в смертности и необходимости послеоперационной гемотрансфузии, однако период нахождения пациентов в отделении интенсивной терапии был короче в группе тотальной панкреатэктомии. Авторы отметили, что для нормального поддержания эндокринной функции этим пациентам проводилась также аутологичная трансплантация островков ПЖ [32]. Ribero и соавт. в своем сравнительном анализе показали, что тотальная панкреатэктомия сопряжена с высокой смертностью 43,5 %, в то время, как в группе пациентов, которым выполнялась наружная панкреатикостомия, смертей не было [33]. Paue и соавт. также подтвердили низкую смертность при наружном стентировании вирсунгова протока, более того данный метод позволил сохранить эндокринную и экзокринную функцию ПЖ у 75 % пациентов [34].

Наружная вирсунгостомия, как метод лечения, ПФ типа С продемонстрировала свою эффективность в ряде исследований [4, 5]. Послеоперационная летальность была сопоставима с санирующими операциями и панкреатэктомиями. После наружной вирсунгостомии сохраняется эндокринная функция ПЖ и возможность формирования отсроченного панкреатодигестивного анастомоза [4].

Профилактика

В случае прогнозирования высокого риска развития ПФ следует рассмотреть способы ее профилактики. Это прежде всего, касается способов обработки культуры поджелудочной железы — объем остаточной паренхимы, ее кровоснабжение, способы формирования панкреатодигестивного анастомоза, необходимость стентирования панкреатического протока.

Единственным эффективным вариантом стентирования панкреатического протока является наружная вирсунгостомия, которая при технически правильном выполнении позволяет исключить попадание агрессивного панкреатического сока в брюшную полость, тем самым предотвращая вторичные осложнения [21]. Более высокая эффективность наружной вирсунгостомии и ее безупречное выполнение достигается при первичном запланированном формировании в качестве обработки культуры ПЖ, чем после неудачно сформированного анастомоза или же после релапаротомий [21].

Результат мета-анализа С. Guo и соавт. подчеркивает, что только наружное стентирование имеет статистически значимую эффективность в предотвращении ПФ.

С целью профилактики ПФ предлагаются варианты двухэтапного формирования панкреатодигестивного анастомоза при высоком риске развития ПФ [4, 21].

А.А. Кригер с соавт. показали результаты применения глюкокортикостероидов при высоких цифрах функционирующих ацинарных структур (ФАС) при срочном гистологическом исследовании резекционной линии поджелудочной железы и доказали их эффективность для профилактики ПФ [14].

Кокрейновский обзор R.S. Koti и соавт. включил рандомизированные клинические исследования с использованием трех препаратов: соматостатин, октреотид, вапреотид. Был сделан вывод, что профилактическое назначение соматостатина и его аналогов снижает послеоперационные осложнения, в т. ч. частоту ПФ, но не влияет на послеоперационную смертность и необходимость в релапаротомии [25]. В другом метаанализе сравнивались соматостатин, октреотид и пасиреотид. Соматостатин и пасиреотид показали значимый эффект в предотвращении ПФ, в то время как октреотид не оказал значимого эффекта на частоту ПФ [26]. А. Nakeeb и соавт. оценили эффективность октреотида в исследовании у пациентов с узким панкреатическим протоком и мягкой паренхимой ПЖ. Был сделан однозначный вывод, что профилактическое назначение октреотида не снижает частоту ПФ — результаты идентичны контрольной

группе. Однако необходимо учитывать, что в качестве метода панкреатического анастомоза в данном исследовании использовалась панкреатикогастростомия, что не позволяет в полной мере экстраполировать данные результаты на все ПДР [27].

Механическая очистка кишечника не показала эффективности в профилактике инфекционных осложнений при ПФ [4].

Заключение

Развитие панкреатического свища значительно ухудшает не только ближайшие, но и отдаленные результаты лечения РПЖ [6]. Так, А.И. Дронов с соавт. установили статистически значимую разницу в выживаемости пациентов с ПОПФ и без них ($p = 0,02$) с медианой выживаемости 19 и 28 мес. соответственно [6]. Прогнозирование, профилактика и своевременная диагностика ПФ с адекватным ее лечением является актуальной проблемой в хирургии рака поджелудочной железы.

В вопросах предоперационного прогнозирования следует шире использовать возможности КТ и МРТ для планирования операции с целью профилактики ПФ и снижения ее частоты и прибегать к шкалам оценки риска развития свищей.

В случае прогнозирования высокого риска развития ПФ следует рассмотреть способы ее профилактики: объем остаточной паренхимы, ее кровоснабжение, способы формирования панкреатодигестивного анастомоза, необходимость стентирования панкреатического протока. Единственным эффективным вариантом стентирования панкреатического протока является наружная вирсунгостома.

«Биохимическая утечка» не требует дополнительного лечения, в то время как ПФ типа В и С требуют своевременных лечебно-диагностических мероприятий. Введение пациентов с ПФ типа В заключается в пролонгировании и/или установке дополнительных дренажей. Наиболее сложными являются пациенты с ПФ типа С. Единого подхода к их лечению нет, выбор метода зависит от конкретной клинической ситуации. У пациентов с нестабильной гемодинамикой объем повторной операции может ограничиваться санацией и дренированием. Панкреатэктомия позволяет устранить полностью очаг инфекции, однако влечет за собой значительные метаболические нарушения и снижение качества жизни. Безусловными преимуществами наружной вирсунгостомии является сохранение функций поджелудочной железы и возможность отсрочено формировать панкреатодигестивный анастомоз.

ПФ являются основной проблемой хирургии рака поджелудочной железы. Причины и меха-

низмы панкреатического свища многогранны, а последствия осложнения могут оказать значительное негативное влияние на продолжительность и качество жизни пациента. В связи с этим роли прогнозирования панкреатического свища и применению методов профилактики следует уделять особое внимание.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors contributed substantially to the preparation of this publication: conception of the work, acquisition and analysis of data, drafting and revising the manuscript, revision and final approval of the version to be published.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Huang J., Lok V., Ngai C.H., et al. Worldwide burden of, risk factors for, and trends in pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2021; 160(3): 744-754.-DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.007>.
- Wang X., Cai Y., Jiang J., Peng B. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy: outcomes and experience of 550 patients in a single institution. *Ann Surg Oncol*. 2020; 27(11): 4562-4573.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08533-3>.
- Котельников А.Г., Патютко Ю.И., Подлужный Д.В., et al. Панкреатодигестивный анастомоз – ключ к благоприятному исходу панкреатодуоденальной резекции. *Анналы хирургической гепатологии*. 2022; 27(3): 92-99.-DOI: <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-3-92-99>. [Kotelnikov A.G., Patyutko Yu.I., Podluzhny D.V., et al. Pancreatodigestive anastomosis: the key to a favorable outcome of pancreaticoduodenal resection. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2022; 27(3): 92-99.-DOI: <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-3-92-99>. (In Rus)].
- Xiang C., Chen Y., Liu X., et al. Prevention and treatment of grade c postoperative pancreatic fistula. *J Clin Med*. 2022; 11: 7516.-DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11247516>.
- Ma T., Bai X., Chen W., et al. Surgical management and outcome of grade-C pancreatic fistulas after pancreaticoduodenectomy: A retrospective multicenter cohort study. *Int*

- J Surg.* 2019; 68: 27-34.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2019.05.019>.
6. Дронов А.И., Ковальская И.А., Земсков С.В., et al. Влияние послеоперационных панкреатических свищей на выживаемость пациентов с раком головки поджелудочной железы после панкреатодуоденальной резекции. Материалы XXII Международного конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии». 2017; 184-185. [Dronov A.I., Kovalskaya I.A., Zemskov S.V., et al. The influence of postoperative pancreatic fistulas on the survival of patients with pancreatic head cancer after pancreaticoduodenal resections. Proceedings of XXX International Congress of the Association of Hepatopancreatobiliary Surgeons of the CIS countries 'Actual problems of hepatopancreatobiliary surgery'. 2017; 184-185. (In Rus)].
 7. Bassi C., Marchegiani G., Dervenis C., et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery.* 2017; 161(3): 584-591.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.11.014>.
 8. Ахтанин Е.А., Кригер А.Г. Причины возникновения и профилактика панкреатических свищей после резекционных операций на поджелудочной железе. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2014; (5): 79-83. [Akhitanin EA, Kriger AG. Causes and prevention of pancreatic fistulas after pancreas resection. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2014; (5): 79-83. (In Rus)].
 9. Callery M.P., Pratt W.B., Kent T.S., et al. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg.* 2013; 216(1): 1-14.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2012.09.002>.
 10. Kantor O., Talamonti M.S., Pitt H.A., et al. Using the NSQIP pancreatic demonstration project to derive a modified fistula risk score for preoperative risk stratification in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg.* 2017; 224(5): 816-825.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2017.01.054>.
 11. Miller B.C., Christein J.D., Behrman S.W., et al. A multi-institutional external validation of the fistula risk score for pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg.* 2014; 18(1): 172-79; discussion 179-80.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11605-013-2337-8>.
 12. Shubert C.R., Wagie A.E., Farnell M.B., et al. Clinical risk score to predict pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: independent external validation for open and laparoscopic approaches. *J Am Coll Surg.* 2015; 221(3): 689-98.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.05.011>.
 13. McMillan M.T., Soi S., Asbun H.J., et al. Risk-adjusted outcomes of clinically relevant pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy: a model for performance evaluation. *Ann Surg.* 2016; 264(2): 344-52.-DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001537>.
 14. Кригер А.Г., Горин Д.С., Калдаров А.Р., Галкин Г.В. Профилактика панкреатического свища после панкреатодуоденальной резекции. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2020; 11: 61-65.-DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia202011161>. [Kriger A.G., Gorin D.S., Kaldarov A.R., Galkin G.V. Prevention of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im N.I. Pirogova.* 2020; 11: 61-65.-DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia202011161>. (In Rus)].
 15. Tomioka A., Shimizu T., Kagota S., et al. Association between neoadjuvant chemoradiotherapy and intractable serous ascites after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol.* 2021; 28(7): 3789-3797.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09401-w>.
 16. Kamarajah S.K., Bundred J.R., Boyle C., et al. Impact of neoadjuvant therapy on post-operative pancreatic fistula: a systematic review and meta-analysis. *ANZ J Surg.* 2020; 90(11): 2201-2210.-DOI: <https://doi.org/10.1111/ans.15885>.
 17. Zettervall S.L., Ju T., Holzmacher J.L., et al. Neoadjuvant radiation is associated with fistula formation following pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg.* 2018; 22(6): 1026-1033.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11605-018-3725-x>.
 18. Гальчина Ю.С., Кармазановский Г.Г., Кондратьев Е.В., et al. Возможность компьютерной томографии с контрастным усилением в оценке объема культи поджелудочной железы при панкреатодуоденальной резекции. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2020; 6: 31-37.-DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia202006131>. [Galchina Yu.S., Karmazanovsky G.G., Kondratyev E.V., et al. Contrast-enhanced computed tomography in evaluation of pancreatic stump volume in pancreaticoduodenectomy. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya Zhurnal im NI Pirogova.* 2020; 6: 31-37.-DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia202006131>. (In Rus)].
 19. Гальчина Ю.С., Кармазановский Г.Г., Калинин Д.В., et al. Панкреатический свищ при проксимальной резекции поджелудочной железы: корреляция компьютерно-томографических и морфологических предикторов. *Медицинская визуализация.* 2020; 24(1): 29-38.-DOI: <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-1-29-38>. [Galchina Yu.S., Karmazanovsky G.G., Kalinin D.V., et al. Pancreatic fistula in proximal pancreas resection: correlation of computed tomography and morphological predictors. *Medical Visualization.* 2020; 24 (1): 29-38.-DOI: <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-1-29-38>. (In Rus)].
 20. Колесников Е.Н., Иозефи Д.Я., Кит О.И., Максимов А.Ю. Значение магнитно резонансной томографии в диагностике и прогнозе течения раннего послеоперационного периода при хирургическом лечении рака поджелудочной железы. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2023; 4(4): 32-43.-DOI: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-4-4>.-URL: <https://elibrary.ru/hetxqy>. [Kolesnikov E.N., Iozefi D.Ya., Kit O.I., Maksimov A.Yu. Magnetic resonance imaging relevance in diagnosis and prognosis of early postoperative period following pancreatic cancer surgical treatment. *South Russian Journal of Cancer.* 2023; 4(4): 32-43.-DOI: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-4-4>.-URL: <https://elibrary.ru/hetxqy>. (In Rus)].
 21. Данилов М.В. Выбор оптимального метода обработки культи поджелудочной железы после панкреатодуоденальной резекции. *Анналы хирургической гепатологии.* 2013; 18(3): 40-45. [Danilov M.V. Selection of the optimal method for treating the pancreatic stump after pancreaticoduodenal resection. *Annals of Surgical Hepatology = Annaly hirurgicheskoy gepatologii.* 2013; 18(3): 40-45. (In Rus)].
 22. Malgras B., Dokmak S., Aussilhou B., et al. Management of postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *J Visc Surg.* 2023; 160(1): 39-51.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2023.01.002>.
 23. Торба А.В. Факторы, влияющие на время заживления послеоперационного панкреатического свища у пациентов, перенесенных панкреатодуоденэктомии. *Новообразование.* 2022; 14(3): 118-122. [Torba A.V. Factors influencing the healing time of postoperative pancreatic fistula in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Neoplasm = Novoobrazovanie.* 2022; 14(3): 118-122. (In Rus)].

24. Степан Е.В., Ермолов А.С., Рогаль М.Л., Тетерин Ю.С. Принципы лечения больших с наружными панкреатическими свищами (с комментарием). *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017; (3): 42-49. [Stepan E.V., Ermolov A.S., Rogal M.L., Teterin Yu.S. External pancreatic fistulas management. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im N.I. Pirogova*. 2017; (3): 42-49. (In Rus)].
25. Koti R.S., Gurusamy K.S., Fusai G., Davidson B.R. Meta-analysis of randomized controlled trials on the effectiveness of somatostatin analogues for pancreatic surgery: a Cochrane review. *HPB (Oxford)*. 2010; 12(3): 155-65.-DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2010.00157.x>.
26. Jin K., Zhou H., Zhang J., et al. Systematic review and meta-analysis of somatostatin analogues in the prevention of postoperative complication after pancreaticoduodenectomy. *Dig Surg*. 2015; 32(3): 196-207.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000381032>.
27. El Nakeeb A., El Gawalby A., A Ali M., et al. Efficacy of octreotide in the prevention of complications after pancreaticoduodenectomy in patients with soft pancreas and non-dilated pancreatic duct: A prospective randomized trial. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2018; 17(1): 59-63.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2018.01.015>.
28. Torres O.J.M., Moraes-Junior J.M.A., Fernandes E.S.M., Hackert T. Surgical management of postoperative grade c pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy. *Visc Med*. 2022; 38(4): 233-242.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000521727>.
29. Гоев А.А., Берелавичус С.В., Карчаков С.С., Галкин Г.В. Послеоперационные кровотечения в хирургии поджелудочной железы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2021; 1: 77-82.-DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia202101177>. [Goev A.A., Berelavichus S.V., Karchakov S.S., Galkin G.V. Postpancreatectomy hemorrhage. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im N.I. Pirogova*. 2021; (1): 77-82. (In Rus)].
30. Palumbo D., Tamburrino D., Partelli S., et al. Before sentinel bleeding: early prediction of postpancreatectomy hemorrhage (PPH) with a CT-based scoring system. *Eur Radiol*. 2021; 31(9): 6879-6888.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00330-021-07788-y>.
31. Montorsi R.M., Zonderhuis B.M., Daams F., et al. Treatment strategies to prevent or mitigate the outcome of postpancreatectomy hemorrhage (PPH): a review of randomized trials. *Int J Surg*. 2023; 10-1097.-DOI: <https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000000876>.
32. Balzano G., Pecorelli N., Piemonti L., et al. Relaparotomy for a pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy: a comparison of different surgical strategies. *HPB (Oxford)*. 2014; 16(1): 40-5.-DOI: <https://doi.org/10.1111/hpb.12062>.
33. Ribero D., Amisano M., Zimmitti G., et al. External tube pancreaticostomy reduces the risk of mortality associated with completion pancreatectomy for symptomatic fistulas complicating pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. 2013; 17(2): 332-8.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11605-012-2100-6>.
34. Paye F., Lupinacci R.M., Kraemer A., et al. Surgical treatment of severe pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy by wirsungostomy and repeat pancreatico-jejunal anastomosis. *Am J Surg*. 2013; 206(2): 194-201.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2012.10.039>.

Поступила в редакцию / Received / 15.03.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 22.03.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 11.04.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Василий Иванович Егоров / Vasilij I. Egorov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6603-1390>, SPIN: 7794-4210.

Фоат Шайхутдинович Ахметзянов / Foat Sh. Akhmetzyanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1824-6888>, SPIN: 8908-4761.





© Д.А. Филоненко, Л.Г. Жукова

Новые препараты и подходы к лечению пациентов с метастатическими гастроинтестинальными стромальными опухолями

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

© Daria A. Filonenko, Lyudmila G. Zhukova

New Agents and Approaches for the Treatment of Patients with Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors

SBIN Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginov of DHM Moscow, Moscow, the Russian Federation

Мутации в генах *KIT* и *PDGFRA* являются основным механизмом возникновения гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО). Иматиниб обладает крайне высокой эффективностью, однако вследствие вторичных мутаций развивается резистентность к терапии. Тирозинкиназные ингибиторы (ТКИ), применяемые после прогрессирования на фоне терапии иматинибом, обладают низкой эффективностью, в связи с чем в настоящее время изучаются новые молекулы, обладающие высокой противоопухолевой активностью при вторичных мутациях. Наша статья посвящена новым препаратам, которые активно изучаются при ГИСО.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли; мГИСО; безукластиниб; IDRX-42; NM-003; рипретиниб; олверембатиниб

Для цитирования: Филоненко Д.А., Жукова Л.Г. Новые препараты и подходы к лечению пациентов с метастатическими гастроинтестинальными стромальными опухолями. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(5): 843-853.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-843-853

✉ Контакты: Филоненко Дарья Александровна, shubina_d@mail.ru

Activating mutations in the *KIT* and *PDGFRA* genes are the primary drivers of gastrointestinal stromal tumors (GISTs). Imatinib is extremely effective, but resistance to therapy develops due to secondary mutations. Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) used after progression on imatinib have low efficacy. Therefore, new molecules with high antitumor activity in GISTs with secondary mutations are being investigated. Our article is dedicated to new agents that are being actively studied in GIST.

Keywords: gastrointestinal stromal tumors; GISTs; bezucastinib; IDRX-42; NM-003; ripretinib; olverembatinib

For Citation: Daria A. Filonenko, Lyudmila G. Zhukova. New agents and approaches for the treatment of patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(5): 843-853. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-843-853

Введение

Мутации в генах *KIT* и *PDGFRA* являются основным механизмом возникновения гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО). Иматиниб стандарт первой линии лечения, который обладает крайне высокой эффективностью, однако частота достижения полных ответов не превышает 10–14 % и, как правило, в среднем через 2 года возникает резистентность к терапии иматинибом [1–3]. Появление вторичных мутаций в генах *KIT* и *PDGFRA* — один из основных механизмов возникновения резистентности к терапии иматинибом. Все последующие препараты, применяемые при метастатических ГИСО (мГИСО), обладают ограниченной эффективностью, медиана времени без прогрессирования (ВБП) не превышает 6 мес., а частота объективного ответа — 18 % [4–6].

Такая низкая эффективность объясняется селективным действием препаратов: сунитиниб блокирует только 13 и 14 экзоны, а регорафениб — 17 и 18 экзоны *KIT*, что не позволяет перекрыть весь спектр вторичных мутаций. В связи с чем, в настоящее время активно изучаются препараты, так называемые пан-*KIT*/*PDGFRA* ингибиторы, которые способны блокировать все наиболее часто встречающиеся вторичные мутации [7, 8]. Другим подходом с целью преодоления резистентности, связанной с вторичными мутациями *KIT*/*PDGFRA*, является комбинирование препаратов, обладающих комплементарным действием в отношении вторичных мутаций.

В 10–15 % ГИСО мутации в генах *KIT* и *PDGFRA* не определяются, так называемый дикый тип опухоли [9]. ГИСО дикого типа требуют отдельного подхода к лечению. Наиболее частым

механизмом канцерогенеза среди данной подгруппы является дефицит фермента сукцинатдегидрогеназы (dSDH ГИСО) — до 80 % [10]. При dSDH ГИСО иматиниб не эффективен и применяются тирозин-киназные ингибиторы (ТКИ) с антиангиогенной активностью — сунитиниб, регорафениб и пазопаниб. В настоящее время активно изучаются новые молекулы с различными механизмами действия при dSDH ГИСО.

Наша статья посвящена новым препаратам и подходам к лечению пациентов с мГИСО, в т. ч. пан-KIT/PDGFR ингибиторам, различным комбинациям ТКИ с комплементарным механизмом действия в отношении вторичных мутаций и новым молекулам с иными механизмами действия.

Новые препараты для лечения мГИСО с мутациями *KIT* и *PDGFRA*, пан-KIT/PDGFR ингибиторы

Низкая эффективность сунитиниба и регорафениба у пациентов с мГИСО объясняется селективностью ингибирования тирозин-киназ, в связи с чем в настоящее время активно изучаются пан-KIT/PDGFR ингибиторы, среди которых только рипретиниб разрешен к применению у пациентов с мГИСО в качестве четвертой линии лечения [11], два других — IDRX-42 и NM003 активно изучаются.

Рипретиниб

Рипретиниб — препарат, который разрешен к применению при мГИСО в 4 линии лечения после прогрессирования на фоне терапии иматинибом, сунитинибом и регорафенибом, в РФ в настоящее время препарат пока не доступен. На доклинических моделях было показано, что в отличие от других ТКИ рипретиниб способен

ингибировать тирозин-киназы KIT и PDGFRA как с первичными, так и вторичными мутациями. Ингибирующая концентрация рипретиниба и его основного метаболита DP – 5439 оказалась существенно ниже, по сравнению с другими ТКИ. Также в исследованиях *in vitro* была продемонстрирована способность рипретиниба ингибировать и другие киназы, такие как PDGFRB, TIE2, VEGFR2 и BRAF. Данные основных клинических исследований по изучению рипретиниба суммированы в табл. 1.

В регистрационном исследовании III фазы INVICTUS рипретиниб сравнили с плацебо в 4 линии лечения, отмечена высокая эффективность и хорошая переносимость терапии. Обращают на себя внимания полученные данные в исследовании I фазы, при непрямом сравнении отмечается большая эффективность рипретиниба, по сравнению с сунитинибом во второй линии лечения: медиана ВВП на фоне терапии рипретинибом более, чем в два раза больше, чем на фоне терапии сунитинибом (табл. 1). Однако результаты исследования I фазы о большей эффективности рипретиниба, по сравнению с сунитинибом не удалось подтвердить в общей популяции пациентов при прямом сравнении в исследовании III фазы, INTRIGUE. В тоже время при подгрупповом анализе была выявлена крайне высокая эффективность рипретиниба при вторичных мутациях в 17 и 18 экзонах, сунитиниба — в 13 и 14 экзонах [14, 15]. Различия в эффективности были получены при подгрупповом анализе исследования INTRIGUE, в настоящее время активно идёт набор пациентов в исследование INSIGHT — исследование по изучению эффективности рипретиниба, по сравнению с сунитинибом при различных вторичных мутациях, 17/18 vs 13/14 [16].

Таблица 1. Данные исследований по изучению рипретиниба
Table 1. Anti-tumor activity of ripretinib in clinical trials

Исследование I фазы, n = 178 [12]		
	Медиана ВВП, мес.	Медиана ОВ, мес.
2 линия (n = 38)	10,7	Нет данных
3 линия (n = 29)	8,3	Нет данных
≥ 4 линия (n = 111)	5,7	Нет данных
Исследование INVICTUS III фаза, n = 129 [6]		
	Медиана ВВП, мес.	Медиана ОВ, мес.
Рипретиниб (n = 85) vs плацебо (n = 44)	6,0 vs 1,0	15,0 vs 6,0
Исследование INTRIGUE III фаза, n = 453 [13–15]		
	Медиана ВВП, мес.	Медиана ОВ, мес.
Рипретиниб vs сунитиниб	8,0 vs 8,3	35,5 vs 30,9
Рипретиниб (n = 21) vs сунитиниб (n = 20) 13/14 экзон	4,0 vs 15,0	25,0 vs НД
Рипретиниб (n = 27) vs сунитиниб (n = 25) 17/18 экзон	14,0 vs 2,0	18,0 vs НД

Следует отметить, что переносимость рипретиниба была существенно лучше, чем сунитиниба, частота нежелательных явлений (НЯ) 3 и 4 степеней на 24 % меньше и составила 42 vs 66 %. Подъём АД 3 степени отмечен в три раза чаще в группе сунитиниба, по сравнению с рипретинибом: 27 vs 3 %; развитие ладонно-подошвенного синдрома (ЛПС) 3 степени отмечено в 7 раз чаще в группе сунитиниба, по сравнению с рипретинибом 10 vs 1,3 %; нейтропения 3 и 4 степеней в группе сунитиниба отмечено у 7 %, в группе рипретиниба данное НЯ не возникло ни у одного пациента. На основании полученных данных эксперты NCCN рассматривают рипретиниб как альтернативу сунитинибу во второй линии лечения при непереносимости последнего [17].

Следует признать, что основную идею создания рипретиниба не удалось до конца реализовать, т. к. предполагалась его противоопухолевая активность в отношении всего спектра как первичных, так и вторичных мутаций. Однако в реальности препарат продемонстрировал наибольшую активность при мутациях в 17 и 18 экзонах. Таким образом, сегодня рипретиниб разрешён управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) к применению в 4 линии (после прогрессирования на фоне иматиниба, сунити-

ниба и регорафениба) и во второй линии лечения при непереносимости сунитиниба. Применение рипретиниба во второй линии лечения у пациентов с вторичными мутациями в 17 и 18 экзоне изучается в исследовании INSIGHT. Вероятно, рипретиниб может стать стандартом второй линии лечения у данной подгруппы пациентов.

В настоящее время активно идёт поиск новых молекул, которые бы смогли заблокировать весь спектр вторичных мутаций, к таким препаратам относятся IDRХ-42 и NM -003.

IDRX-42

IDRX-42 — новый пан-KIT/PDGFRα ингибитор, который активно изучается при ГИСО с мутациями *KIT* и *PDGFRA*. In vivo продемонстрирована его высокая противоопухолевая активность при мутациях в 11, 9, 13 и 17 экзонах *KIT* [20, 21]. На ASCO 2024 г. P. Schöffski et al. доложили результаты исследования StrateGIST 1 — исследование 1/1b фазы по изучению IDRХ-42 у пациентов мГИСО после прогрессирования на фоне ТКИ (дизайн исследования представлен на рис. 1). К январю 2024 г. в исследование включено 73 пациента с мГИСО с мутациями *KIT* и *PDGFRA* (кроме мутации в 18 экзоне, D842V) в опухоли [18, 19].

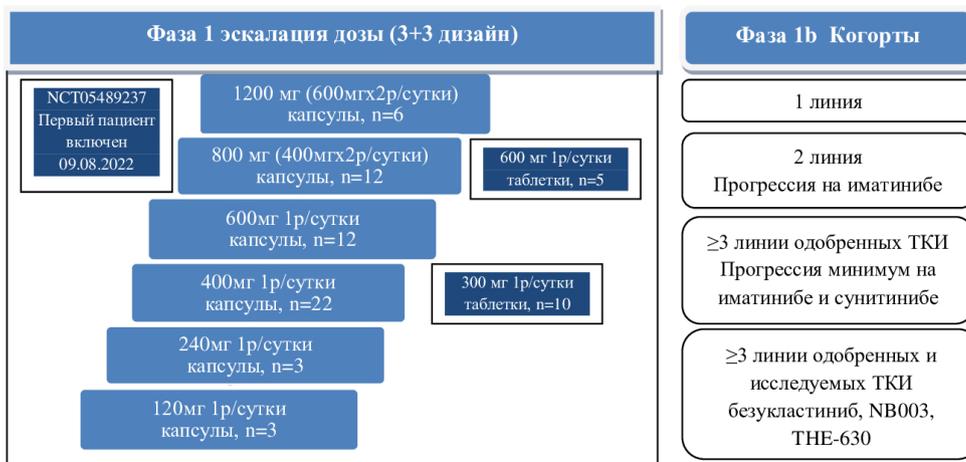


Рис. 1. Дизайн исследования StrateGIST 1
Fig. 1. The StrateGIST 1 study design

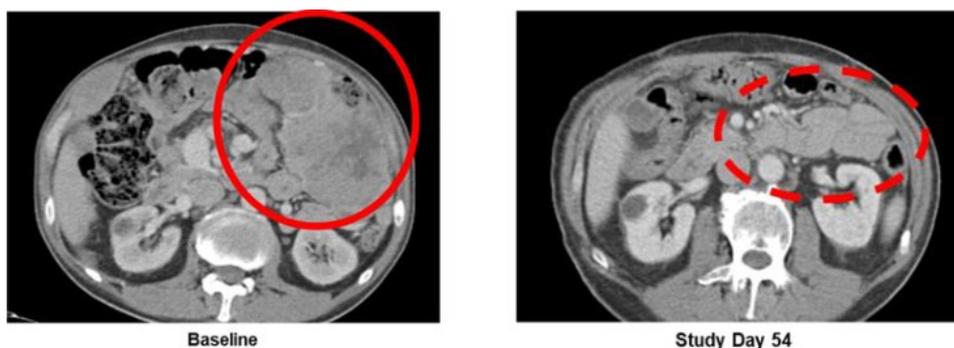


Рис. 2. Эффективность IDRХ-42 в 6 линии терапии при мутациях в 9 и 17 экзонах *KIT*
Fig. 2. Efficacy of IDRХ-42 in *KIT* exon 9 and 17 mutant in 6th line

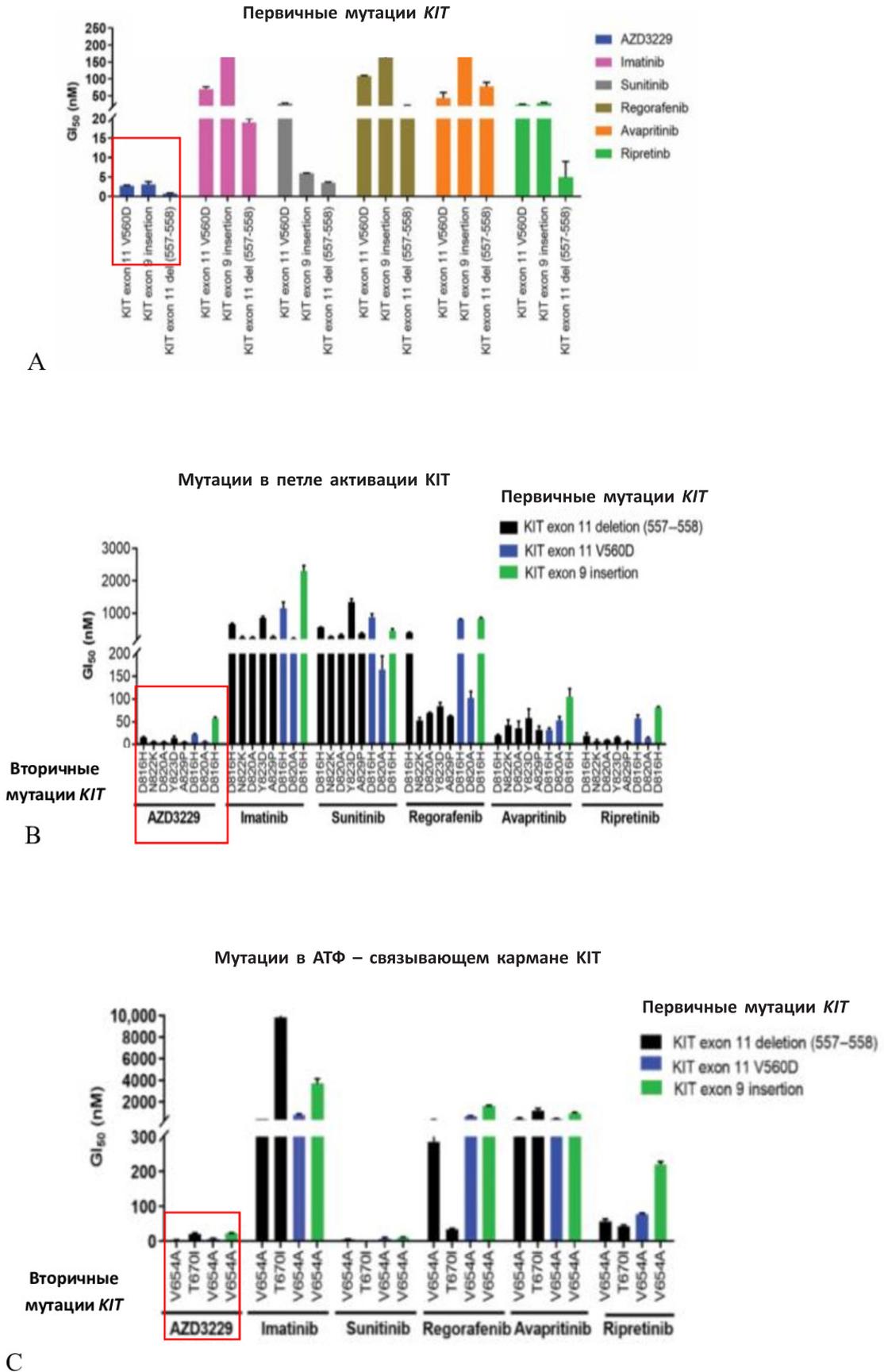


Рис. 3. Ингибирующая концентрация различных ТКИ при первичных (А) и вторичных мутациях *KIT* (В, С), красным квадратом выделена IC 50 для NM-003
 Fig. 3. Inhibitory concentration (IC) of different TKI in primary (A) and secondary (B, C) *KIT* mutations, the red square is highlighted the IC 50 for NM-003

Медиана линий предшествующей терапии составила 4 (1–8), в т. ч. только 1 линию лечения получили 14 (19 %) пациентов, 2 линии — 8 (11 %), 3 и более линии — 51 (70 %). У всех пациентов выявлены мутации гена *KIT* в опухоли. Из 39 пациентов, у которых оценен эффект лечения, у 9 достигнут частичный ответ, контроль болезни (ЧР+СБ — более 16 нед.) отмечен у 71 % пациентов в общей группе и у 100 % во второй линии терапии. Следует отметить, что в исследование включено довольно большое количество пациентов с мутациями в опухоли в 9 экзоне *KIT*, $n = 21$ (29 %), что представляет особый интерес, т. к. при данном подтипе мГИСО часто отмечается первичная резистентность к различным ТКИ. Для IDRX-42 на доклинических моделях продемонстрирована высокая эффективность при данном подтипе ГИСО. P. Schöffski в своей презентации результатов исследования StrateGIST-1 продемонстрировал клиническое наблюдение высокой эффективности IDRX-42 в 6 линии лечения у пациента с мГИСО, в опухоли которого имелись мутации в 9 и 17 экзонах *KIT*. Пациент получил в предшествующих линиях 5 различных ТКИ (иматиниб, сунитиниб, регорафениб, кабозантиниб, возврат к регорафенибу), на фоне терапии которыми объективного ответа отмечено не было, а при применении IDRX-42 достигнут частичный ответ уже через 4 нед. терапии, и длительность терапии к настоящему времени составляет уже более 10 мес. (рис. 2).

На фоне терапии IDRX-42 наиболее частой была токсичность со стороны ЖКТ (отмечена у 25 % пациентов): диарея, тошнота, рвота, снижение аппетита, расстройства вкуса. НЯ 3–4 степеней отмечены у 8 из 42 пациентов, в т. ч. со стороны ЖКТ, слабость и анемия. У 2 пациентов отмечена дозолимитирующая токсичность: синкопальное состояние и тошнота.

NM-003 (AZD 3229)

NM-003 (AZD 3229) — пан КИТ/PDGFR ингибитор, который изучается в исследовании 1 фазы NCT04936178 у пациентов с мГИСО с мутациями *KIT* и *PDGFRA* [22]. По данным доклинических исследований, на клеточных линиях отмечен более широкий спектр противоопухолевой активности как при первичных, так и при вторичных мутациях *KIT*, по сравнению с другими ТКИ. В отличие от рипретиниба, у которого основная противоопухолевая активность связана со способностью блокировать вторичные мутации в 17 и 18 экзонах (петля активации тирозинкиназы КИТ), у NM-003 отмечена высокая активность и при мутациях в 13 и 14 экзонах (АТФ-связывающий кармана тирозинкиназы КИТ). По сравнению с другими ТКИ, ингибирующая концентрация IC50 у NM-003 значительно меньше как при первичных, так и при вторичных мутациях (рис. 3, высота столбиков на графике соответствует ингибирующей концентрации ТКИ, для NM-003 она самая низкая, по сравнению с другими ТКИ).

Важной отличительной особенностью NM-003 является его способность инактивировать опухолевые клетки с мутацией *PDGFRA* в 18 экзоне D842V, такой противоопухолевой активностью обладает единственный ТКИ — авапритиниб, однако следует отметить, что препарат обладает высокой токсичностью со стороны ЦНС [23], что ограничивает его применение. Интересным является тот факт, что при мГИСО с данной мутацией одной из опций является наблюдение и начало терапии авапритинибом рекомендуется только при быстром прогрессировании и появлении клинических симптомов болезни. Также не рекомендуется адьювантное применение данного препарата у пациентов высокого риска, даже несмотря на тот факт, что препарат обладает крайней высокой эффективностью (ЧОО достигает 98 %, медиана ВБП составляет более 4 лет) [24]. Такой подход

Таблица 2. Противоопухолевая активность ТКИ при различных первичных и вторичных мутациях *KIT*
Table 2. Sensitivity profile of TKI in different primary and secondary *KIT* mutations

Экзоны	Первичные мутации		Вторичные мутации				
	9	11	13	14	17	17 D816V	18
Иматиниб	+	+	-	-	-	-	-
Сунитиниб	+	+	+	+	-	-	-
Безукластиниб	+	+	-	-	+	+	+
Безукластиниб+сунитиниб	+	+	+	+	+	+	+
Регорафениб	+	+	-	-	+	-	+
Рипретиниб	-	+	+/-	+	+	-	+
IDRX – 42	+	+	+		+		
NM – 003	+	+	+	+	+	+	+

Примечания: – препарат не обладает противоопухолевой активностью, + высокая противоопухолевая активность, +/- промежуточная активность, пустые графы — нет данных.

к лечению связан с высокой токсичностью аваптитиниба. Учитывая вышесказанное, очевидно, что необходим поиск новых препаратов, обладающих противоопухолевой активностью при мутации D842V, с более благоприятным профилем токсичности. Вероятно, NM-003 будет еще одной лекарственной опцией при мГИСО с мутацией *PDGFRA* в 18 экзоне D842V.

Комбинации ТКИ

Идея комбинации различных ТКИ связана с комплементарным действием в отношении как первичных, так и вторичных мутаций, активность ТКИ при различных мутациях представлена в табл. 2.

В настоящее время доступны результаты нескольких исследований по изучению комбинаций ТКИ с действием на различные мутации.

Комбинация сунитиниба и регорафениба

С. Сеггано и соавт. опубликовали результаты исследования I фазы по изучению комбинации сунитиниба и регорафениба [25]. Препараты обладают комплементарной активностью и перекрывают весь основной спектр вторичных мутаций в гене *KIT*: сунитиниб активен в отношении вторичных мутаций в 13 и 14 экзонах, а регорафениб — 17 и 18 экзонах. В исследование было включено 13 пациентов. Сунитиниб применялся в дозе 37,5 мг/сут в течение трех дней с переключением на регорафениб 160 мг/сут в течение 4 дней, цикл 28 дней. Объективный ответ (ОО) не был достигнут ни у одного пациента, у 31 % отмечена стабилизация болезни в течение 8 нед. У 4 пациентов отмечены НЯ 3 степени, 1 пациент завершил терапию в связи с НЯ.

Комбинация иматиниба и регорафениба

В другом исследовании ALT-GIST изучался альтернирующий приём иматиниба и регорафе-

ниба, по сравнению с терапией только иматинибом, у пациентов не получавших лечение по поводу метастатической болезни [26]. Первичной конечной точкой в исследовании был ОО в течение 9 мес. Иматиниб назначался в дозе 400 мг/сут в течение 21–25 дней перерыв 3–7 дней и далее назначался регорафениб 160 мг/сут в течение 21 дня и перерыв 7 дней. В исследование было включено 76 пациентов. Исследование показало, что альтернирующий прием иматиниба и регорафениба не увеличивает частоту достижения ОО: 60 vs 64 % в группах терапии иматинибом с регорафенибом и иматинибом соответственно.

Результаты вышеприведенных исследований по альтернирующему применению сунитиниба с регорафенибом и иматиниба с регорафенибом были расценены как негативные, и данные подходы сегодня не применяются в клинической практике.

Основная проблема при применении комбинации сунитиниба и регорафениба — схожий спектр НЯ (гипертензия, диарея, ЛПС), что приводит к усилению токсичности и плохой переносимости. В связи с этим возникла идея создания препарата, который обладал бы меньшей токсичностью и был пригоден для применения в комбинации с другими ТКИ. С учётом вышеперечисленных требований был разработан препарат безукластиниб, основной мишенью которого являются вторичные мутации гена *KIT* в 17 и 18 экзоне. В настоящее время активно изучается комбинация сунитиниба и безукластиниба.

Комбинация безукластиниба (PLX9486) и сунитиниба

Безукластиниб (PLX9486) — препарат, который обладает наибольшей активностью при мутациях в 17 и 18 экзонах *KIT* [27]. Отдельно следует отметить мутацию в 17 экзо-

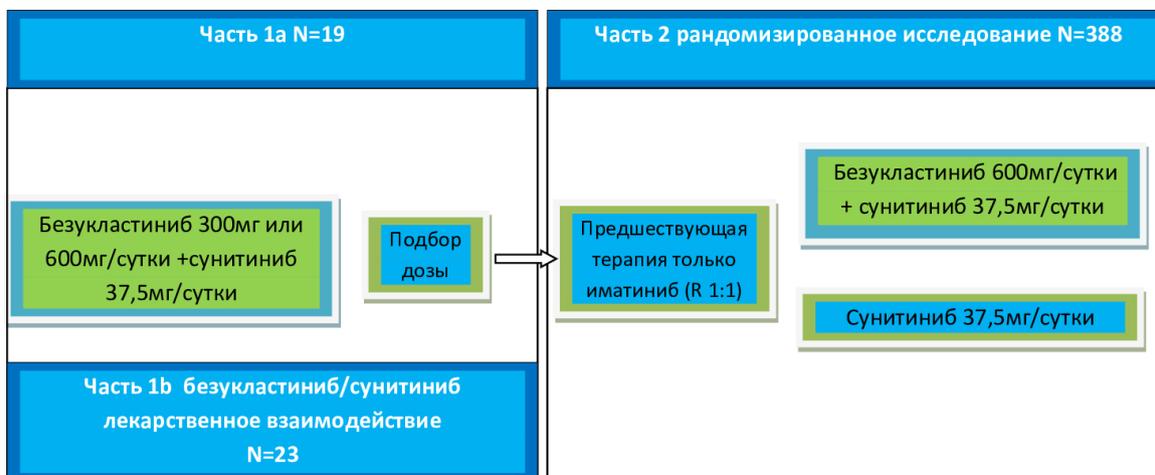


Рис. 4. Дизайн исследования Peak
Fig. 4. The Peak study design

не — D816V, при которой также отмечена его высокая противоопухолевая активность. При возникновении данной мутации отмечается резистентность к сунитинибу, регорафенибу и рипретинибу (табл. 2). Среди зарегистрированных ТКИ только у авапритиниба отмечается противоопухолевая активность при локализации мутации в 17 экзоне D816V, однако профиль безопасности не позволяет комбинировать данный препарат с другими ТКИ. Особая токсичность авапритиниба связана с его способностью проникать в головной мозг. Безукластиниб обладает схожим механизмом действия с авапритинибом, однако не способен проникать в головной мозг и не вызывает токсичности со стороны центральной нервной системы (ЦНС). С учётом противоопухолевой активности безукластиниба при локализации мутаций в 17 и 18 экзонах *KIT* возникла идея комбинации его с сунитинибом, который обладает противоопухолевой активностью при локализации мутаций в 13 и 14 экзонах.

В настоящее время доступны результаты исследований 1b/2a и III фаз по изучению безукластиниба и безукластиниба в комбинации с сунитинибом: 1b/2a фазы — NCT02401815 и III фазы — NCT05208047 (Peak trial).

Исследование 1b/2a фазы - NCT02401815

В исследование было включено 39 пациентов, в т. ч. 35 (89,7 %) — в части 1 (n = 24) и 15 — в части 2e (n = 15). Безукластиниб изучался в монотерапии (part 1, n = 14) и в комбинации с сунитинибом (part 2e, n = 15). Все пациенты ранее получали терапию иматинибом, 30 (86 %) пациентов — терапию сунитинибом и 27 (77 %) — тремя и более ТКИ [28].

Эффективность безукластиниба в монотерапии оказалась крайне низкой: в группе ≥ 500 мг (n = 7) ни у одного пациента не было отмечено объективного ответа, медиана ВВП составила 1,7 мес., медиана ОВ — 90 дней. В группе 1000 мг/сут (n = 12) только у 1 пациента достигнут частичный ответ длительностью 7,4 мес., медиана ВВП — 5,8 мес., ОВ — 11,3 мес. В отличие от монотерапии, в комбинации с сунитинибом безукластиниб продемонстрировал высокую эффективность: у 20 % пациентов отмечен объективный ответ, в т. ч. один полный и два частичных, с длительностью ответа более 12 мес. (18,4, 18,3 и 12,3 мес.). Медиана ВВП составила 12,1 мес., ОВ — 18,1 мес.

Отдельно следует отметить эффективность безукластиниба в комбинации с сунитинибом после прогрессирования на фоне терапии сунитинибом, при этом медиана ВВП у 10 включённых в исследование пациентов составила 11,6 мес. (ДИ 95 %: 0,85–17,42). Полученные

результаты подтверждают предположение, что добавление безукластиниба к сунитинибу после прогрессирования на фоне терапии сунитинибом позволяет преодолеть резистентность к сунитинибу. Высокая эффективность комбинации была продемонстрирована и у более предлеченных пациентов (n = 9) после прогрессирования на фоне 3 и более линий терапии ТКИ, медиана ВВП у этой когорты составила 11 мес. (ДИ 95 %: 0,85–17,42). При этом токсичность комбинации безукластиниба с сунитинибом оказалась сопоставимой с токсичностью сунитиниба. В группе монотерапии безукластинибом наиболее частыми НЯ были повышение АСТ, слабость, тошнота и диарея, НЯ 3 и 4 степеней — анемия и гиперурикемия, у 4 (16,5 %) и у 3 (12,5 %) пациентов соответственно. В группе комбинированной терапии максимально переносимая доза для сунитиниба составила 37,5 мг в сут., для безукластиниба — 1000 мг в сут. ежедневно. В группе комбинированной терапии наиболее частыми НЯ были так же, как и в группе монотерапии, диарея, повышение трансаминаз, тошнота и дополнительно рвота, НЯ 3 и 4 степеней — анемия у 5 (27,8 %), гипофосфатемия — у 3 (16,7 %), диарея — у 2 (11,1 %), слабость — у 2 (11,1 %) и гипертензия — у 2 (11,1 %) пациентов.

Исследование Peak NCT05208047 (III фаза)

Полученные данные о высокой эффективности безукластиниба в комбинации с сунитинибом в исследовании I-II фазы у предлеченных пациентов, в т. ч. после терапии сунитинибом, послужило основанием для изучения данной комбинации в более ранних линиях лечения, во второй линии лечения после прогрессирования на фоне терапии иматинибом. И в этом году на ASCO 2024 были доложены результаты исследования Peak (NCT05208047) по изучению эффективности комбинации безукластиниба с сунитинибом, в сравнении с сунитинибом (дизайн исследования представлен на рис. 4).

Исследование состоит из двух частей. Задачами первой части исследования были выбор оптимальной дозы и изучение фармакокинетики безукластиниба в комбинации с сунитинибом и их метаболитов. Первичной конечной точкой второй части исследования является ВВП при применении комбинации безукластиниба с сунитинибом, по сравнению с сунитинибом во второй линии лечения после прогрессирования на фоне терапии иматинибом. В настоящее время доступны результаты первой части исследования, которая подразделялась на 1a и 1b. В 1a часть включались пациенты с мГИСО, которые получили минимум 1 линию лечения

по поводу метастатической болезни ($n = 19$), в 1b — минимум 2 линии лечения ($n = 23$) [29, 30]. По результатам первой части исследования определён оптимальный режим лечения для 2 части: безукластиниб в дозе 600 мг/сут и сунитиниб 37,5 мг/сут, и оценена эффективность комбинации в зависимости от линии лечения (данные суммированы в табл. 3).

Наибольшая эффективность отмечена при применении комбинации безукластиниба с сунитинибом у пациентов во второй линии лечения, после прогрессирования на фоне терапии иматинибом: контроль болезни отмечен у всех пациентов, ни у одного пациента не отмечено прогрессирования болезни. Объективный ответ и мВБП в общей группе и во второй линии лечения составили 27,5 % и 33,3 % и 10,2 мес. и 19,4 мес. соответственно. Обращает на себя внимание, что при применении комбинации во второй линии терапии медиана ВБП составляет 19,4 мес., что более чем в три раза выше, чем при применении сунитиниба — нынешнего стандарта второй линии лечения.

Основной задачей 2 части исследования Peak является сравнение комбинации сунитиниба с безукластинибом и сунитиниба в монотерапии, запланировано включение 388 пациентов, в настоящее время идет активный набор пациентов [31].

Мы считаем, что полученные данные о высокой эффективности комбинации безукластиниба с сунитинибом многообещающие. Не исключено, что результаты исследования Peak смогут изменить стандарты лечения пациентов с мГИСО уже в ближайшее время.

Новые препараты для лечения dSDH ГИСО

Олверембатиниб

ГИСО с дефицитом сукцинатдегидрогеназы — опухоли, канцерогенез которых отличается от ГИСО с мутациями *KIT* и *PDGFRA*, и требуют совершенно иного подхода к лечению. Иматиниб для *dSDH* ГИСО не эффективен, и его назначение в подобных ситуациях не рекомендуется. В первой линии лечения рекомендуется применение ТКИ, обладающих антиангиогенной активностью, таких как сунитиниб, регорафениб и пазопаниб. Однако эффективность перечисленных ТКИ ограничена [32–36], и требуется поиск новых молекул, обладающих высокой противоопухолевой активностью.

Олверембатиниб — новый мультикиназный ингибитор, основными мишенями которого являются ABL1, KIT, PDGFR, FGFR, FLT3, VEGFR и SRC. Олверембатиниб изучался в исследовании 1b/2 фазы, в которое включено 39 пациентов с мГИСО после прогрессирования на фоне различных ТКИ. В исследование включались пациенты как с мутациями *KIT/PDGFRA*, так и без мутаций, в т. ч. и с дефицитом фермента сукцинатдегидрогеназы. Высокая эффективность олверембатиниба отмечена именно у пациентов с *dSDH* ГИСО ($n = 6$): частичный ответ достигнут у 2 пациентов (уменьшение размеров опухоли на 54,2 и на 35,9 %), у одного из которых длительностью 16 мес., и у 4 — стабилизация болезни, в т. ч. у 1 пациента длительностью 36 мес. Среди пациентов с мутациями *KIT/PDGFRA* ($n = 31$) ни у одного пациента объективного ответа достигнуто не было: у 13 отмечена стабилизация болезни, 8 — выбыло до

Таблица 3. Эффективность безукластиниба с сунитинибом в зависимости от линии лечения
Table 3. Efficacy of bezuclastinib and sunitinib combination in different lines of treatment

	1 линия ТКИ (до только иматиниб)	2+ линии ТКИ	всего
Часть 1a+1b, n	6	34	40
Частичный ответ	2 (33,3 %)	9 (26,5 %)	11 (27,5 %)
Стабилизация болезни	4 (66,7 %)	19 (55,9 %)	23 (57,5 %)
Прогрессирование болезни	0	6 (17,6 %)	6 (15,0 %)
Контроль болезни	6 (100 %)	26 (76,5 %)	32 (80 %)

Таблица 4. Эффективность олверембатиниба у пациентов с *dSDH* ГИСО
Table 4. Efficacy of olverembatinib in patients with *dSDH* GIST

	2022 [37]	2023 [38]	2024 [39]
<i>dSDH</i> ГИСО	N = 6	N = 20	N = 26
Объективный ответ	N = 2	N = 5	N = 6
Стабилизация болезни более 4 мес	N = 4	N = 16	N = 18
Контроль болезни	83,3 %	93,8 %	92,3 %

оценки эффективности лечения, и у 10 отмечено прогрессирование болезни. Далее в исследование включали пациентов только с dSDH ГИСО. В 2022, 2023 и 2024 гг. Naibo Qiu с соавт. последовательно представляли результаты исследования (табл. 4). Доза олверембатиниба составила от 30 до 50 мг в сут., у всех пациентов, включённых в исследование, первичная опухоль локализовалась в желудке, медиана возраста составила 30 лет, практически половина пациентов получили по поводу метастатической болезни 3 и более различных ТКИ.

Несмотря на предпочтение пациентов, обращает на себя внимание высокая эффективность терапии олверембатинибом, частота контроля болезни превышает 90 %, а медиана ВВП составляет 25,7 мес. (ДИ 95 %: 12,9–NR), что более чем в четыре раза, при непрямом сравнении, превышает медиану ВВП на фоне терапии ТКИ с антиангиогенной активностью. Среди наиболее частых НЯ всех степеней отмечены анемия (55,5 %), лихорадка (55,5 %), повышение АЛТ (50 %), АСТ (45 %) и гиперурикемия (50 %), НЯ 3 степени — анемия (n = 1) и нейтропения (n = 1).

Таким образом, олверембатиниб — первый препарат, который продемонстрировал высокую противоопухолевую активность при dSDH ГИСО. В настоящее время препарат одобрен к применению при хроническом миелолейкозе и есть в коммерческой доступности в Китае и США. В ближайшее время планируется регистрация его нового показания — терапия пациентов с dSDH ГИСО.

Выводы

Как видно из приведённых данных, за последние 20 лет возможности терапии пациентов с ГИСО существенно расширились. Принимая во внимание результаты исследований Peak, StrateGist-1 и INSIGHT и др., уже сейчас можно ожидать, что привычный для нас алгоритм лечения пациентов мГИСО изменится в ближайшее время. Прежде всего, изменения коснутся второй линии лечения, где сунитиниб будет назначаться в комбинации с безукластинибом вне зависимости от локализации мутаций, т. к. данная комбинация позволит заблокировать основной спектр вторичных мутаций. В то же самое время, при выявлении вторичных мутаций в 17/18 экзоне после прогрессирования на фоне терапии иматинибом, во второй линии лечения станет возможным применение рипретиниба.

Эффективной опцией при локализации мутаций в 9 экзоне *KIT* может стать препарат IDRХ-42, а в 18 экзоне *PDGFRA* D842V — NM-003 (AZD 3226). После получения более зрелых дан-

ных олверембатиниб займет прочное место как стандарт терапии dSDH ГИСО.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Филоненко Д.А. — идея публикации, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных, техническое редактирование, оформление библиографии;

Жукова Л.Г. — идея публикации, анализ и интерпретация данных.

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Filonenko D.A. — provided the idea for publication, drafted the article, analysed and interpreted the data, reviewed the publications related to the topic of the article, performed technical editing, organised the reference list;

Zhukova L.G. — provided the idea for publication, drafted the article, analysed and interpreted the data.

All authors contributed equally to the preparation of the publication: conceptualized the article, collected and analyzed data, drafted and edited the text of the article, and reviewed and approved the text of the article.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *Meta-Analysis J Clin Oncol.* 2010; 28(7): 1247-53.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.2099>.
2. Blanke C.D., Demetri G.D., von Mehren M., et al. Long-term results from a randomized phase II Trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol.* 2008; 26(4): 620-5.-DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.2007.13.4403>.
3. Verweij J., Casali P.G., Zalcberg J., et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet.* 2004; 364(9440): 1127-34.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17098-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17098-0).

4. Demetri G.D., van Oosterom A.T., Garrett C.R., et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 368(9544): 1329-1338.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69446-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69446-4).
5. Demetri G.D., Reichardt P., Kang Y.-K., et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumors after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013; 381 (9863): 295-302.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61857-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61857-1).
6. Blay J.-Y., Serrano C., Heinrich M.C., et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21(7): 923-934.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30168-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30168-6).
7. Heinrich M.C., Maki R.G., Corless C.L., et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *JCO*. 2008; 26(33): 5352-5359.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.7461>.
8. Serrano C., Mariño-Enríquez A., Tao D.L., et al. Complementary activity of tyrosine kinase inhibitors against secondary kit mutations in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Br J Cancer*. 2019; 120(6): 612-620.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0389-6>.
9. Corless C.L., Barnett C.M., Heinrich M.C. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. *Nat Rev Cancer*. 2011; 11(12): 865-78.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc3143>.
10. Belinsky M.G., Rink L., von Mehren M. Succinate dehydrogenase deficiency in pediatric and adult gastrointestinal stromal tumors. *Front Oncol*. 2013; 3: 117.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00117>.
11. Филоненко Д.А., Тихомирова Т.Е., Мещеряков А.А. Рипретиниб (DCC-2618): новый тирозинкиназный ингибитор для лечения метастатических гастроинтестинальных стромальных опухолей. *Российский онкологический журнал*. 2020; 25 (1): 4-8.-DOI: <https://doi.org/10.18821/1028-9984-2020-25-1-4-8>. [Filonenko D.A., Tikhomirova T.E., Meshcheryakov A.A. Ripretinib (DCC-2618): a new tyrosine kinase inhibitor for the treatment of metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Russian Journal of Oncology*. 2020; 25(1): 4-8.-DOI: <https://doi.org/10.18821/1028-9984-2020-25-1-4-8>. (In Rus)].
12. Janku F., Abdul Razak A.R., Chi P., et al. Switch control inhibition of KIT and PDGFRA in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor: a phase I study of ripretinib. *J Clin Oncol*. 2020; 38(28): 3294-3303.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00522>.
13. Bauer S., Jones R.L., Blay J.-Y., et al. Ripretinib versus sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after treatment with imatinib (INTRIGUE): a randomized, open-label, phase III trial. *J Clin Oncol*. 2022; 40(34): 3918-3928.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00294>.
14. Bauer S., Jones R.L., George S., et al. Mutational heterogeneity of imatinib resistance and efficacy of ripretinib vs sunitinib in patients with gastrointestinal stromal tumor: ctDNA analysis from INTRIGUE. *JCO*. 2023; 41(36 suppl): 397784-397784.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.36_suppl.397784.
15. George S., Blay J.Y., Chi P., et al. INSIGHT: A phase 3, randomized, multicenter, open-label study of ripretinib vs sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor previously treated with imatinib harboring KIT exon 11 + 17 and/or 18 mutations. *JCO*. 2023; 41(16 suppl): TPS11582-TPS11582.-DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.16_suppl.tps11582.
16. Gastrointestinal stromal tumors. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Version 1.2024. 2024. Continue NCCN.org.-URL: https://www.nccn.org/guidelines/category_1.
17. George S., Demetri G.D., Lydon N., et al. Phase 1/1b first-in-human study of IDRX-42, a novel oral tyrosine kinase inhibitor (TKI), in patients with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *J Clin Oncol*. 2023; 41(4_suppl): TPS483-TPS483.-DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.4_suppl.tps483.
18. Schöffski P., Heinrich M.C., Trent J.C., et al. StrateGIST 1: A first-in-human (FIH), phase 1 study of IDRX-42 in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors resistant to prior treatment with tyrosine kinase inhibitors (TKIs). *J Clin Oncol*. 2024; 42(16 suppl): 11501-11501.-DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2024.42.16_suppl.11501.
19. Blum A., Dorsch D., Linde N., et al. Identification of M4205—A highly selective inhibitor of KIT mutations for treatment of unresectable metastatic or recurrent gastrointestinal stromal tumors. *J Med Chem*. 2023; 66(4): 2386-2395.-DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00851>.
20. De Sutter L., Wozniak A., Verreet J., et al. Antitumor efficacy of the novel KIT inhibitor IDRX-42 (formerly M4205) in patient- and cell line-derived xenograft models of gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Clin Cancer Res*. 2023; 29(15): 2859-2868.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-3822>.
21. Banks E., Grondine M., Bhavsar D., et al. Discovery and pharmacological characterization of AZD3229, a potent KIT/PDGFRα inhibitor for treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Sci Transl Med*. 2020; 12(541): eaaz2481.-DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaz2481>.
22. Филоненко Д.А., Медведева Б.М., Мещеряков А.А. Авапритиниб: новый тирозинкиназный ингибитор для лечения метастатических гастроинтестинальных стромальных опухолей. *Современная онкология*. 2020; 22 (4): 96-100.-DOI: <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200409>. [Filonenko D.A., Medvedeva B.M., Meshcheryakov A.A. Avapritinib: a new tyrosine kinase inhibitor for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumors. The literature review and clinical case. *Journal of Modern Oncology*. 2021; 22(4): 96-100.-DOI: <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200409>. (In Rus)].
23. Jones R.L., Serrano C., von Mehren M., et al. Avapritinib in unresectable or metastatic PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumours: long-term efficacy and safety data from the NAVIGATOR phase I trial. *Eur J Cancer*. 2021; 145: 132-142.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.12.008>.
24. Serrano C., Leal A., Kuang Y., et al. Phase I study of rapid alternation of sunitinib and regorafenib for the treatment of tyrosine kinase inhibitor refractory gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res*. 2019; 25(24): 7287-7293.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-2150> 52.
25. Yip D., Zalberg J.R., Blay J.-Y., et al. ALT-GIST: randomized phase II trial of imatinib alternating with regorafenib versus imatinib alone for the first-line treatment of metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST). *JCO*. 2019; 37(15 suppl): 11023-11023.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.11023.
26. Gebreyohannes Y.K., Burton E.A., Wozniak A., et al. PLX9486 shows anti-tumor efficacy in patient-derived,

- tyrosine kinase inhibitor-resistant KIT-mutant xenograft models of gastrointestinal stromal tumors. *Clin Exp Med.* 2019; 19(2): 201-210.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10238-018-0541-2>.
27. Wagner A.J., Severson P.L., Shields A.F., et al. Association of combination of conformation-specific KIT inhibitors with clinical benefit in patients with refractory gastrointestinal stromal tumors: a phase 1b/2a nonrandomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2021; 7(9): 1343.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.2086>.
 28. Tap W.D., Wagner A.J., Bauer S., et al. Safety, pharmacokinetics (PK), and clinical activity of bezuclastinib + sunitinib in previously-treated gastrointestinal stromal tumor (GIST): results from part 1 of the phase 3 peak study. *JCO.* 2023; 41(16_suppl): 11537-11537.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.11537.
 29. Wagner A.J., Trent J.C., Attia S., et al. Peak part 1 summary: A phase 3, randomized, open-label multicenter clinical study of bezuclastinib (CGT9486) and sunitinib combination versus sunitinib in patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST). *J Clin Oncol.* 2024; 42(16_suppl): 11533-11533.-DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2024.42.16_suppl.11533.
 30. Heinrich M.C., Somaiah N., Trent J.C., et al. Peak study: A phase 3, randomized, open-label multicenter clinical study of bezuclastinib (CGT9486) and sunitinib in combination versus sunitinib in patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST). *J Clin Oncol.* 2024; 42(3_suppl): TPS766-TPS766.-DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2024.42.3_suppl.tps766.
 31. Boikos S.A., Pappo A.S., Killian J.K., et al. Molecular Subtypes of KIT/PDGFRA Wild-Type Gastrointestinal Stromal Tumors. *JAMA Oncol.* 2016; 2(7): 922.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0256>.
 32. Heinrich M.C., Owzar K., Corless C.L., et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2008; 26(33): 5360-7.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.4284>.
 33. Janeway K.A., Albritton K.H., Van Den Abbeele A.D., et al. Sunitinib treatment in pediatric patients with advanced GIST following failure of imatinib. *Pediatr Blood Cancer.* 2009; 52(7): 767-71.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.21909>.
 34. Филоненко Д.А., Мещеряков А.А., Архири П.П., et al. SDH-deficient-гастроинтестинальные стромальные опухоли: парадоксальный эффект иматиниба. *Современная онкология.* 2020; 22 (2): 133-136.-DOI: <https://doi.org/10.2644/2/18151434.2020.2.200053>. [Filonenko D.A., Meshcheryakov A.A., Arkhiri P.P., et al. SDH-deficient gastrointestinal stromal tumors: paradoxical effect of imatinib. *Journal of Modern Oncology.* 2020; 22(2): 133-6.-DOI: <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.2.200053>. (In Rus)].
 35. Qiu H., Zhou Z., Zhou Y., et al. Promising antitumor activity of olverembatinib (HQP1351) in patients (pts) with tyrosine kinase inhibitor- (TKI-) resistant succinate dehydrogenase- (SDH-) deficient gastrointestinal stromal tumor (GIST). *J Clin Oncol.* 2022; 40(16_suppl): 11513-11513.-DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16_suppl.11513.
 36. Qiu H., Zhou Z.W., Zhou Y., et al. Antitumor activity of olverembatinib (HQP1351) in patients (pts) with tyrosine kinase inhibitor (TKI)-resistant succinate dehydrogenase (SDH)-deficient gastrointestinal stromal tumor (GIST). *J Clin Oncol.* 2023; 41(16_suppl): 11540-11540.-DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.16_suppl.11540.
 37. Qiu H., Zhou Z.W., Zhou Y., et al. Updated efficacy results of olverembatinib (HQP1351) in patients with tyrosine kinase inhibitor (TKI)-resistant succinate dehydrogenase (SDH)-deficient gastrointestinal stromal tumors (GIST) and paraganglioma. *J Clin Oncol.* 2024; 42(16_suppl): 11502-11502.-DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2024.42.16_suppl.11502.

Поступила в редакцию / Received / 06.08.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 28.08.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 29.08.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Дарья Александровна Филоненко / Daria A. Filonenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7224-3111>.
 Людмила Григорьевна Жукова / Lyudmila G. Zhukova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>.





© Г.М. Телетаева¹, Е.А. Дегтярёва², А.И. Семенова¹, Т.Ю. Семиглазова¹,
А.Ю. Малыгин¹, А.Г. Иевлева¹, Е.Н. Имянитов¹

Молекулярно-генетический профиль колоректального рака: клиническое значение типичных и агностических мутаций

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

²Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© *Gulfia M. Teletaeva¹, Ekaterina A. Degtiareva², Anna I. Semenova¹, Tatiana Yu. Semiglazova¹, Artur Yu. Malygin¹, Aglaya G. Iyevleva¹, Evgeniy N. Imyanotov¹*

Molecular Landscape of Colorectal Cancer: Clinical Significance of Typical and Atypical Mutations

¹N.N. Petrov National Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation
²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Молекулярно-генетическое исследование опухолевого материала при колоректальном раке (КРР) необходимо для обоснованного выбора лекарственной терапии. Решающее значение для пациентов с диссеминированным процессом имеет оценка статуса генов *RAS*, *BRAF*, *HER2*, а также микросателлитной нестабильности (MSI). К более редко встречающимся молекулярным маркерам, которые могут повлиять на выбор терапевтического подхода, относятся мутации в гене *POLE* и перестройки с участием тирозинкиназ *NTRK1-3*, *RET* и *ALK*. В настоящем обзоре представлена краткая информация о встречаемости перечисленных генетических нарушений при КРР, их ассоциациях с клинико-морфологическими параметрами, а также их влиянии на прогноз заболевания.

Ключевые слова: колоректальный рак; атипичные мутации; агностические мутации; прогностические биомаркеры

Для цитирования: Телетаева Г.М., Дегтярева Е.А., Семенова А.И., Семиглазова Т.Ю., Малыгин А.Ю., Иевлева А.Г., Имянитов Е.Н. Молекулярно-генетический профиль колоректального рака: клиническое значение типичных и агностических мутаций. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(5): 854-863.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-854-863

Molecular genetic testing of tumor material in colorectal cancer (CRC) is necessary for rational selection of drug therapy. Evaluation of *RAS*, *BRAF*, and *HER2* genetic alterations and microsatellite instability (MSI) status is critical for patients with disseminated disease. Less common molecular markers with therapeutic implications include mutations in the *POLE* gene and rearrangements involving the tyrosine kinases *NTRK1-3*, *RET* and *ALK*. This review summarizes the incidence of these genetic alterations in CRC, their associations with clinical and morphological parameters, and their impact on prognosis.

Keywords: colorectal cancer; atypical mutations; agnostic mutations; prognostic biomarker

For Citation: Gulfia M. Teletaeva, Ekaterina A. Degtiareva, Anna I. Semenova, Tatiana Yu. Semiglazova, Artur Yu. Malygin, Aglaya G. Iyevleva, Evgeniy N. Imyanotov. Molecular landscape of colorectal cancer: clinical significance of common and agnostic mutations. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(5): 854-863. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-854-863

✉ Контакты: Телетаева Гульфия Мидхатовна, drteletaeva@yahoo.com

Введение

Колоректальный рак (КРР) на молекулярно-генетическом уровне представляет собой гетерогенную группу заболеваний. Согласно базе данных TCGA, опухоли толстой кишки могут содержать от 60 до 1 500 соматических мутаций, однако лишь немногие из них признаны клинически значимыми [1]. К наиболее изучен-

ным повреждениям с очевидной клинической значимостью относятся мутации в генах *RAS*, *BRAF*, *HER2* и микросателлитная нестабильность (MSI). Все эти маркеры влияют на выбор терапии при метастатическом КРР. В частности, присутствие мутаций *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* или амплификации/гиперэкспрессии *HER2* является негативным предиктивным фактором для терапии анти-EGFR антителами; при наличии

мутаций *BRAF* возможно назначение комбинации ингибиторов *BRAF* и *MEK*; в случае гиперэкспрессии *HER2* может применяться таргетная анти-*HER2* терапия; у пациентов с микросателлитной нестабильностью высокой эффективностью обладают ингибиторы контрольных точек иммунного ответа [2]. Помимо этих уже вошедших в стандарты молекулярно-генетического тестирования при КРП генетических нарушений, описан ряд более редких соматических мутаций с потенциально высоким предиктивным значением, которые можно отнести к агностическим молекулярным маркерам. Например, мутации в гене полимеразы *POLE* сопряжены с высокой мутационной нагрузкой и чувствительностью к иммунотерапии [3]. Небольшая фракция колоректальных опухолей, как правило, позитивных в отношении микросателлитной нестабильности, содержит транслокации с участием генов *NTRK*, *RET* или *ALK* [4]. Эффективность и целесообразность применения соответствующих таргетных препаратов у этих категорий пациентов ещё предстоит определить. В рамках данного обзора суммированы сведения об ассоциациях хорошо известных типичных для КРП мутаций, а также недавно идентифицированных агностических молекулярных маркеров с клиническими параметрами и прогнозом при колоректальных опухолях.

Мутации в гене RAS

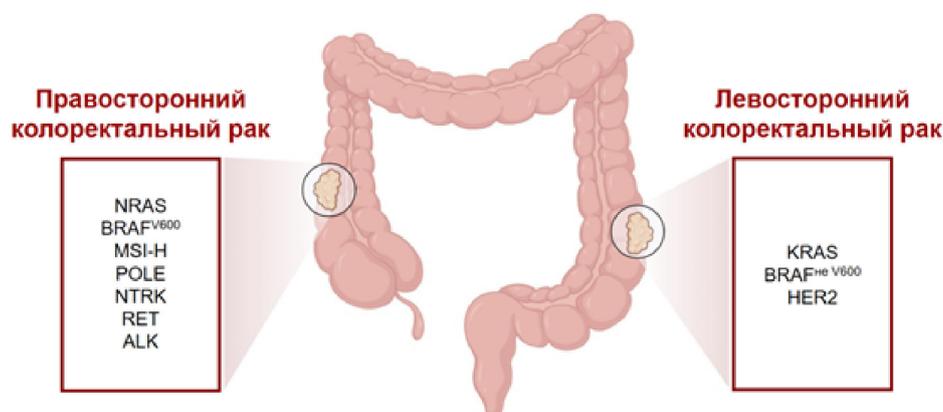
Одним из наиболее частых генетических повреждений при КРП являются активирующие мутации в генах *RAS*. Семейство *RAS* включает в себя 3 гена: *KRAS*, *NRAS* и *HRAS*. Они кодируют малые G-белки, так называемые гуанозинтрифосфатазы (GTPазы), гидролизующие GTP в GDP. В нормальных не пролиферирующих клетках белки *RAS* находятся в GDP-связанной неактивной форме. При образовании комплекса *RAS*-GTP происходит связывание и актива-

ция вторичных элементов сигнального каскада *MAPK/ERK*. Когда молекула GTP обратно преобразуется в GDP, функция *RAS* отключается. Таким образом, белки *RAS* действуют как «молекулярные переключатели», циклически переходя из неактивной формы в активную, и наоборот. Активирующие мутации в генах *RAS* изменяют GTP-азную активность белка, блокируя возможность его инактивации, что приводит к постоянной стимуляции нижележащих сигнальных путей, тем самым, провоцируя дальнейший рост опухолевых клеток.

Частота мутаций в гене *KRAS* достигает 50 %, намного реже встречаются повреждения гена *NRAS* (до 5 %) [5]. Практически все (94,6 %) соматические мутации *KRAS* расположены в «горячих точках», преимущественно во 2-м экзоне (12, 13 кодона), реже — в 3-м экзоне (61 кодон) или в 4-м экзоне (146 кодон) [5]. Доминирующими являются мутации *KRAS*^{G12D} и *KRAS*^{G12V} (28,8 % и 21,1 % соответственно). Мутации в гене *NRAS* чаще всего затрагивают 12, 13 и 61 кодона. В редких ситуациях встречаются мутации вне «горячих точек». Ранее считалось, что мутации в генах *KRAS* и *NRAS* являются взаимоисключающими, однако в литературе описаны единичные случаи с двумя мутациями генов *RAS*, также опухоли с наличием мутаций в двух или трех кодонах гена *RAS* одновременно либо в сочетании с мутациями в генах *BRAF*, *HER2* [5].

Биология происхождения *KRAS*- и *NRAS*-мутантных клонов КРП отличается между собой [6]. Мутации в гене *KRAS* несколько чаще встречаются у женщин и в основном поражают левую половину ободочной кишки. Напротив, мутации в гене *NRAS* преобладают у мужчин и чаще локализируются в правых отделах толстой кишки (рисунок) [5, 6].

По данным анализа нескольких клинических исследований, присутствие мутаций в гене *KRAS* в целом ухудшает прогноз заболевания, однако прогностическое значение неодинаково



Преимущественное распределение мутаций в зависимости от первичной локализации опухоли
Predominant distribution of mutations depending on the primary localization of the tumor

для разных типов нуклеотидных замен [7]. Например, частые варианты G12D и G12V, по всей видимости, не оказывают очевидного влияния на выживаемость, замены в 13 кодоне связаны с относительно благоприятным исходом заболевания, а мутация G12C и A146V — с неблагоприятным [7–10]. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 21,2 мес. среди пациентов с *KRAS*^{G12C}-мутированным КРР и 31,6 мес. — у пациентов без этой мутации ($p = 0,003$). R. Ciampieri и соавт. не выявили связь с выживаемостью, но отметили почти двукратное снижение частоты объективного ответа при назначении стандартной химиотерапии и бевацизумаба в группе пациентов с заменой G12C (26,7 % и 52,4 % соответственно, $p = 0,017$) [8]. В многоцентровом проспективном исследовании, включавшем 419 пациентов с КРР и исходно нерезектабельными метастазами в печени, носители мутации *KRAS*^{A146V} имели худшую ОВ, по сравнению с пациентами-носителями мутаций в 12 кодоне *KRAS* (10,7 мес. и 26,4 мес. соответственно; $OR = 2,5$; $p = 0,003$); при наличии мутации A146V также отмечались более высокие уровни циркулирующей опухолевой ДНК (48 % и 19 % соответственно, $p = 0,017$) и большая опухолевая нагрузка (672 см³ и 74 см³ соответственно, $p = 0,036$) [11]. В недавнем крупном многоцентровом исследовании, включившем пациентов, которым была проведена циторедуктивная операция с последующей гипертермической интраперитонеальной химиотерапией (HIPEC) по поводу КРР с метастазами по брюшине, авторы в зависимости от функциональных характеристик выделили 2 класса мутаций *KRAS*. К первой группе *KRAS*^{MUT1} были отнесены варианты G12R, G13A, G13C, G13V, Q61H, K117N, A146V, а во вторую группу *KRAS*^{MUT2}, которая отличалась пониженной скоростью гидролиза GTP, вошли G12A, G12C, G12D, G12S, G12V, G13D, A59E, A59V, A146T [12]. Многовариантный анализ показал сходный прогноз заболевания в группе пациентов с *KRAS*^{MUT1} и *KRAS* wt опухолями, тогда как *KRAS*^{MUT2} опухоли ассоциировались с низкой выживаемостью (медиана ОВ: НД, 57,3 мес. и 31,2 мес. соответственно; $OR = 2,14$, 95 % ДИ: 1,50–3,07, $p < 0,001$).

Наличие мутации в гене *NRAS* считается прогностически неблагоприятным маркером. У этой когорты пациентов, в отличие от пациентов с *RAS* wt КРР или даже *KRAS* mut КРР, значительно короче медиана ОВ с момента появления вторичного очага (33 мес., 78 мес. и 47 мес. соответственно, $p < 0,001$; $OR = 2,0$, $p < 0,01$) [6]. Опухоли с мутациями в гене *NRAS*, так же, как и с мутациями *KRAS*, резистентны к терапии анти-EGFR препаратами.

Следует отметить, что в процессе лечения у некоторой части пациентов с КРР мутацией в генах *RAS* могут перестать детектироваться. Такой уникальный феномен получил название Neo*RAS*, что наблюдается, по разным данным, с частотой от 19 % до 33 % случаев [13, 14]. Шанс исчезновения мутаций в гене *RAS* в процессе лечения повышается среди пациентов, не имеющих метастазы в печени ($OR = 4,62$, $p = 0,019$), в опухолях с небольшим диаметром ($OR = 7,92$, $p = 0,012$), а также при наличии любой мутаций *RAS*, кроме повреждений во 2-м экзоне гена *KRAS* ($OR = 9,04$, $p = 0,026$) [13]. Более того, у предлеченных пациентов с Neo*RAS* риск смерти ниже на 71 % ($OR = 0,29$, $p = 0,007$), а медиана ОВ выше на 11 мес. (20 мес. и 9 мес. соответственно, $p = 0,08$) [14]. Пока неизвестно, является ли этот феномен истинным клональным сдвигом или ложноотрицательным результатом, обусловленным низкой аналитической чувствительностью некоторых анализаторов, а также может ли он носить транзиторный характер. Тем не менее, он создает предпосылки для назначения анти-EGFR терапии, о чем свидетельствуют несколько успешных клинических случаев [14].

Мутации в гене *BRAF*

Вторым по частоте типичным генетическим нарушением при КРР является мутация в гене *BRAF*. *BRAF* представляет собой протеинкиназу, расположенную ниже белка *RAS* в сигнальном каскаде MAPK/ERK. Большинство мутаций в гене *BRAF* приводят к его активации и, как следствие, к неопластической трансформации.

Частота мутаций в гене *BRAF* при КРР составляет 5–15 % случаев, причем в российской популяции она ниже, чем в западных странах [5, 15, 16]. Около 90 % всех мутации затрагивают 600-й кодон *BRAF*, значительно реже вовлечены кодоны 594, 595 или 596.

Как и повреждения в гене *KRAS*, различные мутации *BRAF* отличаются по своим свойствам, что позволяет разделить их на 3 основные подгруппы в зависимости от молекулярных особенностей, онкогенной активности и способности активировать сигнальный путь MAPK/ERK [16]. К I классу относятся мутации с повышенной мономерной киназной активностью, а именно мутации *BRAF* V600 (V600E, V600K, V600D, V600M и V600R). Ко II классу относятся мутации с промежуточной киназой активностью, например, варианты *BRAF* L597Q/R/S/V, G464 V/E, G496A/V/R, K601E/N/T и P367 L/S. Эти мутации активируют нисходящий путь MAPK/ERK только после димеризации с другими белками *BRAF*. И наконец, к III классу относятся мутации с низкой киназой активностью и

без таковой. Наиболее известные представители этого класса — замены *BRAF* D594G, D594N, G466E и G466V. Отличительная особенность этих мутаций — зависимость от вышестоящей активации *RAS* и частое сочетание с вариантами в генах *RAS* [17].

Принято считать, что мутации *BRAF* при КРР наиболее характерны для пациентов женского пола, старшей возрастной группы и для правосторонних опухолей [5, 15]. Тем не менее, эти aberrации могут затрагивать любой отдел толстой кишки. В частности, в отечественном ретроспективном многоцентровом исследовании доля мутаций *BRAF*, обнаруженных в опухолях восходящего отдела ободочной кишки, прямой, слепой и сигмовидной кишки составила 22,9 %, 21,4 %, 17,6 % и 15,3 % соответственно [15].

Оказалось, что в отличие от мутаций в 600 кодоне *BRAF* (класс I), мутации, относящиеся ко II и III функциональному классу, чаще возникают в левой половине ободочной кишки, преимущественно у молодых пациентов и больных мужского пола [17]. Кроме того, в этих опухолях значительно меньше вероятность выявления MSI-H, чем в опухолях с мутацией в гене *BRAF*^{V600E} (6 % и 30 % соответственно) [17].

Наличие мутации в гене *BRAF* ассоциировано с неблагоприятным прогнозом: ОВ у таких пациентов составляет 10–11 мес., что в 3 раза ниже, чем у больных без мутаций [18, 19]. Недавний мета-анализ показал, что среди пациентов с метастазами в печени в случае мутации *BRAF* риск смерти почти в 3 раза выше (ОР = 2,56; 95 % ДИ: 2,04–3,22, $p < 0,01$), однако выполнение метастазэктомии позволяет повысить шансы на выживаемость (ОР = 0,44; 95 % ДИ: 0,33–0,59, $p < 0,01$) [20]. Аналогично было отмечено, что у пациентов с *BRAF*-позитивным КРР III стадии, у которых возникает рецидив после адьювантной химиотерапии, ОВ значимо ниже, чем у пациентов с *BRAF* wt КРР (14,5 мес. и 28,7 мес. соответственно; ОР = 2,45; 95 % ДИ: 1,85–3,25, $p < 0,0001$), вне зависимости от статуса MSI [21]. Вместе с тем в исследовании S. Karki и соавт. удалось продемонстрировать роль MSI-H в прогнозе *BRAF*-позитивного КРР III стадии: наименьшей ОВ оказалась именно у пациентов с MSI-H/*BRAF*^{V600E}, по сравнению с MSS/*BRAF*^{V600E}, MSS/*BRAF* wt и MSI-H/*BRAF* wt КРР (27 мес., 37 мес., 87 мес. и медиана не достигнута соответственно) [22].

Уникальную подгруппу представляют собой пациенты с сочетанием *BRAF*^{V600E} и мутаций в генах *BRCA1/2*. Данный феномен встречается в 0,6 % случаев, при этом у 3 из 4 пациентов дополнительно выявляется MSI-H [23]. В литературе описаны 3 пациента с сочетанием *BRAF*^{V600E} и соматических мутаций *BRCA1/2*

при MSS метастатическом КРР: у двух из них продолжительность жизни составила не менее 17 и 72 мес. соответственно [23]. В последнем клиническом случае немаловажную роль сыграла терапия ингибиторами контрольных точек и PARP-ингибиторами.

Гиперэкспрессия и/или амплификация гена *HER2*

Гиперэкспрессия *HER2* — еще одна активно изучаемая в контексте разных опухолей молекулярная мишень. Белок *HER2*, также известный как ERBB2, принимает участие в различных процессах, включая пролиферацию, ингибирование апоптоза и метастазирование. *HER2* входит в семейство рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), включающее также ERBB1 (EGFR), ERBB3 и ERBB4. Все 4 белка представляют собой рецепторные тирозинкиназы, состоящие из внеклеточного, трансмембранного и цитоплазматического доменов. В отличие от других рецепторов семейства EGFR, у *HER2* отсутствует лиганд-связывающий домен, и он находится в открытой конформации. Активация *HER2* происходит за счет гомодимеризации или гетеродимеризации, т. е. связывания с другими белками ERBB. При гиперэкспрессии *HER2*, что происходит в основном за счет амплификации и гораздо реже — за счет точечных мутаций, активируются нижележащие сигнальные пути, такие как PI3K, MAPK и JAK/STAT.

Амплификация гена *HER2* встречается при различных солидных опухолях, преимущественно при раке молочной железы, несколько реже — при раке желудка, эндометрия и желчевыводящих путей [24–27]. У пациентов с КРР амплификация гена *HER2* обнаруживается, по разным данным, с частотой от 1 % до 7 % случаев [5, 28, 29]. Данный феномен наиболее часто детектируется у пациентов без мутаций *RAS* (6,1 % и 1,1 % соответственно, $p < 0,0001$) и при левосторонней локализации опухоли (5,8 % и 2,7 % соответственно, $p = 0,03$) [28]. Кроме того, у пациентов с *HER2*-позитивным КРР чаще возникают метастазы в головном мозге [30].

С клинической точки зрения, определение *HER2*-статуса в опухоли у пациентов с диким типом *RAS/BRAF* имеет предиктивное значение, поскольку такие опухоли обладают резистентностью к анти-EGFR терапии. Так, K. Raghav и соавт. продемонстрировали значительное сокращение показателя выживаемости без прогрессирования (ВБП) в случае назначения химиотерапии в сочетании с цетуксимабом или панитумумабом во II-III линиях: медиана ВБП составила 2,8 и 8,1 мес. соответственно, ОР = 7,05; 95 % ДИ: 3,4–14,9, $p < 0,001$) [31]. Недавний мета-анализ

также показал, что назначение анти-EGFR терапии данной группе пациентов негативно влияет на показатели ВВП и ЧОО, но не на ОБ [32]. В свою очередь, точная прогностическая роль данной мутации остается спорной.

Статус MSI-H/dMMR

Репарация ошибочно спаренных оснований (MMR) — одна из систем, поддерживающих точность репликации ДНК и стабильность генома. Основные ее компоненты — белки MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2. В своем функциональном состоянии белки системы MMR образуют гетеродимеры: MLH1 образует комплекс с PMS2, а MSH2 — с MSH6. Повреждения в генах данной системы вызывают дефицит MMR (dMMR), который проявляется как накопление огромного числа мутаций в геноме. Для dMMR особенно характерно появление небольших инсерций/делеций в последовательностях ДНК, представляющих собой длинные повторы из 1-6 нуклеотидов (т. н. микросателлитные повторы) — микросателлитной нестабильности (MSI). Повышенное число мутаций при MSI способствует иммуногенности опухолей за счет продукции опухоль-специфических неоантигенов — потенциальных мишеней для Т-клеток.

Распространенность феномена MSI-H/dMMR варьирует в зависимости от стадии заболевания и составляет 7–20 % для пациентов с I–III стадией и 3–5 % — при IV стадии КРР [5, 33]. Дефицит системы MMR характерен для двух разных категорий пациентов. Первая группа — молодые пациенты с наследственным неполипозным раком толстой кишки (синдром Линча). Данный синдром обуславливает примерно 3 % всех случаев КРР и вызван герминальной мутацией в одном из генов системы MMR, преимущественно в генах MLH1 и MSH2 (90 %), реже — в MSH6, и крайне редко — в PMS2 [33]. Как правило, при синдроме Линча в опухолях не встречаются соматические мутации в гене *BRAF*. Ко второй группе относятся пациенты с ненаследственными опухолями, обычно старше 70 лет. В таких новообразованиях причиной MSI чаще всего является гиперметилирование промотора гена MLH1. Спорадические случаи MSI-позитивного КРР, в отличие от наследственных, часто содержат *BRAF*-мутации [33].

К известным клинко-морфологическим особенностям MSI-H/dMMR КРР относятся ассоциация с женским полом, локализация в правых отделах ободочной кишки, высокая мутационная нагрузка (ТМБ 10-100 Mut/Mb), выраженная лимфоцитарная инфильтрация опухоли, а также преобладание опухолей с низкой степенью дифференцировки, имеющих муцинозный и/или перстневидно-клеточный компонент [34, 35].

Неметастатический MSI-H/dMMR КРР ассоциируется с лучшим прогнозом, чем MSS/pMMR опухоли. Мета-анализ 32 исследований с включением 1 277 (16,7 %) пациентов с MSI-H КРР показал снижение риска смерти на 35 % (ОР = 0,65; 95 % ДИ: 0,59–0,71) [36]. Более того, в нескольких крупных исследованиях было отмечено отсутствие пользы от назначения адъювантной химиотерапии при II стадии заболевания [37, 38]. При IV стадии заболевания наблюдается принципиально иная ситуация. Объединенный анализ 4 проспективных клинических исследований III фазы показал, что MSI-H/dMMR является неблагоприятным прогностическим маркером (ОР = 1,35; 95 % ДИ: 1,13–1,61, $p = 0,001$) [39]. Присутствие мутаций *BRAF* у таких пациентов может быть связано с худшим прогнозом, по сравнению с dMMR/*BRAF* wt опухолями (ОБ: 11,7 мес. и 15,0 мес. соответственно; ОР = 1,51; 95 % ДИ: 0,93–2,46, $p = 0,155$) [39]. Необходимо учитывать, что исследования, оценивающие прогностическую ценность MSI-статуса, часто не обладают достаточной мощностью из-за малого количества пациентов с метастатическим MSI-H/dMMR КРР.

Мутации в гене *POLE*

Ген *POLE* кодирует самую крупную каталитическую субъединицу ДНК-полимеразы эпсилон (Pol ϵ). Белок *POLE* отвечает за синтез ведущей нити в процессе репликации ДНК, и при этом участвует в распознавании и исправлении ошибок, возникающих при репликации. Мутации в экзонуклеазном домене *POLE* приводят к нарушению репарации ошибочно вставленных в цепь ДНК нуклеотидов и, как следствие, к возникновению большого числа новых соматических мутаций (гипермутабельности). Опухоли с мутациями в экзонуклеазном домене *POLE* характеризуются ультравысокой мутационной нагрузкой (ТМБ > 100 Mut/Mb), выраженной лимфоцитарной инфильтрацией и чувствительностью к иммунотерапии [40–42]. Наиболее часто мутации *POLE* затрагивают 9-й экзон (P286R, S297F), 13-й экзон (V411L) и 14-й экзон (A456P, S459F) [43, 44]. Кроме того, несколько исследований подтвердили наличие патогенных мутаций и вне экзонуклеазного домена *POLE* [45, 46].

Частота патогенных соматических мутаций *POLE* при КРР составляет 0,4–2 % [40, 47]. Они чаще выявляются у пациентов мужского пола, младше 55 лет, а также в опухолях, расположенных в правой половине толстой кишки, и на ранних стадиях заболевания [47, 48]. Как правило, мутации *POLE* не сочетаются с повреждени-

ями в генах *RAS/BRAF* или с микросателлитной нестабильностью [49].

Прогноз заболевания у пациентов с мутациями *POLE* неясен. В одном исследовании были установлены меньший риск рецидива и лучшая выживаемость при II–III стадиях заболевания, по аналогии с MSI-H/dMMR фенотипом KPP [41]. В другой работе подобной взаимосвязи выявлено не было как во всей когорте пациентов (ОР = 1,35; 95 % ДИ: 0,82–2,25), так и в подгруппе пациентов с I–II стадией (ОР = 0,75; 95 % ДИ: 0,26–2,19) [43]. *POLE*-мутация оказалась неблагоприятным прогностическим фактором только для пациентов с KPP III–IV стадий, получивших химиотерапию (ОР = 1,87; 95 % ДИ: 1,02–3,44, $p = 0,044$) [50].

Транслокации генов *NTRK*

К редким клинически значимым молекулярным нарушениям, встречающимся для KPP, относятся транслокации с участием генов *NTRK*. Эти гены кодируют 3 основных рецептора семейства тропомиозинкиназы (TRK): TrkA (*NTRK1*), TrkB (*NTRK2*) и TrkC (*NTRK3*), участвующих в эмбриональном развитии нейронов. Внутрихромосомные или межхромосомные перестройки генов *NTRK* способны активировать митогенные сигналы и вызвать неконтролируемый рост и деление опухолевых клеток.

Транслокации генов *NTRK* относятся к агностическим молекулярным нарушениям. Их частота при KPP составляет не более 1 % [51]. Ввиду низкой распространенности установить связь с клинико-морфологическими характеристиками достаточно сложно. Тем не менее, известно, что встречаемость перестроек *NTRK* выше среди пациентов старше 50 лет, с правосторонней локализацией опухоли, в опухолях с высокой мутационной нагрузкой и/или наличием MSI-H/dMMR [51]. Среди MSI-H KPP частота транслокаций *NTRK*, по данным недавнего исследования, достигает 12,5 % (6/48) [52]. Общий прогноз таких пациентов не известен.

Транслокации гена *RET*

Другой агностической мишенью при KPP являются реаранжировки гена *RET*. В норме белок RET играет роль в развитии некоторых производных нервной ткани и почек, а также в сперматогенезе. Онкогенная активация гена *RET* может происходить за счет перестройки и/или точечных мутаций и приводит к индукции сигнальных путей RAS/RAF/MEK/MAPK и PI3K/AKT/mTOR.

Транслокации гена *RET* при KPP выявляются примерно с той же частотой, что и *NTRK*

[53]. В исследовании, сравнивавшем характеристики 24 пациентов с *RET*-позитивным и 291 пациентов с *RET*-негативным метастатическим KPP, были продемонстрированы ассоциации между перестройками RET и старшим возрастом (средний возраст: 66 и 60 лет соответственно, $p = 0,05$), с низким соматическим статусом (ECOG 1-2) (90 % и 50 % соответственно, $p = 0,02$), с правосторонней локализацией опухоли (55 % и 32 % соответственно, $p = 0,01$), исходно нерезектабельной первичной опухолью (58 % и 21 % соответственно, $p < 0,001$), отсутствием мутаций *RAS/BRAF* (100 % и 40 % соответственно, $p < 0,001$) и наличием MSI-H/dMMR (48 % и 7 % соответственно, $p < 0,001$) [53]. Общая выживаемость у пациентов с транслокациями RET в этом исследовании оказалась ниже, чем у больных без транслокаций (медиана ОБ составила 14,0 и 38,0 мес. соответственно ($p < 0,001$)).

Транслокации гена *ALK*

Транслокации гена *ALK* — наименее изученный феномен среди пациентов с KPP. Ген *ALK* является рецепторной тирозинкиназой из семейства инсулинзависимых рецепторов. Данный белок активно экспрессируется во время эмбриогенеза, регулируя пролиферацию нейронов. Фосфорилированный *ALK* способен активировать сигнальные пути, которые участвуют в передаче сигнала EGFR, т. е. пути RAS/RAF/MEK/MAPK, PI3K/AKT/mTOR и JAK/STAT.

В литературе описано всего несколько случаев *ALK*-позитивного KPP, что составляет около 0,05–2,5 % аденокарцином толстой кишки [54, 55]. Среди всех описанных случаев, *ALK*-реаранжировки чаще всего выявлялись у пожилых пациентов (медиана возраста: 72 года), у лиц женского пола (75 % и 25 % соответственно) и в опухолях с правосторонней локализацией без мутаций в генах *RAS/BRAF* (83 % и 17 % соответственно) [54]. Аналогично другим транслокациям, транслокации *ALK* часто сочетались с MSI-H фенотипом опухоли (83 % случаев). Влияние на прогноз заболевания в настоящее время остается не исследованным.

Сведения о распространённости основных клинических ассоциаций и прогностическом значении рассмотренных выше генетических маркеров суммированы в таблице.

Заключение

Мутационный профиль KPP тесно связан с прогнозом заболевания. Присутствие мутаций *KRAS*, *NRAS* и *BRAF* в целом ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Вместе с тем

Распределение и основные свойства характерных для КРР соматических мутаций
Distribution and basic characteristics of CRC-associated somatic mutations

Ген/Gene	Распространенность/ Frequency	Пол/Gender	Сторона поражения/ Side of the lesion	Влияние на прогноз/ Impact on prognosis	Ссылки/ References
<i>KRAS</i>	≈ 50 %	Чаще у женщин/More often in women	Левая половина/Left side	Негативное/Negative	[5], [7-8], [10-12]
<i>NRAS</i>	≈ 5 %	Чаще у мужчин/More often in men	Правая половина/Right side	Негативное/Negative	[6-7]
<i>BRAF</i>	5–15 %	Чаще у женщин/More often in women	Правая половина (<i>BRAF^{V600}</i>)/ Right side (<i>BRAF^{V600}</i>) Левая половина (<i>BRAF^{nonV600}</i>)/ Left side (<i>BRAF^{nonV600}</i>)	Негативное/Negative	[7], [15-22]
<i>HER2</i>	1–7 %	—	Левая половина/Left side	Неизвестно/Unknown	[28-31]
<i>MSI-H</i>	7-20% (I-III стадия) 3-5% (IV стадия)	Чаще у женщин/More often in women	Правая половина/Right side	Позитивное при местно-распространённом и негативное – при метастатическом КРР/ Positive for locally advanced and negative for metastatic CRC	[18], [21-22], [33-36]
<i>POLE</i>	0,4–2 %	Чаще у мужчин/More often in men	Правая половина/Right side	Неизвестно/Unknown	[41-42], [44-48], [50]
<i>NTRK1-3</i>	< 1 %	—	Правая половина/Right side	Неизвестно/Unknown	[4], [51-52]
<i>RET</i>	1 %	—	Правая половина/Right side	Негативное/Negative	[4], [53]
<i>ALK</i>	0,05–2,5 %	Чаще у женщин/More often in women	Правая половина/Right side	Неизвестно/Unknown	[4], [54-55]

прогностическое значение отдельных вариантов *KRAS* или объединённых по функциональному признаку групп мутаций в этом гене может существенно отличаться. Микросателлитная нестабильность выявляется с большей частотой при опухолях ранних стадий и связана с хорошим прогнозом у таких больных. MSI/dMMR при метастатическом КРР, напротив, ассоциируется с худшими показателями общей выживаемости, по сравнению с микросателлит-стабильными опухолями. Влияние на прогноз таких факторов, как амплификация/гиперэкспрессия *HER2*, мутации *POLE*, транслокации *NTRK* и *ALK* пока недостаточно изучено. Присутствие перестроек *RET*, по предварительным данным, может быть сопряжено с меньшей продолжительностью жизни у пациентов с метастатическим КРР. При дальнейшем анализе прогностической роли транслокаций *NTRK*, *RET*, *ALK* необходимо учитывать, что они обычно сочетаются с MSI/dMMR. Особого внимания и дальнейшего изучения заслуживают случаи с сочетанием нескольких значимых молекулярных событий, а также феномен «исчезновения» мутаций *RAS* в процессе лечения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interests.

Финансирование

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 23-15-00262.

Financing

The study was supported by Russian Science Foundation (grant No 23-15-00262).

Участие авторов

Телетаева Г.М. — идея публикации;
 Дегтярёва Е.А. — поиск литературы, написание текста статьи;
 Телетаева Г.М., Семенова А.И., Семиглазова Т.Ю., Малыгин А.Ю., Иевлева А.Г., Имянитов Е.Н. — 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.

Authors' contributions

Teletaeva G.M. — provided the idea for the publication;
 Degtiareva E.A. — conducted literature research and drafted the article;
 Teletaeva G.M., Semenova A.I., Semiglazova T.Yu., Malygin A.Yu., Iyevleva A.G., Imyanitov E.N. — edited the article.
 All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hardiman K.M. Update on sporadic colorectal cancer genetics. *Clin Colon Rectal Surg.* 2018; 31(3): 147-152.-DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1602234>.
- Benson A.B., Venook A.P., Adam M., et al. Colon cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024; 22(2 D): e240029.-DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2024.0029>.
- Ambrosini M., Rousseau B., Manca P., et al. Immune checkpoint inhibitors for POLE or POLD1 proofreading-deficient metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2024; 35(7): 643-655.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.03.009>.
- Mulkiđjan R.S., Saitova E.S., Preobrazhenskaya EV, et al. *ALK, ROS1, RET* and *NTRK1-3* Gene fusions in colorectal and non-colorectal microsatellite-unstable cancers. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(17):13610.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241713610>.
- Martianov A.S., Mitiushkina N.V., Ershova A.N., et al. *KRAS, NRAS, BRAF, HER2* and MSI status in a large consecutive series of colorectal carcinomas. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(5): 4868.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24054868>.
- Cercek A., Braghiroli M.I., Chou J.F., et al. clinical features and outcomes of patients with colorectal cancers harboring *NRAS* mutations. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(16): 4753-4760.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0400>.
- Modest D.P., Ricard I., Heinemann V., et al. Outcome according to *KRAS*-, *NRAS*- and *BRAF*-mutation as well as *KRAS* mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group. *Ann Oncol.* 2016; 27(9): 1746-53.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw261>.
- Giampieri R., Lupi A., Ziranu P., et al. Retrospective comparative analysis of *KRAS* G12C vs. other *KRAS* mutations in mCRC patients treated with first-line chemotherapy doublet + bevacizumab. *Front Oncol.* 2021; 11: 736104.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.736104>.
- Van de Haar J., Ma X., Ooft S.N., et al. Codon-specific *KRAS* mutations predict survival benefit of trifluridine/tipiracil in metastatic colorectal cancer. *Nat Med.* 2023; 29(3): 605-614.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02240-8>.
- Henry J.T., Coker O., Chowdhury S., et al. Comprehensive clinical and molecular characterization of *KRAS*^{G12C}-mutant colorectal cancer. *JCO Precis Oncol.* 2021; 5: PO.20.00256.-DOI: <https://doi.org/10.1200/PO.20.00256>.
- Van 't Erve I., Wesdorp N.J., Medina J.E., et al. *KRAS* A146 mutations are associated with distinct clinical behavior in patients with colorectal liver metastases. *JCO Precis Oncol.* 2021; 5: PO.21.00223.-DOI: <https://doi.org/10.1200/PO.21.00223>.
- Tonello M., Baratti D., Sammartino P., et al. Prognostic value of specific *KRAS* mutations in patients with colorectal peritoneal metastases. *ESMO Open.* 2024; 9(4): 102976.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.102976>.
- Osumi H., Takashima A., Ooki A., et al. A multi-institutional observational study evaluating the incidence and the clinicopathological characteristics of NeoRAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Transl Oncol.* 2023; 35: 101718.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2023.101718>.
- Albuquerque J., Neto da Silva D., Padrão T., et al. Loss of RAS mutations in liquid biopsies of patients with multi-treated metastatic colorectal cancer. *Oncologist.* 2024; 29(3): e337-e344.-DOI: <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad299>.
- Федянин М.Ю., Эльснукеева Х.М., Демидова И.А., et al. Колоректальный рак с мутацией в гене *BRAF* в Российской Федерации: эпидемиология и клинические особенности. Результаты многоцентрового исследования. *Medical Council = Meditsinskiy sovet.* 2021; (4S): 52-63.-DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4S-52-63>. [Fedyanin M.Yu., Elsnukaeva Kh.M., Demidova I.A., et al. Colorectal cancer with a mutation in the *BRAF* gene in the Russian Federation: epidemiology and clinical features. Results of a multicentre study. *Medical Council.* 2021; (4S): 52-63.-DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4S-52-63>. (In Rus)].
- Sahin I.H., Klostergaard J. *BRAF* mutations as actionable targets: a paradigm shift in the management of colorectal cancer and novel avenues. *JCO Oncol Pract.* 2021; 17(12): 723-730.-DOI: <https://doi.org/10.1200/OP.21.00160>.
- Jones J.C., Renfro L.A., Al-Shamsi H.O., et al. ^{Non-V600} *BRAF* mutations define a clinically distinct molecular subtype of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2017; 35(23): 2624-2630.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.4394>.
- Tran B., Kopet S., Tie J., et al. Impact of *BRAF* mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer.* 2011; 117(20): 4623-32.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.26086>.
- Yokota T., Ura T., Shibata N., et al. *BRAF* mutation is a powerful prognostic factor in advanced and recurrent colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2011; 104(5): 856-62.-DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.19>.
- Petrelli F., Arru M., Colombo S., et al. *BRAF* mutations and survival with surgery for colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2024; 50(6): 108306.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2024.108306>.
- Sinicrope F.A., Shi Q., Allegra C.J., et al. Association of DNA mismatch repair and mutations in *BRAF* and *KRAS* with survival after recurrence in stage III colon cancers: a secondary analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA Oncol.* 2017; 3(4): 472-480.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5469>.
- Karki S., Sun W., Madan R., et al. Microsatellite instability with *BRAF* V600E associated with delayed presentation but poor survival in stage III colorectal cancer. *Fortune J Health Sci.* 2023; 6(2): 167-173.-DOI: <https://doi.org/10.26502/fjhs.112>.
- Cannon T.L., Randall J.N., Sokol E.S., et al. Concurrent *BRAF*V600E and *BRCA* mutations in MSS metastatic colorectal cancer: prevalence and case series of mCRC patients with prolonged OS. *Cancer Treat Res Commun.* 2022; 32:100569.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2022.100569>.
- Miricescu D., Totan A., Stanescu-Spinu II, et al. *PI3K/AKT/mTOR* signaling pathway in breast cancer: from molecular landscape to clinical aspects. *Int J Mol Sci.* 2020; 22(1): 173.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22010173>.
- Van Cutsem E., Bang Y.J., Feng-Yi F., et al. *HER2* screening data from ToGA: targeting *HER2* in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer.* 2015; 18(3): 476-84.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10120-014-0402-y>.
- Rottmann D., Snir O.L., Wu X., et al. *HER2* testing of gynecologic carcinomas: tumor stratification for potential targeted therapy. *Mod Pathol.* 2020; 33(1): 118-127.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0358-x>.
- Galdy S., Lamarca A., McNamara M.G., et al. *HER2/HER3* pathway in biliary tract malignancies; systematic review and

- meta-analysis: a potential therapeutic target? *Cancer Metastasis Rev.* 2017; 36(1): 141-157.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10555-016-9645-x>.
28. Singh H., Kang A., Bloudek L., et al. Systematic literature review and meta-analysis of HER2 amplification, overexpression, and positivity in colorectal cancer. *JNCI Cancer Spectr.* 2024; 8(1): pkad082.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jncics/pkad082>.
 29. Ross J.S., Fakhri M., Ali S.M., et al. Targeting HER2 in colorectal cancer: The landscape of amplification and short variant mutations in ERBB2 and ERBB3. *Cancer.* 2018; 124(7): 1358-1373.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ncr.31125>.
 30. Tan R.Y.C., Camat M.D., Ng M., et al. HER2 positive rates are enriched amongst colorectal cancer brain metastases: a study amongst 1920 consecutive patients. *Ann Oncol.* 2018; 29(7): 1598-1599.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy156>.
 31. Raghav K., Loree J.M., Morris J.S., et al. Validation of HER2 amplification as a predictive biomarker for anti-epidermal growth factor receptor antibody therapy in metastatic colorectal cancer. *JCO Precis Oncol.* 2019; 3: 1-13.-DOI: <https://doi.org/10.1200/PO.18.00226>.
 32. Bekaii-Saab T.S., Lach K., Hsu L.L., et al. Impact of anti-EGFR therapies on HER2-positive metastatic colorectal cancer: a systematic literature review and meta-analysis of clinical outcomes. *Oncologist.* 2023; 28(10): 885-893.-DOI: <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad200>.
 33. Taieb J., Svrcek M., Cohen R., et al. Deficient mismatch repair/microsatellite unstable colorectal cancer: Diagnosis, prognosis and treatment. *Eur J Cancer.* 2022; 175: 136-157.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.07.020>.
 34. Mei W.J., Mi M., Qian J., et al. Clinicopathological characteristics of high microsatellite instability/mismatch repair-deficient colorectal cancer: A narrative review. *Front Immunol.* 2022; 13: 1019582.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1019582>.
 35. Keshinro A., Ganesh K., Vanderbilt C., et al. Characteristics of mismatch repair-deficient colon cancer in relation to mismatch repair protein loss, hypermethylation silencing, and constitutional and biallelic somatic mismatch repair gene pathogenic variants. *Dis Colon Rectum.* 2023; 66(4): 549-558.-DOI: <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000002452>.
 36. Popat S., Hubner R., Houlston R.S. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol.* 2005; 23(3): 609-18.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.086>.
 37. Sargent D.J., Marsoni S., Monges G., et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(20): 3219-26.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.1825>.
 38. Roth A.D., Delorenzi M., Tejpar S., et al. Integrated analysis of molecular and clinical prognostic factors in stage II/III colon cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104(21): 1635-46.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djs427>.
 39. Venderbosch S., Nagtegaal I.D., Maughan T.S., et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res.* 2014; 20(20): 5322-30.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0332>.
 40. San-Román-Gil M., Torres-Jiménez J., Pozas J., et al. Current landscape and potential challenges of immune checkpoint inhibitors in microsatellite stable metastatic colorectal carcinoma. *Cancers (Basel).* 2023; 15(3): 863.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15030863>.
 41. Bourdais R., Rousseau B., Pujals A., et al. Polymerase proofreading domain mutations: New opportunities for immunotherapy in hypermutated colorectal cancer beyond MMR deficiency. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017; 113: 242-248.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.03.027>.
 42. Garmez B., Gheeya J., Lin H.Y., et al. Clinical and molecular characterization of POLE mutations as predictive biomarkers of response to immune checkpoint inhibitors in advanced cancers. *JCO Precis Oncol.* 2022; 6:e2100267.-DOI: <https://doi.org/10.1200/PO.21.00267>.
 43. León-Castillo A., Britton H., McConechy M.K., et al. Interpretation of somatic POLE mutations in endometrial carcinoma. *J Pathol.* 2020; 250(3): 323-335.-DOI: <https://doi.org/10.1002/path.5372>.
 44. Mo S., Ma X., Li Y., et al. Somatic POLE exonuclease domain mutations elicit enhanced intratumoral immune responses in stage II colorectal cancer. *J Immunother Cancer.* 2020; 8(2): e000881.-DOI: <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000881>.
 45. Briggs S., Tomlinson I. Germline and somatic polymerase ϵ and δ mutations define a new class of hypermutated colorectal and endometrial cancers. *J Pathol.* 2013; 230(2): 148-53.-DOI: <https://doi.org/10.1002/path.4185>.
 46. Dong S., Zakaria H., Hsiehchen D. Non-exonuclease domain POLE mutations associated with immunotherapy benefit. *Oncologist.* 2022; 27(3): 159-162.-DOI: <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac017>.
 47. Kawai T., Nyuya A., Mori Y., et al. Clinical and epigenetic features of colorectal cancer patients with somatic POLE proofreading mutations. *Clin Epigenetics.* 2021; 13(1): 117.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13148-021-01104-7>.
 48. Domingo E., Freeman-Mills L., Rayner E., et al. Somatic POLE proofreading domain mutation, immune response, and prognosis in colorectal cancer: a retrospective, pooled biomarker study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016; 1(3): 207-216.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30014-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30014-0).
 49. Fabrizio D.A., George T.J. Jr, Dunne R.F., et al. Beyond microsatellite testing: assessment of tumor mutational burden identifies subsets of colorectal cancer who may respond to immune checkpoint inhibition. *J Gastrointest Oncol.* 2018; 9(4): 610-617.-DOI: <https://doi.org/10.21037/jgo.2018.05.06>.
 50. Stenzinger A., Pfarr N., Endris V., et al. Mutations in POLE and survival of colorectal cancer patients--link to disease stage and treatment. *Cancer Med.* 2014; 3(6): 1527-38.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.305>.
 51. Bando H., Ohtsu A., Yoshino T. Therapeutic landscape and future direction of metastatic colorectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023; 20(5): 306-322.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00736-1>.
 52. Romanko A.A., Mulkidjan R.S., Tiurin V.I., et al. Cost-efficient detection of *NTRK1/2/3* gene fusions: single-center analysis of 8075 tumor samples. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(18): 14203.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241814203>.
 53. Pietrantonio F., Di Nicolantonio F., Schrock A.B., et al. RET fusions in a small subset of advanced colorectal cancers at risk of being neglected. *Ann Oncol.* 2018; 29(6): 1394-1401.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy090>.
 54. Lai A.Z., Schrock A.B., Erlich R.L., et al. Detection of an *ALK* fusion in colorectal carcinoma by hybrid capture-based assay of circulating tumor DNA. *Oncologist.*

2017; 22(7): 774-779.-DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0376>.

55. Lasota J., Chłopek M., Wasąg B., et al. Colorectal adenocarcinomas harboring ALK fusion genes: a clinicopathologic and molecular genetic study of 12 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol*.

2020; 44(9): 1224-1234.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001512>.

Поступила в редакцию / Received / 28.08.2024
Прошла рецензирование / Reviewed / 17.09.2024
Принята к печати / Accepted for publication / 07.11.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Гульфия Мидхатовна Телетаева / Gulfia M. Teletaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9365-8554>.
Екатерина Александровна Дегтярёва / Ekaterina A. Degtiareva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8533-1770>.
Анна Игоревна Семенова / Anna I. Semenova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4538-8646>.
Татьяна Юрьевна Семиглазова / Tatiana Yu. Semiglazova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>.
Артур Юрьевич Малыгин / Artur Yu. Malygin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3619-0750>.
Аглая Геннадиевна Иевлева / Aglaya G. Iyevleva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5454-5186>.
Евгений Наумович Имянитов / Evgeniy N. Imyanitov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>.





© М.В. Мнихович¹, Л.М. Ерофеева¹, Д.А. Борисов², Р.Г. Тимофеев²,
Ю.С. Агафонова², Т.В. Безуглова¹, С.В. Снегур³, Ю.Г. Павлова³, И.А. Ширипенко^{1,2}, А.С. Сарычева⁴

Возможности использования различных параметров опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов в клинической практике при колоректальном раке

¹«Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Областная клиническая больница», г. Рязань, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

© Maxim V. Mnikhovich¹, Lyudmila M. Erofeeva¹, Denis A. Borisov², Roman G. Timofeev²,
Yulia S. Agafonova², Tatyana V. Bezuglova¹, Svetlana V. Snegur³, Yulia G. Pavlova³,
Ivan A. Shiripenko^{1,2}, Anastasiia S. Sarycheva⁴

Using Various Parameters of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Clinical Practice for Colorectal Cancer

¹Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI Petrovsky NRCS, Moscow, the Russian Federation

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, the Russian Federation

³Regional Clinical Hospital of the Ryazan Oblast, Ryazan, the Russian Federation

⁴RUDN, Moscow, the Russian Federation

Микроокружение опухоли в настоящее время рассматривается как биомаркер выживаемости онкологических больных и играет важную роль при выборе оптимальной противоопухолевой терапии. Понимание происходящих в опухолевом микроокружении процессов и взаимодействий динамично совершенствуется, что открывает новые возможности для практической и исследовательской деятельности. В настоящем обзоре представлены данные о различных подходах к изучению некоторых параметров опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов и других компонентов микроокружения опухоли как биомаркера прогноза клинических исходов и как инструмента для назначения рациональной терапии при колоректальном раке. Для подготовки обзора проведен поиск литературы по базам данных Scopus, Web of Science, Medline, PubMed, CyberLeninka, РИНЦ и CNKI. При анализе использованы источники, индексируемые в базах данных Scopus, Web of Science, PubMed; 68 % работ опубликовано за последние 5 лет. Использовано 37 источников для написания данного литературного обзора.

Ключевые слова: обзор исследований опухолевого микроокружения; опухоль-инфильтрирующие лимфоциты; колоректальный рак

Для цитирования: Мнихович М.В., Ерофеева Л.М., Борисов Д.А., Тимофеев Р.Г., Агафонова Ю.С., Безуглова Т.В., Снегур С.В., Павлова Ю.Г., Ширипенко И.А., Сарычева А.С. Возможности использования различных параметров опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов в клинической практике при колоректальном раке. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(5): 864-871.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-864-871

The tumor microenvironment is currently regarded as a biomarker of survival in cancer patients and is a key factor in the selection of optimal antitumor therapy. The comprehension of the processes and interactions occurring in the tumor microenvironment is evolving at a rapid pace, creating new avenues for both practical applications and scientific inquiry. This review presents data on the various approaches to the study of specific parameters of tumor-infiltrating lymphocytes and other components of the tumor microenvironment as a potential biomarker for predicting clinical outcomes and as a tool for prescribing rational therapy for colorectal cancer. In order to prepare the review, a literature search was conducted across a range of databases, including Scopus, Web of Science, Medline, PubMed, CyberLeninka, RSCI and CNKI. The analysis employed sources indexed in the Scopus, Web of Science, and PubMed databases. Of the works included in the analysis, 68 % were published within the last five years. A total of 37 sources were consulted in the preparation of this literature review.

Keywords: a review of tumor microenvironment studies; tumor-infiltrating lymphocytes; colorectal cancer

For Citation: Maxim V. Mnikhovich, Lyudmila M. Erofeeva, Denis A. Borisov, Roman G. Timofeev, Yulia S. Agafonova, Tatyana V. Bezuglova, Svetlana V. Snegur, Yulia G. Pavlova, Ivan A. Shiripenko, Anastasiia S. Sarycheva. Using various parameters of tumor-infiltrating lymphocytes in clinical practice for colorectal cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(5): 864-871. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-864-871

Введение

Колоректальный рак (КРР, РТК — рак толстой кишки) на сегодняшний день занимает третье место по встречаемости и второе место по смертности среди онкологических заболеваний. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, за 2020 г. в мире было выявлено почти 2 млн новых случаев заболевания и установлен факт почти 1-го миллиона смертей по причине КРР. Поэтому одной из задач мирового здравоохранения является оптимизация методов лечения колоректального рака и поиск диагностических критериев для выбора рациональной терапии [1].

Одним из направлений изучения КРР является рассмотрение его опухолевого микроокружения (ТМЕ — tumor microenvironment). Под понятием ТМЕ подразумевают различные клеточные элементы и неклеточные компоненты, включающие цитокины и другие регуляторные факторы, вырабатываемые клетками. Среди клеток микроокружения выделяют опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (ОИЛ, TILs — Tumor-infiltrating lymphocytes), представляющие клеточную основу иммунного ответа, ассоциированные с опухолью макрофаги (ТАМ — Tumor-associated macrophages), нейтрофилы (ТАН — Tumor-associated neutrophils), фибробласты (CAF — Cancer associated fibroblasts) и др. клетки [2, 3]. В настоящее время изучение TILs, как основы иммунного ответа, и ТМЕ в целом при колоректальном раке может быть полезным при выборе оптимальной терапии и определении прогноза для пациента. Поэтому сегодня активно проводятся работы, которые изучают количественные показатели TILs и качественные свойства ТМЕ. Показано, что локальный субпопуляционный состав иммунокомпетентных клеток при раке ободочной кишки меняется в зависимости от стадии опухолевого процесса, что может быть использовано при прогнозировании клинического течения заболевания [4]. Цель настоящего обзора: систематизировать сведения о возможности применения различных параметров микроокружения опухоли при КРР для определения прогноза и подбора оптимальной терапии пациентам.

Количественная оценка TILs и дополнительные параметры

На сегодняшний день в исследованиях неоднократно было показано, что более высокие значения TILs являются независимым благоприятным прогностическим фактором для пациента

при КРР. Однако ученые стремятся обнаружить дополнительные параметры, которые в совокупности с количественными значениями TILs могут обладать более высоким прогностическим потенциалом [5, 6].

В современных научных работах количественные значения TILs рассматриваются совместно с активностью процесса почкования опухоли (tumor budding) при колоректальном раке. Немецкая группа исследователей во главе с Corinna Lang-Schwarz в 2018 г. поднимает вопрос о пользе совместной оценки данных морфологических показателей. При этом в зависимости от уровня TILs и активности процесса почкования опухоли исследователями были выявлены различия в общей выживаемости (ОВ) между пациентами. Группы больных с высоким уровнем TILs ($> 5\%$) имели более продолжительную ОВ, при этом среди данных пациентов наилучшая выживаемость была у лиц с низким уровнем почкования опухоли. Наоборот, наименее благоприятный прогноз наблюдался в группе лиц с высоким уровнем почкования опухоли и низким уровнем TILs ($\leq 5\%$). При этом результаты, полученные немецкими исследователями, находят подтверждение в более современной работе González и соавт. [6, 7].

Учитывая, что процесс почкования опухоли является независимым маркером рецидива опухоли и выживаемости пациентов при II стадии колоректального рака, на ITBCC в 2016 г. поднимался вопрос о потенциальной пользе назначения адъювантной химиотерапии в зависимости от активности процесса почкования опухоли при II стадии КРР. Поэтому в работе 2021 г. группа исследователей во главе с Corina Lang-Schwarz рассматривала TILs и активность процесса почкования опухоли при колоректальном раке в качестве биомаркеров для индивидуальных показаний к назначению адъювантной химиотерапии. При изучении случаев III стадии КРР наибольшее увеличение общей выживаемости после химиотерапии было достигнуто у пациентов с низким уровнем почкования и высокими значениями TILs. При этом положительное влияние адъювантной химиотерапии достоверно наблюдалось и в группе больных с выраженной степенью процесса почкования опухоли и низким уровнем TILs. Однако в процессе изучения случаев II стадии КРР не было обнаружено достоверных различий между пациентами, получившими химиотерапию, и пациентами без неё ни в одной из групп, выделяемых данными исследователями на основании показателей активности процесса почкования опухоли и уровня TILs. В целом при II стадии колоректального

рака роль адьювантной химиотерапии в настоящее время остается спорной. Большинству пациентов адьювантная химиотерапия не приносит пользы, однако она может быть предложена в случаях «высокого риска», который выявляется при наличии выраженного почкования, Т4-опухоли, лимфоваскулярной или периневральной инвазии, кишечной непроходимости, перфорации опухоли [8, 9].

Помимо активности процесса почкования опухоли при КРР совместно с TILs изучаются и др. параметры. Например, в работе, опубликованной в 2019 г., исследователи из Южной Кореи рассмотрели влияние показателей TILs совместно с отношением нейтрофилов к лимфоцитам в периферической крови (NLR — neutrophils-leukocytes ratio). Ранее, в 2014 г. в работе G. Malietzis NLR > 3 был установлен как неблагоприятный независимый прогностический фактор безрецидивной выживаемости при КРР. При этом группой исследователей из Южной Кореи в собственной работе высокий уровень NLR был установлен как больше или равно 3. В их исследовании пациенты с III стадией КРР, которые перенесли операцию с последующей химиотерапией по схеме FOLFOX, были разделены на 4 группы: высокий показатель TILs с низким уровнем NLR; высокий показатель TILs с высоким уровнем NLR; низкий показатель TILs с низким уровнем NLR; низкий показатель TILs с высоким уровнем NLR. При этом наблюдалась разница в 5-летней общей выживаемости: 93,8 %, 83,3 %, 78,3 % и 75 % соответственно описанным выше группам [5, 10].

Молекулярные подтипы КРР

Следует учитывать, что количественные показатели TILs не дают полноценной картины о микроокружении опухоли в целом, поэтому более подробное изучение качественных свойств ТМЕ может обладать дополнительными преимуществами в клинической и исследовательской практиках.

Клеточное микроокружение опухоли сегодня может рассматриваться в контексте молекулярной классификации рака толстой кишки. В 2015 г. на основании исследования экспрессии опухолями различных генов были выделены 5 групп КРР (the Consensus Molecular Subtypes — CMS): CMS1 (иммунный тип, 14 %), CMS2 (канонический тип, 37 %), CMS3 (метаболический тип, 13 %), CMS4 (мезенхимальный тип, 23 %) и смешанный тип (13 %) [11].

К CMS1 (иммунному) типу колоректального рака относятся опухоли с гиперметилированным статусом, высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H — microsatellite

instability-high) и недостаточностью в системе репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (dMMR — deficient mismatch repair). Его отличительной особенностью является мутация в гене BRAF, продукт которого участвует в формировании внутриклеточных сигналов, направленных на клеточный рост. Для остальных подтипов характерна мутация протоонкогена KRAS. В основном опухоли CMS1-типа локализуются в проксимальных отделах толстой кишки [11, 12].

Данные опухоли характеризуются высокими показателями иммуногенности и мутационной нагрузки (TMB — tumor mutation burden). В работе 2021 г., проведенной китайскими исследователями, было показано, что в опухолях CMS1-типа уровни инфильтрации CD8+ Т-клеток, Т-фолликулярных хелперов, макрофагов (M1), нейтрофилов и активированных естественных клеток-киллеров (NK) были значительно выше, по сравнению с другими типами колоректального рака [13].

Цитотоксические Т-лимфоциты являются основой противоопухолевого ответа. При этом доказано, что более высокие значения инфильтрации опухоли CD8+ Т-клетками связаны с более благоприятным прогнозом для пациента. Однако клетки ТМЕ воздействуют не только на опухолевые клетки, но и др. участников микроокружения. Например, в работе 2018 г. Weiwei Shi и соавт. была продемонстрирована способность Т-фолликулярных хелперов стимулировать эффекторные функции CD8+ Т-клеток при помощи экспрессии ИЛ-21. А в работе 2017 г. Valeria Governa и соавт. показано, что благоприятное прогностическое значение CD8+ Т-клеточной инфильтрации при КРР усиливалось при сопутствующей инфильтрации нейтрофилами, поэтому сегодня активно поднимается вопрос об их взаимном влиянии друг на друга [2, 14, 15, 16].

CD8+ Т-клетки и NK-клетки также могут взаимно благоприятно влиять на реализацию противоопухолевого ответа. Andrea Coppola и соавт., рассуждая о причинах положительных эффектов ранее упомянутых клеток описывает два механизма. Один из них заключается в том, что ИЛ-2, продуцируемый Т-клетками, и HMGB1 (high-mobility group protein B1), выделяемый клетками опухоли, стимулируют NK-клетки, которые могут синтезировать IFN- γ и лептин. Под воздействием IFN- γ происходит повышение экспрессии HLA II класса опухолевыми клетками и в присутствии лептина это приводит к секреции макрофагами ИЛ-1b. Данный цитокин индуцирует синтез ИЛ-6 Т-клетками, что способствует созданию провоспалительной среды в микроокружении опухоли. Другой механизм заключается в повышении экспрессии HLA I класса опухолевыми клетками, благодаря воздействию на них

IFN- γ , который могут продуцировать NK-клетки. В результате происходит повышение презентации антигена цитотоксическим Т-лимфоцитам, что способствует усилению элиминации опухолевых клеток [17].

Макрофаги, в свою очередь, обычно подразделяются на два подтипа: M1- и M2-подобные, с провоспалительным и противовоспалительным фенотипами соответственно. При этом в работе Juha P. Väyrynen и соавт. было показано, что высокое значение соотношения плотности M1:M2 макрофагов в строме опухоли ассоциировалось с лучшей выживаемостью пациентов с раком толстой кишки. Однако стоит учитывать, что данная бинарная концепция является упрощением процесса трансформации клеток с множеством переходных форм [18].

CMS2 (канонический) тип включает случаи РТК с сочетанием низкого уровня метилирования, низкой мутационной нагрузкой, высоким уровнем хромосомной нестабильности (CIN) и активацией WNT и MYC-сигнальных путей. Обнаружение данных опухолей повышается от проксимальных к дистальным отделам толстой кишки [11, 12].

В опухолях CMS2-типа уровни инфильтрации активированных CD4⁺ клеток памяти и NK-клеток в состоянии покоя были выше, чем в других CMS-типах КРР [13].

В исследовании Penglei Ge и соавт. активированные CD4⁺ клетки памяти не имели связи со временем выживаемости пациента. При этом инфильтрация TME активированными CD4⁺ клетками памяти на ранних стадиях КРР была выше [19].

CMS3 (метаболический) тип имеет высокую частоту мутации в генах KRAS, меньшее количество соматических копий, по сравнению с CMS2 и CMS4, и характеризуется высокой активностью метаболических путей. Данные опухоли локализуются как в проксимальных, так и в дистальных отделах кишечника [11, 12].

При изучении TME в CMS3-типе КРР было отмечено, что высокая инфильтрация M1-подобных макрофагов у пациентов с CMS3-типа коррелировала с лучшим прогнозом [13].

Среди клеточного микроокружения при CMS3 типе, по сравнению с другими молекулярными видами КРР, отмечался более высокий уровень инфильтрации покоящимися CD4⁺ клетками памяти. При этом в CMS3, а также CMS2 типах РТК была отмечена негативная корреляция наивных CD4⁺ клеток памяти с опухоль-ассоциированными фибробластами, которые обладают иммуносупрессивными свойствами в TME [13].

В **CMS4 (мезенхимальном) типе** коло ректального рака отмечается активация генов, участвующих в эпителиально-мезенхимальном

переходе (ЭМП) и ассоциированных с передачей сигналов посредством TGF- β (transforming growth factor β), с ангиогенезом, с ремоделированием соединительнотканного матрикса и активацией системы комплемента [11].

CMS4-тип РТК можно охарактеризовать как противовоспалительный, что ярко отражается в клеточном микроокружении опухоли: отмечается большое количество фибробластов, которые в свою очередь играют важную роль в процессах пролиферации и миграции клеток КРР, и недифференцированных макрофагов. При этом в исследовании отмечалось, что низкая степень инфильтрации NK-клеток в состоянии покоя и Treg-клеток (regulatory T-cells — регуляторные Т-клетки) коррелировала с более благоприятным прогнозом у пациентов с данным CMS-типом [13, 20].

CAFs способствуют созданию иммуносупрессивной среды в микроокружении опухоли путем различных механизмов: участвуют в миграции в микроокружение опухоли MDSC (myeloid-derived suppressor cells — миелоидные супрессорные клетки) и Treg-клеток, обеспечивают поляризацию макрофагов до M2-подобного фенотипа, нарушают презентацию антигена дендритными клетками, способствуют иммунным реакциям Т-хелперов 2 типа, которые, в свою очередь, неблагоприятно влияют на суммарный противоопухолевый ответ. CAFs также могут напрямую подавлять функцию NK-клеток и цитотоксических Т-клеток. При этом опухоль-ассоциированные фибробласты могут способствовать экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках, что приводит к их уклонению от иммунного ответа. Кроме того, фибробласты имеют высокую экспрессию проангиогенных и иммуносупрессивных факторов, таких как TGF- β и VEGF (vascular endothelial growth factor) [21, 22, 23].

Регуляторные Т-клетки играют важную роль в развитии иммунологической толерантности опухоли, а также могут стимулировать ангиогенез, что приводит к прогрессированию онкологического процесса. Поэтому обычно повышение инфильтрации Treg-клетками в TME ассоциируют с ухудшением прогноза для пациента. Однако данная популяция клеток является гетерогенной. Субпопуляция ROR γ t⁺ Treg-клеток отличается от ROR γ t⁻ Treg-клеток повышенной экспрессией β -катенина. Под воздействием WNT- β -катенинового пути происходит снижение влияния FoxP3-фактора из-за конкурентной активации TCF1 (transcription factor T cell factor 1 — фактор транскрипции Т-клеток 1), что приводит к снижению иммуносупрессорного действия Treg-клеток. Вследствие данной модуляции активности генов ROR γ t⁺ Treg-клетки продуцируют провоспалительные цитокины, что

может означать их вклад в противоопухолевый иммунный ответ [24, 25].

В 2021 г. исследование Hang Zheng и соавт. продемонстрировало роль высокой экспрессии CALD1 (calmodulin binding protein 1) в прогрессировании CMS4-типа рака толстого кишечника. Данный фактор связан с активацией трансэндотелиальной миграции лейкоцитов и клеточной адгезии, облегчением взаимодействия цитокинов с их рецепторами, со стимуляцией TGF-бета сигнального пути. Кроме того, CALD1 коррелировал с высокой инфильтрацией опухоли M2-подобными макрофагами, моноцитами, нейтрофилами и Treg-клетками [26].

После выделения CMS-типов колоректального рака было обнаружено, что имеются различия в выживаемости пациентов в зависимости от типа. Худший прогноз с раком без метастазов имели пациенты с CMS4-типом, который также характеризуется более быстрым наступлением метастазирования. Однако при метастатическом KPP пациенты с CMS1-типом имели самую короткую выживаемость, по сравнению с другими CMS-типами. При этом лучшую выживаемость при метастатическом KPP продемонстрировал CMS2-тип KPP [27].

Актуальным на сегодняшний день остается вопрос о стадии TNM, при которой рационально назначение адъювантной химиотерапии [28, 29]. Так, при сравнительном исследовании эффективности применения адъювантной химиотерапии (АХТ) при перстневидноклеточном раке толстой кишки II-III стадии заболевания по показателям общей выживаемости и безрецидивной выживаемости, установлено, что применение АХТ не улучшало прогноз, по сравнению с группой пациентов, которые не получали АХТ [30]. В исследовании Yaqi Li и соавт. 2020 г., напротив, была продемонстрирована эффективность адъювантной химиотерапии при II стадии у пациентов с CMS2 и CMS3 типами KPP. Однако, учитывая небольшую выборку пациентов в этом исследовании, данное утверждение требует дальнейшего уточнения на более крупных когортах пациентов [31].

Интересным является рассмотрение CMS-типов через призму «горячих» и «холодных» опухолей для определения эффективности применения лечения на основе ингибиторов иммунных контрольных точек (ICI — immune checkpoint inhibitors, или ICB — immune checkpoint blockade). «Горячие» опухоли имеют высокое содержание TILs и насыщены молекулами CTLA-4, PD-1 и PD-L1, LAG-3 — мишенями для ICI-терапии. «Холодные» опухоли имеют противоположные свойства [32].

Согласно вышесказанному, CMS1-тип и CMS4-тип можно отнести к «горячим» опухо-

лям, а CMS2-тип и CMS3-тип — к «холодным». Однако следует учитывать различия в TME между CMS1-типом и CMS4-типом.

Активное иммунное микроокружение и обнаруженные истощенные CD8+ Т-клетки в CMS1-типа с MSI-H являются главными кандидатами для ICI-терапии. При этом следует учитывать, что опухоли с MSS, относящиеся к CMS1-типу, не были чувствительны к ICI-терапии. При схожих иммунологических путях CMS1-тип MSS, вероятно, имеет принципиальные отличия в клеточной инфильтрации TME [33].

В TME CMS4-типа колоректального рака наблюдается выраженная инфильтрация фибробластами, макрофагами 2-го типа и Treg-клетками, которые, как было описано ранее, отрицательно влияют на противоопухолевый иммунный ответ CD8+ Т-клеток. Для CMS4-типа перспективным является применение ICI терапии совместно с воздействием на другие мишени, характерные для данного CMS-типа. Следовательно, понимание патогенеза CMS4-типа KPP, предполагает такие точки приложения таргетной терапии, как TGF-бета сигнальный путь, CALD1 и VEGF [26, 34].

Слабая инфильтрация CMS2-типа и CMS3-типа CD8+ Т-лимфоцитами предполагает низкую эффективность применения ICI-терапии. Перспективными являются стратегии, которые предполагают повышение иммуногенности опухоли при помощи химиотерапевтических агентов в сочетании с ICI-терапией, применение онколитических вирусов, CAR-T клеточной терапии [35, 36, 37].

Обсуждение

В данной статье были рассмотрены различные подходы к оценке параметров микроокружения опухоли для осуществления индивидуализированного подбора терапии и определения прогноза для пациентов при колоректальном раке.

В настоящее время в проведенных исследованиях установлена положительная корреляция между увеличением выживаемости больных KPP и высокими значениями TILs. Однако наличие дополнительных характеристик опухоли может нивелировать благоприятную роль TILs. Одним из таких факторов является процесс почкования опухоли кишечника, определяемый как морфологический признак эпителиально-мезенхимального перехода, вследствие которого раковые клетки приобретают способность к более агрессивной инвазии в окружающие ткани. Таким образом, на сегодняшний момент более важное значение приобретают определение качественного состава TME и молекулярных ме-

ханизмов, влияющих на противоопухолевый иммунный ответ.

Следует учесть, что актуальным в клинической практике остается определение маркеров, на основании которых определяется подход к лечению пациента: мутационный статус генов KRAS, NRAS, BRAF, экспрессия или амплификация Her-2/neu, микросателлитная нестабильность.

Клиническое значение классификации на основании CMS-типов на данный момент является спорным. Важным недостатком является гетерогенность опухолей внутри CMS-типов. Однако данная классификация дала новый взгляд на КРР и способствовала развитию новых перспективных стратегий лечения пациентов, некоторые из которых были представлены в данном обзоре.

Заключение

В настоящем обзоре представлены данные о различных подходах к изучению микроокружения опухоли как биомаркера прогноза клинических исходов и как инструмента для назначения рациональной терапии при колоректальном раке.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Мнихович М.В. — идея публикации, написание текста статьи, одобрение финальной версии рукописи; Борисов Д.А., Тимофеев Р.Г., Агафонова Ю.С., Снегур С.В., Павлова Ю.Г., Ширипенко И.А., Сарычева А.С. — обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование, оформление библиографии; Ерофеева Л.М., Безуглова Т.В. — научное редактирование, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи. Автор одобрил финальную версию статьи перед публикацией, выразил согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Mnikhovich M.V. — the concept of publication, along with the subsequent drafting and finalisation of the manuscript, was proposed; Borisov D.A., Timofeev R.G., Agafonova Yu.S., Snegur S.V., Pavlova Yu.G., Shiripenko I.A., Sarycheva A.S. — were responsible for the review of publications on the topic of the article, the performance of technical editing, and the organisation of the list of references; Erofeeva L.M., Bezuglova T.V. — performed scientific editing and implemented a substantial (important) correction to the

manuscript with the objective of enhancing the scientific value of the article.

The author has approved the final version of the article prior to publication and have agreed to accept responsibility for all aspects of the work, including appropriate checking and resolution of issues relating to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209-249.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
2. Whiteside T.L. The tumor microenvironment and its role in promoting tumor growth. *Oncogene.* 2008; 27(45): 5904-5912.-DOI: <https://doi.org/10.1038/onc.2008.271>.
3. Chen Y., Zheng X., Wu C. The role of the tumor microenvironment and treatment strategies in colorectal cancer. *Front Immunol.* 2021; 12: 792691.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.792691>.
4. Сагакянц А.Б., Дженкова Е.А., Мирзоян Э.А., et al. Основные и минорные популяции лимфоцитов: локальные особенности при различных стадиях рака ободочной кишки. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2023; 4(1): 34-42.-DOI: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-4>. [Sagakyants A.B., Dzhenkova E.A., Mirzoyan E.A., et al. Major and minor populations of lymphocytes: local features in different stages of colon cancer. *South Russian Journal of Cancer.* 2023; 4(1): 34-42.-DOI: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-4>. (In Rus)].
5. Cha Y.J., Park E.J., Baik S.H., et al. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with stage III colon cancer who underwent surgery followed by FOLFOX chemotherapy. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 11617.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48140-1>.
6. González I.A., Bauer P.S., Liu J., Chatterjee D. Intraepithelial tumour infiltrating lymphocytes are associated with absence of tumour budding and immature/myxoid desmoplastic reaction, and with better recurrence-free survival in stages I-III colorectal cancer. *Histopathology.* 2021; 78(2): 252-264.-DOI: <https://doi.org/10.1111/his.14211>.
7. Lang-Schwarz C., Melcher B., Haumaier F., et al. Budding and tumor-infiltrating lymphocytes - combination of both parameters predicts survival in colorectal cancer and leads to new prognostic subgroups. *Hum Pathol.* 2018; 79: 160-167.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.05.010>.
8. Lugli A., Kirsch R., Ajioka Y., et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Mod Pathol.* 2017; 30(9): 1299-1311.-DOI: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.46>.
9. Lang-Schwarz C., Melcher B., Dregelies T., et al. Adjuvant chemotherapy in stage II and III colon cancer: the role of the «budding and TILs-(tumor-infiltrating lymphocytes) combination» as tumor-host antagonists. *Int J Colorectal Dis.* 2021; 36(8): 1765-1779.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00384-021-03896-9>.
10. Malietzis G., Giacometti M., Askari A., et al. A preoperative neutrophil to lymphocyte ratio of 3 predicts disease-free survival after curative elective colorectal cancer surgery. *Ann Surg.* 2014; 260(2): 287-292.-DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000216>.

11. Guinney J., Dienstmann R., Wang X., et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med.* 2015; 21(11): 1350-1356.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.3967>.
12. Loree J.M., Pereira A.A.L., Lam M., et al. Classifying colorectal cancer by tumor location rather than sidedness highlights a continuum in mutation profiles and consensus molecular subtypes. *Clin Cancer Res.* 2018; 24(5): 1062-1072.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-2484>.
13. Hu F., Wang J., Zhang M., et al. Comprehensive analysis of subtype-specific molecular characteristics of colon cancer: specific genes, driver genes, signaling pathways, and immunotherapy responses. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 758776.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.758776>.
14. Kong J.C., Guerra G.R., Pham T., et al. Prognostic impact of tumor-infiltrating lymphocytes in primary and metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2019; 62(4): 498-508.-DOI: <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001332>.
15. Shi W., Dong L., Sun Q., et al. Follicular helper T cells promote the effector functions of CD8⁺ T cells via the provision of IL-21, which is downregulated due to PD-1/PD-L1-mediated suppression in colorectal cancer. *Exp Cell Res.* 2018; 372(1): 35-42.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2018.09.006>.
16. Governa V., Trella E., Mele V., et al. The interplay between neutrophils and CD8⁺ T cells improves survival in human colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(14): 3847-3858.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-2047>.
17. Coppola A., Arriga R., Lauro D., et al. NK cell inflammation in the clinical outcome of colorectal carcinoma. *Front Med (Lausanne).* 2015; 2: 33.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2015.00033>.
18. Väyrynen J.P., Haruki K., Lau M.C., et al. The prognostic role of macrophage polarization in the colorectal cancer microenvironment. *Cancer Immunol Res.* 2021; 9(1): 8-19.-DOI: <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-20-0527>.
19. Ge P., Wang W., Li L., et al. Profiles of immune cell infiltration and immune-related genes in the tumor microenvironment of colorectal cancer. *Biomed Pharmacother.* 2019; 118: 109228.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109228>.
20. Zhu H.F., Zhang X.H., Gu C.S., et al. Cancer-associated fibroblasts promote colorectal cancer progression by secreting CLEC3B. *Cancer Biol Ther.* 2019; 20(7): 967-978.-DOI: <https://doi.org/10.1080/15384047.2019.1591122>.
21. Monteran L., Erez N. The dark side of fibroblasts: cancer-associated fibroblasts as mediators of immunosuppression in the tumor microenvironment. *Front Immunol.* 2019; 10: 1835.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01835>.
22. Gao Y., Sun Z., Gu J., et al. Cancer-associated fibroblasts promote the upregulation of PD-L1 expression through Akt phosphorylation in colorectal cancer. *Front Oncol.* 2021; 11: 748465.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.748465>.
23. Becht E., de Reyniès A., Giraldo N.A., et al. Immune and stromal classification of colorectal cancer is associated with molecular subtypes and relevant for precision immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(16): 4057-4066.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2879>.
24. Facciabene A., Motz G.T., Coukos G. T-regulatory cells: key players in tumor immune escape and angiogenesis. *Cancer Res.* 2012; 72(9): 2162-2171.-DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-3687>.
25. Quandt J., Arnovitz S., Haghi L., et al. Wnt- β -catenin activation epigenetically reprograms Treg cells in inflammatory bowel disease and dysplastic progression. *Nat Immunol.* 2021; 22(4): 471-484.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41590-021-00889-2>.
26. Zheng H., Bai Y., Wang J., et al. Weighted gene co-expression network analysis identifies CALD1 as a biomarker related to M2 macrophages infiltration in stage III and IV Mismatch repair-proficient colorectal carcinoma. *Front Mol Biosci.* 2021; 8: 649363.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.649363>.
27. Ten Hoorn S., de Back T.R., Sommeijer D.W., Vermeulen L. Clinical value of consensus molecular subtypes in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2022; 114(4): 503-516.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djab106>.
28. 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.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70985-0>.
29. Дудаев З.А., Худоеров Д.Х., Мамедли З.З., et al. Непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов с раком средне и нижеампулярного отделов прямой кишки с клиническим и патоморфологическим полным ответом после комбинированной терапии. *Тазовая хирургия и онкология.* 2022; 12(1): 41-48.-DOI: <https://doi.org/10.17650/2686-9594-2022-12-1-41-48>. [Dudayev Z.A., Khudoyerov D.Kh., Mammadli Z.Z., et al. 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.-DOI: <https://doi.org/10.17650/2686-9594-2022-12-1-41-48>. (In Rus)].
30. 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: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-5-871-875>. [Zagidullina A.A., Gordeev S.S., Mamedli Z.Z. Efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with ring-cell carcinoma of the large intestine: a retrospective study. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2023; 69(5): 871-875.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-5-871-875>. (In Rus)].
31. Li Y., Yao Q., Zhang L., et al. Immunohistochemistry-based consensus molecular subtypes as a prognostic and predictive biomarker for adjuvant chemotherapy in patients with stage II colorectal cancer. *Oncologist.* 2020; 25(12): e1968-e1979.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ONCO.13521>.
32. De Guillebon E., Dardenne A., Saldmann A., et al. Beyond the concept of cold and hot tumors for the development of novel predictive biomarkers and the rational design of immunotherapy combination. *Int J Cancer.* 2020; 147(6): 1509-1518.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.32889>.
33. Khaliq A.M., Erdogan C., Kurt Z., et al. Refining colorectal cancer classification and clinical stratification through a single-cell atlas. *Genome Biol.* 2022; 23(1): 113.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13059-022-02677-z>.
34. Karpinski P., Rossowska J., Sasiadek M.M. Immunological landscape of consensus clusters in colorectal cancer. *Oncotarget.* 2017; 8(62): 105299-105311.-DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22169>.
35. Vanmeerbeek I., Sprooten J., De Ruyscher D., et al. Trial watch: chemotherapy-induced immunogenic cell death in immuno-oncology. *Oncoimmunology.* 2020; 9(1): 1703449.-DOI: <https://doi.org/10.1080/2162402X.2019.1703449>.
36. Zuo S., Wei M., He B., et al. Enhanced antitumor efficacy of a novel oncolytic vaccinia virus encoding a fully monoclonal

antibody against T-cell immunoglobulin and ITIM domain (TIGIT). *EBioMedicine*. 2021; 64: 103240.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103240>.

Pharmacol. 2019; 166: 335-346.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.06.002>.

37. Marei H.E., Althani A., Caseci T., et al. Recent perspective on CAR and Fcγ-CR T cell immunotherapy for cancers: Preclinical evidence versus clinical outcomes. *Biochem*

Поступила в редакцию / Received / 27.03.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 05.04.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 11.04.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Максим Валерьевич Мнихович / Maxim V. Mnikhovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7147-7912>, SPIN: 6975-6677.

Людмила Михайловна Ерофеева / Lyudmila M. Erofeeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2949-1432>, SPIN: 7217-5030.

Денис Алексеевич Борисов / Denis A. Borisov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-3625-692X>.

Роман Геннадьевич Тимофеев / Roman G. Timofeev / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-2468-2200>.

Юлия Сергеевна Агафонова / Yulia S. Agafonova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-4877-9569>.

Татьяна Васильевна Безуглова / Tatyana V. Bezuglova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7792-1594>, SPIN: 3943-4400.

Светлана Владимировна Снегур / Svetlana V. Snegur / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0038-0109>, SPIN: 8341-8588.

Юлия Геннадиевна Павлова / Yulia G. Pavlova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1977-3620>.

Иван Александрович Ширипенко / Ivan A. Shiripenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5947-1523>, SPIN: 3691-0148.

Анастасия Сергеевна Сарычева / Anastasiia S. Sarycheva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-6952-2162>.





© Л.С. Бабошкина¹, С.А. Проценко¹, А.В. Новик^{1,2}, Д.Х. Латипова^{1,2},
К.Ю. Капуста¹, Д.Л. Стрекалов², А.И. Семенова¹, Г.М. Телетаева¹,
Т.Ю. Семиглазова^{1,3}, Е.Н. Имянитов^{1,2}

Новые терапевтические подходы для опухолей с мутациями генов семейства RAS (клиническое исследование NTO-RAS)

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

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

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

© Lilia S. Baboshkina¹, Svetlana A. Protsenko¹, Aleksei V. Novik^{1,2}, Dilorom Kh. Latipova^{1,2},
Kristina Yu. Kapusta¹, Denis L. Strekalov², Anna I. Semenova¹, Gulfia M. Teletaeva¹,
Tatiana Yu. Semiglazova¹, Evgenii N. Imyanitov^{1,2}

New Therapeutic Approaches for Tumors with RAS Gene Mutations (Clinical Trial NTO-RAS)

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

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

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

Введение. Для онкологических пациентов, исчерпавших возможности стандартной терапии, представляется допустимым использование безопасных лекарственных препаратов, продемонстрировавших признаки противоопухолевой активности в доклинических исследованиях. Например, ингибитор дигидрооротатдегидрогеназы (DHODH) лефлуномид, используемый для противовоспалительной терапии, может обладать определённой активностью по отношению к KRAS-мутированным новообразованиям. Помимо этого, в ходе лабораторных исследований и единичных клинических наблюдений получены сведения о перспективности комбинирования MEK-ингибиторов с гидроксихлорохином для карцином, характеризующихся активацией генов семейства RAS.

Материалы и методы. Нами выполняется многоцентровое, проспективное, когортное исследование фазы II NTO-RAS, которое направлено на изучение потенциальной эффективности упомянутых подходов.

Выводы. Данная статья посвящена обоснованию целесообразности и описанию дизайна этого исследования.

Ключевые слова: мутации семейства RAS, KRAS, NRAS, HRAS; колоректальный рак; меланома; лефлуномид; MEK-ингибитор; гидроксихлорохин

Для цитирования: Бабошкина Л.С., Проценко С.А., Новик А.В., Латипова Д.Х., Капуста К.Ю., Стрекалов Д.Л., Семенова А.И., Телетаева Г.М., Семиглазова Т.Ю., Имянитов Е.Н. Новые терапевтические подходы для опухолей с мутациями генов семейства RAS (клиническое исследование NTO-RAS). *Вопросы онкологии*. 2024;

Introduction. For cancer patients who have failed all existing treatment standards, the use of safe drugs that have demonstrated evidence of antitumor activity in preclinical studies may be acceptable. For example, the dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) inhibitor leflunomide, used for anti-inflammatory therapy, may have some activity against KRAS-mutated neoplasms. In addition, laboratory studies and a few clinical cases have provided information on the promising potential of combining MEK inhibitors with hydroxychloroquine for carcinomas characterized by activation of RAS family genes.

Materials and Methods. We are conducting a multicenter, prospective, cohort phase II NTO-RAS trial to investigate the potential efficacy of these approaches.

Conclusion. This article describes the rationale and design of the trial.

Keywords: RAS, KRAS, NRAS, HRAS gene mutations; colorectal cancer; melanoma; leflunomide; MEK inhibitor; hydroxychloroquine

For Citation: Lilia S. Baboshkina, Svetlana A. Protsenko, Aleksei V. Novik, Dilorom Kh. Latipova, Kristina Yu. Kapusta, Denis L. Strekalov, Anna I. Semenova, Gulfia M. Teletaeva, Tatiana Yu. Semiglazova, Evgenii N. Imyanitov. New Therapeutic Approaches for Tumors with RAS Gene Mutations (Clinical Trial NTO-RAS). *Voprosy Onkologii* =

✉ Контакты: Бабошкина Лилия Сергеевна, lilya_baboshkina@mail.ru

Введение

Гены *RAS* (*KRAS*, *HRAS*, *NRAS*) часто мутируют в различных разновидностях злокачественных опухолей, включая рак легкого, поджелудочной железы, колоректальный рак [1, 2, 3]. Поиск лекарственных препаратов, которые либо действуют на регуляцию белков *RAS*, либо нивелируют последствия их активации, имеет важное значение для улучшения результатов терапии. Разработан ряд *KRAS* G12C-специфических препаратов [4, 5, 6], которые показали свою клиническую эффективность. Другие разновидности мутаций *RAS* остаются недоступными для терапевтического воздействия.

Вызывают интерес работы, посвящённые изучению противоопухолевого потенциала препаратов, которые используются для лечения воспалительных заболеваний [7, 8, 9, 10]. Среди таких лекарственных средств следует отметить препарат лефлуномид, с его активным метаболитом терифлуномидом, ингибирующим фермент дигидрооротатдегидрогеназу (*DHODH*). *DHODH* является одним из ферментов, необходимых для биосинтеза нуклеотидов, и представляет собой терапевтическую мишень в лечении многих опухолей [11]. Ее ингибирование истощает внутриклеточный пул пиримидиновых нуклеотидов и приводит к остановке клеточного цикла в S-фазе [12]. Следовательно, терапия, нацеленная на *DHODH*, имеет потенциальную перспективность для лечения онкологических заболеваний. Предклинические исследования указывают на возможную эффективность данного препарата по отношению к опухолям, содержащим мутацию в гене *KRAS* [13].

Учитывая характерное для опухолей с мутациями *KRAS*, *NRAS*, *HRAS* повышение активности киназы *MEK*, целесообразной является попытка терапии *MEK*-ингибиторами. Однако применение *MEK*-ингибиторов в виде монотерапии, несмотря на многообещающие результаты доклинических исследований, показало недостаточную эффективность, т. к. *RAS*-мутированные опухоли способны избегать ингибирования за счет способности к аутофагии. Скорректировать данный механизм возможно добавлением противомаларийного препарата гидроксихлорохина, который является известным фармакологическим регулятором аутофагии (рис. 1) [14, 15, 16, 17, 18]. Использование бевацизумаба в комбинации представляется практически целесообразным, учитывая накопленный опыт зна-

чимой эффективности данного препарата при лечении пациентов с колоректальным раком, в т. ч. с мутациями в гене *KRAS*. Таким образом, цель исследования — получить сведения о потенциальной клинической эффективности представленных выше подходов.

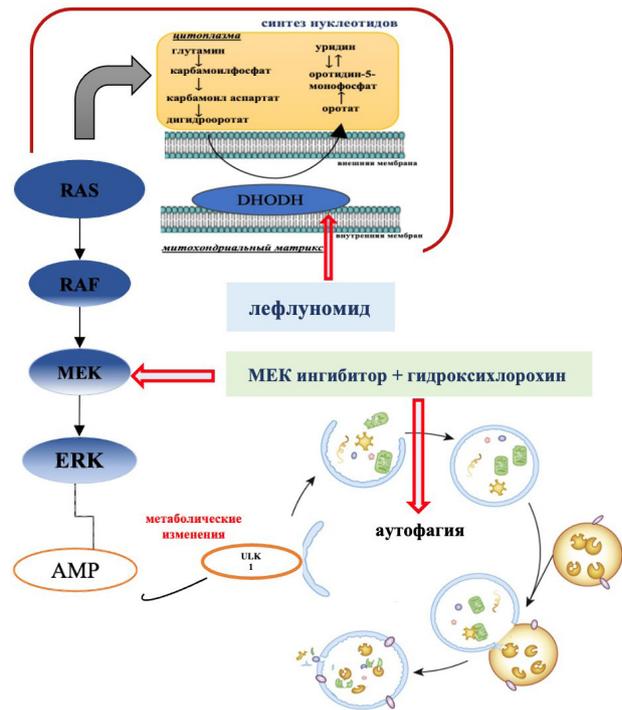


Рис. 1. Механизм действия ингибиторов дигидрооротатдегидрогеназы (лефлуномида), комбинации *MEK*-ингибитора с гидроксихлорохином
Fig. 1. Mechanism of action of dihydroorotate dehydrogenase inhibitors (leflunomide), combination of *MEK* inhibitor with hydroxychloroquine

Материалы и методы

Настоящее исследование (NTO-RAS) является многоцентровым, проспективным, когортным, нерандомизированным исследованием фазы II препарата лефлуномид в виде монотерапии или комбинации *MEK*-ингибитора с гидроксихлорохином (± бевацизумаб) при опухолевых заболеваниях, имеющих активирующую мутацию в генах семейства *RAS*.

Протокол был одобрен комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол № 17 от 28.09.2023), исследование зарегистрировано с публикацией критериев включения и исключения на сайте ClinicalTrials.gov, идентификатор NCT06229340.

Запланирован отбор больных (n = 30), согласно критериям включения в исследование,

представленными ниже. Для подсчета размера выборки использовался двухстадийный адаптированный метод Симона [19]. Принимая во внимание оптимальный для исследования II фазы двухстадийный дизайн, с различием $p_1 - p_0 = 20\%$ между «стандартной» терапией 3-ей линии и «новой терапией» ($p_1 = 30\%$), при фиксированной вероятности ошибки ($\alpha = 0,05$ и $\beta = 0,20$), число больных для первой ступени исследования для каждой когорты запланировано 10. Если при промежуточном анализе первой ступени ответил на лечение хотя бы один пациент, то исследование переходит на вторую ступень, и будет осуществлен набор суммарно до 29. При отсутствии контроля над заболеванием хотя бы у одного пациента, набор больных в когорту будет завершен.

В исследование будут включены пациенты, удовлетворяющие следующим критериям:

- предоставление письменного информированного согласия;
- возраст ≥ 18 лет;
- оценка общего состояния здоровья по шкале ECOG 0–2;
- гистологически верифицированный диагноз злокачественного новообразования стадии IV;
- установленная по результатам молекулярно-генетического исследования на базе лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ

онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России мутация в генах семейства *RAS* (*KRAS*, *HRAS*, *NRAS*);

- получение не менее 2-х линий стандартной лекарственной противоопухолевой терапии;
- наличие прогрессирования заболевания, согласно критериям оценки RECIST 1.1;
- удовлетворительная функция костного мозга и внутренних органов, по результатам клинико-биохимических показателей, исследованных в течение последних 5 дней до момента начала терапии.

Участник исследования должен быть исключен из протокола при выявлении одного из критериев:

- отказ от продолжения участия;
- непереносимая токсичность, т. е. выявление нежелательных явлений 3–4 степени по СТСАЕ v5.0, вред которых преобладает над потенциальной эффективностью терапии;
- прогрессирование заболевания по критериям RECIST 1.1 или клинически значимое (по мнению врача) прогрессирование, требующее изменения противоопухолевого лечения;
- досрочное завершение терапии по решению исследователя.

Пациенты будут разделены на 3 группы (рис. 2). Рандомизация не предполагается, учитывая II фазу исследования. Пациентам 1-ой группы будет осуществляться лечение препаратом лефлуномид

Таблица 1. Перечень препаратов, режим дозирования и применения

Table 1. List of drugs, dosing and administration regimen

№	Препарат (международная непатентованная номенклатура)	Режим применения	Способ применения
1	Лефлуномид	100 мг ежедневно в течение 3 дней в нагрузочной дозе, далее по 20 мг в сутки ежедневно в стандартной дозе	перорально
2	Траметиниб	2 мг 1 раз в сутки ежедневно	перорально
3	Кобиметиниб	60 мг в 1–21-й дни, перерыв 7 дней, цикл 28 дней	перорально
4	Биниметиниб	45 мг 2 раза в сутки ежедневно	перорально
5	Гидроксихлорохин	600 мг 2 раза в сутки ежедневно	перорально
6	Бевацизумаб	7,5 мг/м ² каждые 3 недели	внутривенно



Рис. 2. Дизайн исследования
Fig. 2. Study design

(табл. 1). Пациентам 2-ой группы запланирована терапия комбинацией (табл. 1), включающей МЕК-ингибитор (возможно применение любого из доступных МЕК-ингибиторов) и гидроксиклорохин. Включение бевацизумаба в комбинацию (формирование 3 группы) будет рассматриваться в каждом случае отдельно, принимая во внимание практическую целесообразность применения препарата при различных гистологических типах опухолей, также на основании данных анамнеза заболевания и клинических проявлений.

В каждом случае будет проводиться оценка промежуточной эффективности через каждые 6–8 нед. терапии. В данный период пациенты будут выполнять плановые визиты на осмотр к лечащему врачу для мониторинга безопасности, самочувствия и изменений статуса заболевания. Противоопухолевую эффективность будут определять на основании радиологических оценок, выполняемых через 6–8 нед., 16 нед., 24 нед. и далее каждые 12 нед. Безопасность будет оцениваться на основании мониторинга побочных эффектов, случаев прекращения терапии вследствие нежелательных явлений, результатов физикального осмотра, показателей жизненно важных функций, а также показателей общего клинического и биохимического анализов крови. Все токсические реакции будут описываться в соответствии с общими критериями токсичности NCI CTC AE v.5.0. Исследуемая терапия может быть приостановлена в ситуациях, отличающихся от нежелательных явлений, связанных непосредственно с лечением, например, в случаях медицинских / хирургических событий или логистических причин, не связанных с исследуемой терапией.

Оценка качества жизни пациентов будет проводиться на основании опросника по оценке качества жизни Европейской Организации по Исследованию и Лечению Рака (EORTC-QLQ30, версии 3.0).

В качестве первичной конечной точки исследование запланировано определение частоты клинического эффекта (достижение контроля над заболеванием), по данным инструментального обследования, оцененные по RECIST 1.1.

Вторичные конечные точки:

- оценка качества жизни пациентов, частота нежелательных явлений;
- время до прогрессирования заболевания;
- общая продолжительность жизни.

При наличии эффективности (достижение контроля над заболеванием) по итогам инструментальных, клинических данных в результате анализа промежуточных исследований в каждую из групп будет проводиться дополнительный набор пациентов. При достижении длительного контроля над заболеванием, возможно рассмо-

треть дополнительно применение хирургических вмешательств.

В случае зафиксированного отсутствия эффекта от проводимого лечения набор пациентов в группу будет завершен ранее запланированного времени. В рамках данного этапа при зафиксированном прогрессировании на фоне лечения одним из вариантов терапии, возможен переход на другой вариант лечения при отсутствии противопоказаний со стороны соматического статуса пациента.

Обсуждение

Первичной конечной точкой исследования определена оценка частоты клинического ответа. Изучение данного параметра наиболее приемлемо, т. к. позволяет оценить эффективность терапии на ранних сроках лечения, что необходимо для группы больных с ожидаемой низкой продолжительностью жизни, ввиду исчерпанных возможностей стандартного лечения. Наиболее оптимальным, с нашей точки зрения, является применение адаптированного двухстадийного дизайна Симона [19], позволяющего прекратить исследование досрочно в случае неэффективности терапии при промежуточном анализе.

Планируемое исследование — нерадомизированное, поэтому не исключает систематическое смещение при отборе больных, что является ограничением исследования. Учитывая дизайн, все когорты будут сравниваться с опытом лечения больных в условиях реальной клинической практики. Для обеспечения сопоставимости групп при таком сравнении запланировано использование метода propensity score и методов многофакторного анализа.

В исследование предполагается включение гетерогенной популяции пациентов с различными мутациями RAS и гистологическими типами, т. к. потенциальная эффективность терапии строится на результатах доклинических исследований, включающих различные локализации. Ожидаемая продолжительность жизни пациентов, получивших не менее 2 линий лекарственной противоопухолевой терапии, низкая вне зависимости от гистологического и молекулярно-генетического типа опухоли, что позволяет объединить их в общую группу без стратификации по нозологиям, как это делалось в других исследованиях у подобной категории больных [20, 21].

Учитывая предлеченность пациентов, истощение резервов костного мозга, наличие генерализованного процесса, ограничивающего функциональные резервы, требуется применения эффективных и потенциально безопасных

препаратов. Оценка нежелательных явлений и качества жизни являются одним из ключевых пунктов проведения исследования [22].

Профиль токсичности и безопасности ингибитора DNODH, препарата лефлуномид, давно установлен на основании длительного опыта применения у больных аутоиммунными заболеваниями [23]. Изученный профиль токсичности стал основным аргументом выбора дозы препарата. Следует отметить, что анализ зарубежных и отечественных литературных источников, таких как медицинские базы данных PUBMED, Medline, EMBASE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, Global Health, Cyber Leninka, РИНЦ, базы данных клинических исследований ClinicalTrials.gov., в период с июня 2023 по март 2024 гг. свидетельствует об отсутствии опыта применения лефлуномида у пациентов, несущих мутации генов семейства RAS. Данное проспективное исследование на момент подготовки статьи являлось единственным из зарегистрированных для данной группы пациентов.

На основании клинических данных следует отметить потенциально более высокую токсичность второго варианта терапии, представленного комбинацией МЕК-ингибитора и гидроксихлорохина ± бевацизумаб. По результатам исследований при монотерапии МЕК-ингибиторами возникновение частоты нежелательных явлений — 42,8 % [24]. Пик токсичности чаще возникает в первые месяцы лечения МЕК-ингибиторами, может быть представлен в первую очередь кожной и кардиологической токсичностью. Токсический профиль препарата гидроксихлорохин достаточно изучен и является приемлемым для данной когорты больных.

Таким образом, потенциальная токсичность запланированной терапии является управляемой, что позволяет применить её для предложенных пациентов с удовлетворительным общим статусом.

Заключение

Результаты данного исследования позволяют оценить эффективность, а также токсичность терапии лефлуномидом или комбинации МЕК-ингибитора (траметиниба или биниметиниба или кобиметиниба) в сочетании с гидроксихлорохином с добавлением бевацизумаба или без него. Положительные сведения об эффективности представленных препаратов позволят улучшить результаты лечения онкологических больных с мутациями генов семейства RAS в практическом здравоохранении.

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 одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Протокол № 17 от 28.09.2023.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of the N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology of the Ministry of Health of Russia. Protocol No. 17, dated 28.09.2023.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Имянитов Е.Н., Проценко С.А., Новик А.В., Бабошкина Л.С. — создание концепции и дизайна исследования; Бабошкина Л.С., Имянитов Е.Н., Новик А.В. — написание текста рукописи;

Семиглазова Т.Ю., Латипова Д.Х., Семенова А.И., Стрекалов Д.Л., Капуста К.Ю., Телетаева Г.М. — редактирование текста рукописи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Imyanitov E.N., Protsenko S.A., Novik A.V., Baboshkina L.S. — conceived and designed the study;

Baboshkina L.S., Imyanitov E.N., Novik A.V. — drafted the manuscript;

Semiglazova T.Yu., Latipova D.Kh., Semenova A.I., Strelakov D.L., Kapusta K.Yu., Teletaeva G.M. — edited the text of the article.

All authors have approved the final version of the article prior to publication and have agreed to accept responsibility for all aspects of the work, including appropriate checking and resolution of any issues relating to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Martianov A.S., Mitiushkina N.V., Ershova A.N., et al. KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and MSI status in a large consecutive series of colorectal carcinomas. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(5): 4868.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24054868>.
- Simanshu D.K., Nissley D.V., McCormick F. RAS proteins and their regulators in human disease. *Cell.* 2017; 170(1): 17-33.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.06.009>.
- Prior I.A., Hood F.E., Hartley J.L. The frequency of RAS mutations in cancer. *Cancer Res.* 2020; 80(14): 2969-2974.-DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-3682>.
- Huang L., Guo Z., Wang F., Fu L. KRAS mutation: from undruggable to druggable in cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2021; 6(1): 386.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00780-4>.
- Negrao M.V., Spira A.I., Heist R.S., et al. Intracranial efficacy of adagrasib in patients from the KRYSTAL-1 trial with KRASG12C-mutated non-small-cell lung cancer who have untreated CNS metastases. *J Clin Oncol.* 2023; 41(28): 4472-4477.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00046>.

6. Sacher A., LoRusso P., Patel M.R., et al. Single-agent davarasib (GDC-6036) in solid tumors with a KRAS G12C mutation. *N Engl J Med.* 2023; 389(8): 710-721.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303810>.
7. Jin R., Liu B., Liu X., et al. Leflunomide suppresses the growth of LKB1-inactivated tumors in the immune-competent host and attenuates distant cancer metastasis. *Mol Cancer Ther.* 2021; 20(2): 274-283.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-20-0567>.
8. O'Donnell E.F., Kopparrapu P.R., Koch D.C., et al. The aryl hydrocarbon receptor mediates leflunomide-induced growth inhibition of melanoma cells. *PLoS One.* 2012; 7(7): e40926.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040926>.
9. Hanson K., Robinson S.D., Al-Yousuf K., et al. The anti-rheumatic drug, leflunomide, synergizes with MEK inhibition to suppress melanoma growth. *Oncotarget.* 2017; 9(3): 3815-3829.-DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23378>.
10. Alamri R.D., Elmeligy M.A., Albalawi G.A., et al. Leflunomide an immunomodulator with antineoplastic and antiviral potentials but drug-induced liver injury: A comprehensive review. *Int Immunopharmacol.* 2021; 93: 107398.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107398>.
11. Cheng L., Wang H., Wang Z., et al. Leflunomide inhibits proliferation and induces apoptosis via suppressing autophagy and PI3K/Akt signaling pathway in human bladder cancer cells. *Drug Des Devel Ther.* 2020; 14: 1897-1908.-DOI: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S252626>.
12. Madak J.T., Bankhead A. 3rd, Cuthbertson C.R., et al. Revisiting the role of dihydroorotate dehydrogenase as a therapeutic target for cancer. *Pharmacol Ther.* 2019; 195: 111-131.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.10.012>.
13. Koundinya M., Sudhalter J., Courjaud A., et al. Dependence on the pyrimidine biosynthetic enzyme DHODH is a synthetic lethal vulnerability in mutant KRAS-driven cancers. *Cell Chem Biol.* 2018; 25(6): 705-717.e11.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2018.03.005>.
14. Orlov S.V., Urtenova M.A., Sviridenko M.A., et al. Rapid improvement of the performance status and reduction of the tumor size in KRAS-mutated colorectal cancer patient receiving binimetinib, hydroxychloroquine, and bevacizumab. *Case Rep Oncol.* 2020; 13(2): 985-989.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000509241>.
15. Yaeger R., Corcoran R.B. Targeting alterations in the RAF-MEK pathway. *Cancer Discov.* 2019; 9(3): 329-341.-DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-1321>.
16. Stalneck C.A., Der C.J. RAS, wanted dead or alive: Advances in targeting RAS mutant cancers. *Sci Signal.* 2020; 13(624): eaay6013.-DOI: <https://doi.org/10.1126/scisignal.aay6013>.
17. Bryant K.L., Stalneck C.A., Zeitouni D., et al. Combination of ERK and autophagy inhibition as a treatment approach for pancreatic cancer. *Nat Med.* 2019; 25(4): 628-640.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0368-8>.
18. Kinsey C.G., Camolotto S.A., Boespflug A.M., et al. Protective autophagy elicited by RAF→MEK→ERK inhibition suggests a treatment strategy for RAS-driven cancers. *Nat Med.* 2019; 25(4): 620-627.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0367-9>.
19. Simon R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Control Clin Trials.* 1989; 10(1): 1-10.-DOI: [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(89\)90015-9](https://doi.org/10.1016/0197-2456(89)90015-9).
20. Mross K., Frost A., Steinbild S., et al. A phase I dose-escalation study of regorafenib (BAY 73-4506), an inhibitor of oncogenic, angiogenic, and stromal kinases, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2012; 18(9): 2658-67.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1900>.
21. Brahmer J.R., Drake C.G., Wollner I., et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol.* 2010; 28(19): 3167-75.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.7609>.
22. Saint-Raymond A., Hill S., Martinez J., et al. CONSORT 2010. *Lancet.* 2010; 376(9737): 229-30.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61134-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61134-8).
23. Kaltwasser J.P., Nash P., Gladman D., et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(6): 1939-50.-DOI: <https://doi.org/10.1002/art.20253>.
24. Gonzalez-Cao M., Mayo de Las Casas C., Oramas J., et al. Intermittent BRAF inhibition in advanced BRAF mutated melanoma results of a phase II randomized trial. *Nat Commun.* 2021; 12(1): 7008.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26572-6>.

Поступила в редакцию / Received / 05.06.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 07.06.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 13.06.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID ID

Лилия Сергеевна Бабошкина / Lilia S. Baboshkina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5079-3382>.
 Светлана Анатольевна Проценко / Svetlana A. Protsenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4636-4200>.
 Алексей Викторович Новик / Aleksei V. Novik / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2430-4709>.
 Дилором Хамидовна Латипова / Dilorom Kh. Latipova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8906-0370>.
 Кристина Юрьевна Капуста / Kristina Yu. Kapusta / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-9037-3617>.
 Денис Львович Стрекалов / Denis L. Strekalov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1465-3286>.
 Семенова Анна Игоревна/ Anna I. Semenova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4538-8646>.
 Телетаева Гульфия Мидхатовна/ Gulfia M. Teletayeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9365-8554>.
 Семиглазова Татьяна Юрьевна / Tatiana Yu. Semiglazova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>.
 Имянитов Евгений Наумович/ Evgenii N. Imyanitov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>.





© Р.В. Курсенко, А.А. Трушин, И.В. Вервекин, О.А. Удоратин,
Д.А. Зайцев, Т.В. Купенская, О.А. Тен, А.А. Захаренко

Персонализированная профилактика инфекции области хирургического вмешательства на основе микробиома желчи при панкреатодуоденальной резекции: протокол исследования

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Roman V. Kursenko, Anton A. Trushin, Iliya V. Vervekin, Oleg A. Udoratin, Danila A. Zaitsev, Tatyana V. Kupenskaya, Oleg A. Ten, Aleksandr A. Zaharenko

Personalised Surgical Site Infection Prophylaxis Based on Bile Cultures in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy: A Clinical Trial Protocol

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

Введение. Частота инфекционных осложнений области хирургического вмешательства (ИОХВ) после панкреатодуоденальных резекций (ПДР) остаётся высокой. Микробная обсеменённость желчи: бактериобилия, возникающая на фоне предоперационного билиарного дренирования (ПБД), у данной когорты пациентов встречается с высокой частотой. Несмотря на многофакторность причин, влияющих на развитие ИОХВ после ПДР, бактериобилия, представляется одним из наиболее значимых факторов развития ИООВ. Бактериальная культура интраоперационного посева желчи и микробиом ИОХВ представлены, в большинстве случаев, патогенами, резистентными к стандартной периоперационной антибиотикопрофилактике. С целью снижения частоты ИОХВ после ПДР необходим дальнейший поиск методов воздействия на бактериобилию, в том числе пересмотр подходов в периоперационном назначении антибактериальных средств.

Материалы и методы. Планируется одноцентровое когортное сравнительное клиническое исследование с ретроспективной и проспективной группами. Будут проанализированы группы пациентов с опухолями периапулярной зоны, которым выполнялось предоперационное билиарное дренирование с последующей ПДР. В обеих группах будет производиться анализ микробиома желчи из билиарного дренажа. В контрольной ретроспективной группе будет применяться стандартная периоперационная антибиотикопрофилактика (ПАП), в то время как в исследуемой проспективной группе будет применяться персонализированная ПАП на основе данных посева желчи из билиарного дренажа, полученных перед ПДР. В обеих группах как первичная конечная точка будет произведена оценка частоты ИОХВ после ПДР. Ожидаемая частота инфекционных послеоперационных осложнений в основной группе — 15 %, в контрольной группе — 40 %. При вероятности ошибки первого рода (α) = 0,05, ошибки второго рода (β) = 0,2, мощность исследования составит $(1-\beta) = 0,8$. Исходя из расчета по формуле Лера, объем каждой группы должен составить не менее $n = 49$.

Выводы. На основании результатов исследования будет произведена оценка необходимости применения персонализированной ПАП у пациентов с ПБД, которым планируется ПДР по поводу периапулярных опухолей.

Introduction. There is a high rate of surgical site infections (SSI) following pancreaticoduodenectomy (PDE). Bile microbial contamination is bacteriobilia resulting from preoperative biliary drainage (PBD). It has a high incidence in this cohort of patients. Despite the multifactorial nature of the causes influencing the development of surgical site infections (SSI) after PDE, bacteriobilia appears to be one of the most significant factors in the development of SSI. Intraoperative bile microbial and SSI microbial cultures are dominated by pathogens resistant to standard perioperative antibiotic prophylaxis. In order to reduce the incidence of SSI after PBD, further research into methods of influencing bacteriobilia, including an alternative approach to antibiotic prophylaxis, is required.

Materials and Methods. A single-centre comparative cohort trial with retrospective and prospective cohorts is planned. Groups of patients with periampullary tumors who underwent preoperative biliary drainage followed by PDE will be studied. In both groups the bacterial culture of the bile from the biliary drainage will be analyzed. The retrospective control group will receive standard perioperative antibiotic prophylaxis (PAP), while the prospective study group will receive personalized PAP based on pre-PDE bile culture data. In both groups, the primary endpoint will be the incidence of SSI following PDE. The expected rate of post-operative infectious complications is 15 % in the main group and 40 % in the control group. If the probability of first-order error (α) = 0.05, second-order error (β) = 0.2, the power of the study is $(1-\beta) = 0.8$. Based on the calculation using Lehr's formula, the volume of each group should be at least $n = 49$.

Conclusion. Based on the results of the trial, the need for personalised PAP in patients with PBD scheduled for periampullary PDE will be assessed.

Ключевые слова: механическая желтуха; бактериобилия; панкреатодуоденальная резекция; инфекция области хирургического вмешательства; периоперационная антибиотикопрофилактика

Для цитирования: Курсенко Р.В., Трушин А.А., Вервекин И.В., Удоратин О.А., Зайцев Д.А., Купенская Т.В., Тен О.А., Захаренко А.А. Персонализированная профилактика инфекции области хирургического вмешательства на основе микробиома желчи при панкреатодуоденальной резекции: протокол исследования. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(5): 878-886.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-878-886

Keywords: obstructive jaundice; bacteriobilia; pancreaticoduodenectomy resection; surgical site infection; perioperative antibiotic prophylaxis

For Citation: Roman V. Kursenko, Anton A. Trushin, Iliya V. Vervekin, Oleg A. Udoratin, Danila A. Zaitsev, Tatyana V. Kupenskaya, Oleg A. Ten, Aleksandr A. Zaharenko. Personalised surgical site infection prophylaxis based on bile cultures in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a clinical trial protocol. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(5): 878-886. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-878-886

✉ Контакты: Курсенко Роман Вадимович, romakurss@gmail.com

Введение

Общепринятым и стандартным объёмом оперативного вмешательства при доброкачественных и злокачественных новообразованиях головки поджелудочной железы и периапулярной области является панкреатодуоденальная резекция (ПДР). Несмотря на то, что с момента внедрения данной операции удалось значительно снизить периоперационную летальность, частота послеоперационных осложнений после ПДР остаётся высокой [1, 2, 3]. Послеоперационные осложнения ПДР отрицательно воздействуют на качество жизни, ограничивают возможности адъювантного противоопухолевого лечения, ассоциированы со снижением общей выживаемости, и в контексте их сохраняющейся высокой частоты представляют большую проблему в лечении данной когорты пациентов [4, 5, 6].

Наиболее распространённым компонентом послеоперационных осложнений является инфекция области хирургического вмешательства (ИОХВ), частота которой после ПДР может достигать 11–48 % [7, 8, 9].

ИОХВ после ПДР обусловлена комплексом различных причин. В частности, внутрибрюшные инфекционные осложнения часто возникают вследствие несостоятельности панкреатоюноанастомоза и развития панкреатической фистулы. Однако множество случаев ИОХВ после ПДР развиваются и в отсутствие панкреатической фистулы [10]. Риск ИОХВ может быть обусловлен предоперационным билиарным дренированием (ПБД), в результате чего происходит бактериальная контаминация изначально стерильных желчных протоков [11, 12, 13]. Инфицирование желчи при этом ассоциировано с высокой частотой развития в ней микроорганизмов с широкой антибиотикорезистентностью, которые с высокой частотой совпадают с микробиомом ИОХВ (59 %) [14, 15, 16].

В соответствии с отечественными клиническими рекомендациями периоперационная антибиотикопрофилактика (ПАП) при операциях на органах брюшной полости, в т. ч. и при ПДР, должна выполняться с использованием цефало-

споринов 1 и 2 поколения или защищённых пенициллинов [17]. При этом было показано, что антибиотикорезистентность инфицированной желчи к стандартным антибиотикам для ПАП, в частности цефалоспорином 1-2 поколения, после дренирования желчных протоков может достигать 80–100 % [18].

Таким образом, с целью снижения частоты ИОХВ после ПДР очевидна необходимость пересмотра режимов ПАП, особенно у пациентов с выполненным ранее ПБД.

Целью исследования является оптимизация профилактики инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) после панкреатодуоденальной резекции (ПДР) у пациентов с предоперационным билиарным дренированием (ПБД) с использованием персонализированной антибиотикопрофилактики, основанной на микробиоме желчи (бактериобилии) из билиарного дренажа.

Первичными конечными точками исследования будут: частота ИОХВ в течение 30 дней после ПДР. Вторичными конечными точками будут количество послеоперационных осложнений (по Clavien-Dindo) в течение 30 дней; послеоперационная летальность в течение 30 дней; койко-день после панкреатодуоденальной резекции, повторная операция, повторная госпитализация, суммарная экономическая стоимость лечения.

Дизайн исследования. Запланировано одноцентровое когортное сравнительное клиническое исследование с ретроспективной и проспективной группами.

Будет проанализирована ретроспективная группа пациентов с 2019 по 2022 гг. с опухолью периапулярной зоны с развитием механической желтухи, которым выполнялось ПБД с последующим выполнением ПДР со стандартными мерами антибиотикопрофилактики ИОХВ: введение р-ра цефазолин 2,0 г в/в струйно за 30 мин. до разреза кожи или цефураксим 1,5 +/- метронидазол 0,5 или амоксиклав 1,2 или, при непереносимости б-лактамов — ванкомицин 1,0 + метронидазол 0,5 за 2 часа до разреза кожи. В данной группе пациентам также производился забор желчи на бактериологическое

исследование из билиарного дренажа, а также интраоперационно при пересечении холедоха с целью анализа микробиома желчи у данной категории пациентов. Также в случае развития ИОХВ производилось бактериологическое исследование материала с области ИОХВ с целью анализа состава микробиома, а также его совпадения с микробиомом желчи при бактериобилии.

Группа активного контроля: проспективная группа пациентов с опухолями периапулярной зоны, с выполненным ранее ПБД, которым показана плановая ПДР. При этом у пациентов до операции будет анализироваться микробиом желчи из наружного билиарного дренажа с последующим применением ПАП в соответствии со спектром чувствительности микроорганизмов желчи и после консультации и согласования с клиническим фармакологом, препарат будет вводиться до разреза кожи в соответствии с временем полувыведения. В случае внутреннего билиарного дренирования будет произведён посев желчи в предоперационном периоде с помощью видеодуоденоскопии из просвета стента в холедохе.

Материал исследования будет получен на основании медицинской базы данных электронных историй болезни qMS в ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова за указанный выше период.

Материалы и методы

Критерии включения и исключения. В исследование будут включены взрослые пациенты старше 18 лет, которым выставлены показания к ПДР в плановом порядке по поводу новообразований периапулярной области.

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- подписанное пациентом или его законным представителем информированное добровольное согласие;

- установленный по данным МСКТ с в/в контрастированием живота и/или морфологического исследования диагноз периапулярной опухоли: рак головки поджелудочной железы, внепеченочная дистальная холангиокарцинома, рак большого сосочка 12-перстной кишки, рак нисходящего отдела 12-перстной кишки, а также другие опухоли периапулярной области, единственным вариантом лечения которых является ПДР. В случаях, когда в послеоперационном периоде окончательный гистологический диагноз будет расходиться с предоперационным, пациенты не будут исключены из анализа, т. к. влияние морфологического характера заболевания на развитие бактериобилии вследствие выполненного предоперационного билиарного дренирования

представляется маловероятным. Однако дополнительно будет произведён подгрупповой анализ для данной когорты пациентов.

- Течение заболевания с развитием механической желтухи и последующим выполнением предоперационного билиарного дренирования (ПБД).

Критерии невключения:

- миниинвазивная ПДР (лапароскопическая);
- пациенты с длительным приёмом глюкокортикостероидов;
- почечная недостаточность с СКФ ≤ 40 мл/мин или проведение гемо- или перитонеального диализа;
- беременность, период лактации;
- наличие клинически значимого активного очага бактериальной инфекции (в т. ч. клиническую картину холангита) к моменту оперативного вмешательства или приём антибактериальной терапии в течение менее 7 дней до операции;
- наличие психических или терапевтических причин, затрудняющих принятие решения о включении пациента в протокол исследования;
- наличие у пациента абсолютных противопоказаний к оперативному вмешательству.

После проведения онкологического консилиума и выставления показаний к хирургическому вмешательству, принимается предварительное решение о включении больного в исследование.

Этические аспекты

От каждого пациента будет получено письменное информированное согласие. В ретроспективной группе информированным добровольным согласием является согласие на лечебно-диагностические мероприятия, которое пациенты подписывают перед лечением, и в котором, в соответствии с документальной формой университета, указано, что данные пациентов в дальнейшем могут быть использованы в научно-исследовательской деятельности с соответствующим сохранением конфиденциальности информации о персональных данных. Исследование будет проводиться в соответствии с правилами надлежащей клинической практики с осуществлением мониторинга нежелательных явлений и осложнений. Данное исследование будет проводиться в соответствии с принципами Хельсинкской декларации ВМА (1964 г.) в редакции 2013 г. и действующими в России правилами «Надлежащей клинической практики». Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Проведение исследования, а также документы исследования, включая, в т. ч. протокол исследования, форму информированного листа пациента, должны до начала исследования по-

лучить одобрение Совета по этике при МЗ РФ и этического комитета исследовательского центра. Пациент должен быть проинформирован об этом.

План исследования

Блок-схема проведения исследования показана на рисунке. Будут проанализированы отдельно ретроспективная группа пациентов с выполненной ПДР и стандартной ПАП в период 2019–2022 гг., а также проспективная группа в период с 2022 по 2024 гг. с выполненной ПДР и персонализированная ПАП, основанная на посевах желчи из билиарного дренажа до операции.

Исследование микробиома желчи

У включённых в исследование пациентов с наружным ПБД в предоперационном периоде (за 5 дней до операции) будет произведён забор желчи из дренажа в асептических условиях после обработки просвета дренажа р-ром АХД с последующим его высушиванием. Забор 2–3 мл желчи будет производиться стерильным шприцом с последующим помещением в 3 стерильные (не более 3 сут. после стерилизации) пробирки с резиновыми пробками под бумажным колпачком; доставка материала в лабораторию будет осуществлена в течение 2 ч. в закрытом промаркированном контейнере без воздействия прямых солнечных лучей, низких и высоких температур. Также сбор желчи может быть осуществлён в транспортную среду Amies (Эймс) в объёме не более 0,3 мл с последующей доставкой в лабораторию в течение 48 ч. при температуре хранения + 2 °С - + 8 °С. В случае внутреннего билиарного дренирования будет произведен посев желчи в предоперационном периоде с помощью видеодуоденоскопии из просвета стента в холедохе.

У всех пациентов будет произведён забор желчи интраоперационно во время пересечения общего печёночного протока по описанной выше методике.

В каждой группе будет проведено сравнение микробиома предоперационно полученной желчи из дренажа, интраоперационно полученной желчи из холедоха, микробиома ИОХВ, в случае ее развития.

Периоперационная антибиотикопрофилактика

В течение не более 60 мин. до разреза пациентам в ретроспективной группе вводился стандартный препарат для ПАП (введение р-ра цефазолин 2,0 г в/в струйно за 30 мин. до разреза кожи или цефуоксим 1,5 +/- метронидазол 0,5 или амоксицилин 1,2 или, при непереносимости б-лактамов, ванкомицин 1,0 + метронидазол 0,5 за 2 ч. до разреза кожи.

Пациентам в проспективной группе порядок проведения ПАП будет аналогичным, но препарат для ПАП будет определяться персонализированно на основании данных посева желчи из билиарного дренажа, полученного до операции с последующим согласованием с клиническим фармакологом.

Повторное введение антибиотика будет производиться каждые 2 периода его полувыведения (2–4 ч.) до момента зашивания кожи. Введение антибиотика будет прекращено в течение 24 ч. после окончания наркоза.

Соблюдение других мер профилактики ИОХВ

– Исследование будет проводиться в условиях зонирования операционной в строгом соответствии с санитарным законодательством.

– За 1 мес. до операции пациенту будет рекомендовано отказаться от курения.

– Будет произведена оценка (скрининговый протокол NRS-2002 (ESPEN)) и коррекция нутритивного статуса с применением мультинутриционных иммунных пероральных питательных смесей.

– Приём душа с мылом вечером накануне операции.

– При наличии показаний удаление волос в зоне оперативного вмешательства будет произведено электрическим клиппером с одноразовой головкой в день оперативного вмешательства.

– Рутинная предоперационная подготовка кишечника производиться не будет.

– Пациентам с известным назальным носительством *Staphylococcus aureus* (инфицирование в анамнезе, профессиональный контакт с MRSA) — периоперационно интраназальная обработка мазью 2 % мупироцина в комбинации (или без) с душем с хлоргексидином.

– Обработка рук хирургов согласно НКР по профилактике ИОХВ (контроль элиминации украшений, искусственных ногтей и лака, повреждений и воспалительных процессов на руках, использование стерильных салфеток для высушивания рук, обработка алкоголесодержащим антисептиком, надевание и срочная замена стерильных перчаток в случае их повреждения.

– Обработка операционного поля спиртосодержащими антисептиком (хлоргексидин биглюконат).

– Поддержание нормотермии пациента во время операции с помощью специальных систем обогрева и инфузии тёплых растворов.

– Поддержание интраоперационной и послеоперационной нормоволемии, исключение гиперволемии.

– Поддержание периоперационной оксигенации 80 % FiO₂ интраоперационно и в течение 2–6 ч. после наркоза.

Оперативное вмешательство ПДР

Оперативный доступ в виде J-образной лапаротомии направо, отграничение раны с использованием кольцевого ретрактора, при пересечении желчного протока общий печёночный проток пережимается зажимом типа «бульдог», а дистальный холедох лигируется с целью профилактики желчеистечения в брюшную полость. Не допуская желчеистечения в свободную брюшную полость, производится забор желчи на бактериологическое исследование по описанной ранее методике. После удаления панкреатодуоденального комплекса, формируются анастомозы. Инвагинационный панкреатикоюноанастомоз в модификации M-U нитью Prolene 3/0, гепатикоюноанастомоз — узловыми швами нитью PDS 5/0 при ширине ОПП менее 0,8 см, или непрерывным швом при ширине ОПП более 0,8 см, гастроэнтероанастомоз — непрерывным однорядным швом нитью PDS 3/0. Все анастомозы формируются на одной кишечной петле. 2–3 перфорированных силиконовых дренажа (Джейсона – Пратта) устанавливаются спереди и сзади от панкреатикоюноанастомоза. Боковые мышцы живота с их апоневрозами в поперечной части раны ушиваются в 2 ряда непрерывным швом нитью PDS 1, белая линия живота в области продольной раны ушивается однорядным непрерывным швом нитью PDS 1. При подозрении на загрязнение краев раны производится обработка водным р-ром повидон-йод. Кожа ушивается непрерывным внутрикожным швом нитью ПГА 3/0. Каждое оперативное вмешательство выполняется одной и той же хирургической бригадой подразделения гепатопанкреатобилиарной хирургии.

Активизация производится в 1-й день послеоперационного периода. Энтеральное питание иммунными питательными смесями начинается в 1-й день послеоперационного периода.

Дренажи из брюшной полости удаляются не ранее 3–4 сут. при условии уровня амилазы по ним менее 3-х кратной нормы в плазме, а также отсутствия УЗ-признаков жидкостных скоплений в брюшной полости.

Диагностика ИОХВ: поверхностные, глубокие, внутрибрюшные

Диагностика ИОХВ производится в соответствии с НКР Минздрава РФ по профилактике и лечению ИОХВ от 2018 г. в течение первых 30 дней послеоперационного периода [17].

Критерии поверхностной раневой ИОХВ: включает только кожу и подкожную клетчатку, гнойное отделяемое из раны и/или выделение микроорганизмов из жидкости или ткани, полученной асептически из поверхностного разреза или подкожной клетчатки культуральным или другим методом и/или хирург намеренно

открывает рану, при этом микробиологическое исследование не проведено.

Критерии глубокой раневой ИОХВ: вовлекает в гнойный процесс глубокие мягкие ткани (фасциальный и мышечный слои); гнойное отделяемое из глубины разреза, но не из органа (полости) в месте данного хирургического вмешательства; спонтанное расхождение краев раны или намеренное ее открытие хирургом, когда у пациента имеются признаки инфекции и любым методом выделен микроорганизм; лихорадка ($> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$) и локализованная боль, за исключением тех случаев, когда посев из раны дает отрицательные результаты; при непосредственном осмотре, во время повторной операции, при гистопатологическом или лучевом методе исследования обнаружен абсцесс или иные признаки инфекции в области глубокого разреза.

Критерии ИОХВ органа (полости): вовлекает в гнойный процесс органы (полости), которые были открыты или затронуты во время операции, исключая кожу, подкожную клетчатку и глубокие мягкие ткани (фасциальный и мышечный слои). Гнойное отделяемое из дренажа, установленного в органе (полости); выделение микроорганизмов из жидкости или ткани, полученной асептически из органа (полости) любым методом.

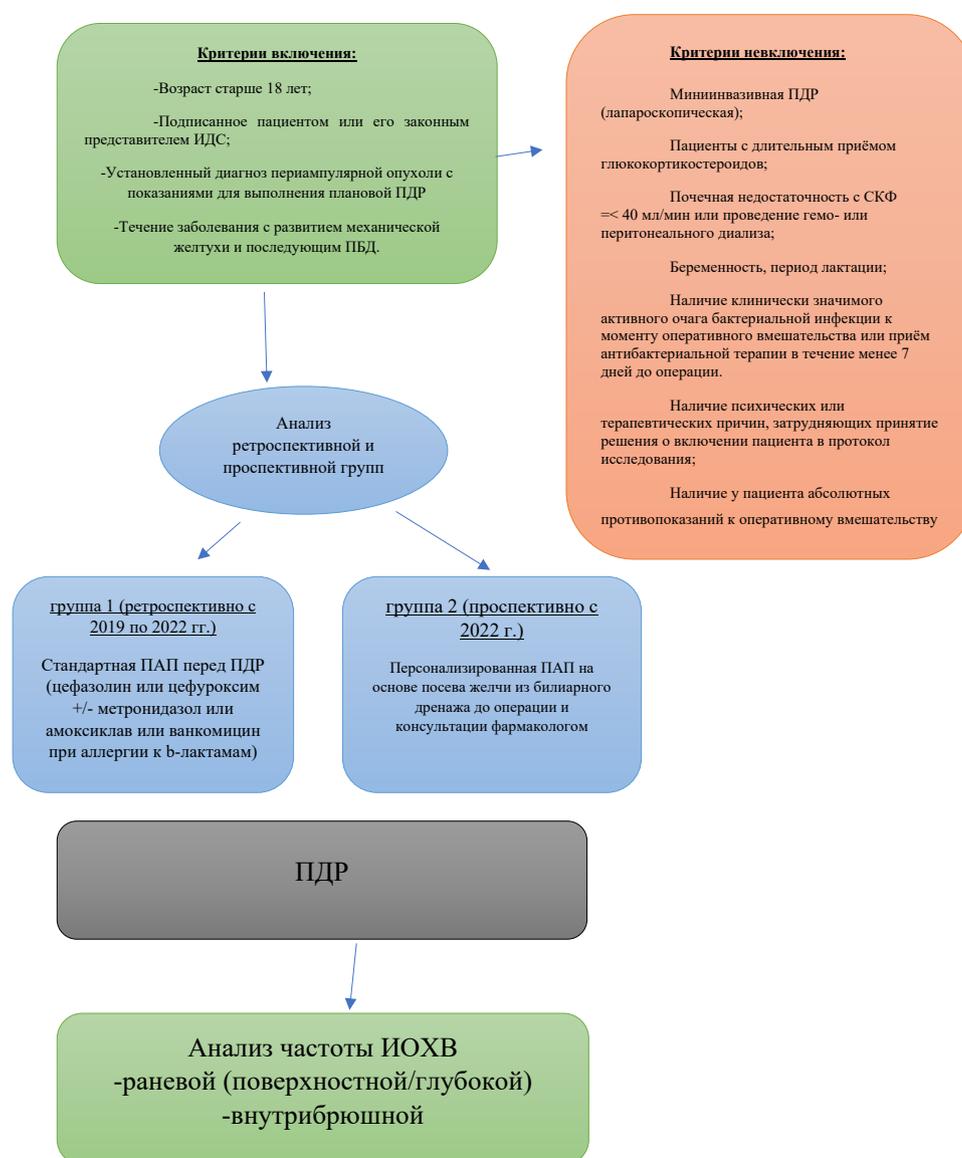
Осложнения после оперативного лечения стадияруются в соответствии с классификацией хирургических осложнений Clavien-Dindo. Учету подлежат хирургические осложнения, возникшие во время госпитализации, либо в течение 30 дней после выписки.

Послеоперационная летальность будет оцениваться как наступление смерти в течение 30 дней послеоперационного периода. Повторная операция будет расцениваться как повторное оперативное вмешательство, требующее интервенционного чрескожного дренирования или релапаротомии.

Койко-день после панкреатодуоденальной резекции будет расцениваться как период от выполнения ПДР до функционального восстановления, что подразумевает:

- полную активизацию пациента;
- полное восстановление самостоятельного перорального питания;
- отсутствие признаков послеоперационного воспалительного синдрома;
- уровень послеоперационного болевого синдрома, не требующий парентерального применения анальгетиков.

Повторная госпитализация будет расцениваться как случай повторного обращения пациента в ЛПУ и его госпитализация, в связи с инфекционными хирургическими осложнениями выполненной ПДР.



Блок-схема проведения исследования
Block diagram of the research

Экономическая стоимость будет определяться как итоговая стоимость стационарного лечения, учитывая повторные госпитализации по поводу ИОХВ.

- летальность в течение 30 дней после операции;
- койко-день;
- повторная госпитализация после ПДР.

Конечные точки исследования

Первичные конечные точки: частота ИОХВ в течение 30 дней после ПДР.

Вторичные конечные точки:

- антибиотикорезистентность микробиома ИОХВ к применяемым препаратам для периперационной антибиотикопрофилактики;
- частота других послеоперационных осложнений в течение 30 дней после ПДР, классифицированная по Clavien-Dindo;
- повторное оперативное вмешательство с целью санации ИОХВ (чрескожное дренирование, релапаротомия);

Статистический анализ

Средние значения параметров частоты ИОХВ в группах будут сравнивать с использованием t-теста Стьюдента в случае нормального распределения или U-теста Манна – Уитни в случае ненормального распределения. Категориальные переменные будут проанализированы с использованием теста хи-квадрат. За статистически значимый уровень достоверности принято значение $p < 0,05$. Статистический анализ будет проведен с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и IBM® SPSS® Statistics.

Альтернативная гипотеза — снижение частоты послеоперационных инфекционных осложнений (инфекция послеоперационной раны, внутрибрюшные абсцессы) в основной группе на 25 %.

Ожидаемая частота инфекционных послеоперационных осложнений в основной группе — 15 %, в контрольной группе — 40 % [20, 21, 22]. При вероятности ошибки первого рода (α) = 0,05, ошибки второго рода (β) = 0,2, мощность исследования составит $(1-\beta) = 0,8$. Исходя из расчета по формуле Лера, объем каждой группы должен составить не менее $n = 49$.

Обсуждение

ИОХВ является одним из самых частых послеоперационных осложнений при ПДР, оказывающим значительное влияние на сроки госпитализации, летальность, отдалённые результаты лечения, увеличение экономических расходов в здравоохранении.

В проведённых ранее исследованиях показана высокая резистентность микробиома ИОХВ после ПДР к стандартным препаратам для антибиотикопрофилактики [19].

Ранее проведенные исследования по изучению альтернативных подходов в антибиотикопрофилактике ИОХВ с учётом особенностей бактериобилии при выполнении ПДР направлены на анализ частоты ИОХВ в зависимости от резистентности микробиоты желчи на предоперационном и интраоперационном этапах лечения [20, 21, 22]. Было показано, что в случае чувствительности микроорганизмов к назначаемому антибиотику частота ИОХВ снижается на 25 %: в основной группе это значение составляет 15 %, по сравнению с контрольной, в которой оно равно 40 %, что и послужило основанием для определения эффекта специфической ПАП в нашем исследовании. Однако указанные исследования строятся только на ретроспективной оценке зависимости частоты ИОХВ от антибиотикочувствительности бактерий желчи и не предлагают новую схему лечения пациентов.

Настоящая работа направлена на исследование персонализированной антибиотикопрофилактики ИОХВ на основе анализа микробиома желчи у конкретного пациента, полученной из дренажа при предоперационном билиарном дренировании. Известно, что состав микробиома желчи и его спектр антибиотикочувствительности является уникальным не только в различных территориальных популяциях, но и в каждом лечебном учреждении [23].

Анализ микробиома желчи до операции позволит персонализировать периоперационную антибиотикопрофилактику с более эффектив-

ным воздействием на полимикробные и полирезистентные ассоциации патогенов в желчи, которые являются основными факторами риска ИОХВ после ПДР. Такой персонализированный подход также представляется целесообразным с точки зрения профилактики риска распространения полирезистентного бактериального желчного микробиома.

В исследованиях, в которых проводился анализ специфической антибиотикопрофилактики на основе предоперационного посева желчи из билиарного дренажа, проводился анализ ИОХВ после различных оперативных вмешательств на билиарном тракте по поводу как новообразований головки поджелудочной железы, так и опухолей внепеченочных желчных протоков. При этом получен положительный результат в виде снижения частоты ИОХВ с 71,0 % до 43,5 % [24].

Однако в нашем исследовании планируется более узкое изучение результатов применения тактики использования специфической ПАП на основе предоперационного посева желчи непосредственно при выполнении ПДР по поводу новообразований головки поджелудочной железы.

Снижение частоты ИОХВ позволит снизить длительность госпитализации, экономические расходы на лечение, летальность и улучшить отдалённые результаты лечения данной категории пациентов.

Заключение

Для объективного определения роли персонализированной антибиотикопрофилактики на основе предоперационного анализа микробиома желчи в снижении частоты ИОХВ после ПДР требуется проведение клинического исследования. Дизайн нашего исследования позволит получить доказательные данные в отношении эффективности персонализированной антибиотикопрофилактики в снижении частоты ИОХВ после ПДР.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Протокол № 269 от 30.01.2023.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA Helsinki Declaration as amended in 2013. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of St. Petersburg. Protocol No 269, dated 30.01.2023.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Курсенко Р.В. — идея публикации, разработка дизайна исследования, сбор материала исследования, обработка материала, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи;

Трушин А.А. — сбор материала исследования, обработка материала, анализ и интерпретация данных;

Вервекин И.В. — обработка материала, анализ и интерпретация данных;

Удоротин О.А. — сбор материала исследования, обработка материала, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи;

Зайцев Д.А. — написание текста статьи;

Купенская Т.В. — сбор материала исследования;

Тен О.А. — сбор материала исследования;

Захаренко А.А. — идея публикации, научное редактирование.

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

Authors' contributions

Kursenko R.V. — proposed the idea for publication, developed the study design, collected and processed the study material, analyzed and interpreted the data, and drafted the article;

Trushin A.A. — collected and processed the study material, analyzed and interpreted the data;

Vervekin I.V. — processed the study material, analyzed and interpreted the data;

Udoratin O.A. — collected and processed the study material, analyzed and interpreted the data, and drafted the article;

Zaitsev D.A. — wrote the article;

Kupenskaya T.V. — collected study material;

Ten O.A. — collected study material;

Zaharenko A.A. — provided the idea for the publication and carried out the scientific editing.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cameron J.L., He J. Two thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *J Am Coll Surg*. 2015; 220(4): 530-536.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.12.031>.
- Schoeniger L.O., Linehan D.C. Wound infections after pancreaticoduodenectomy. *JAMA Surg*. 2016; 151(5): 440.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2015.4659>.
- Grobmyer S.R., Pieracci F.M., Allen P.J., et al. Defining morbidity after pancreaticoduodenectomy: use of a prospective complication grading system. *J Am Coll Surg*. 2007; 204(3): 356-364.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2006.11.017>.
- Merkow R, Bilimoria K, Tomlinson J, et al. Postoperative complications reduce adjuvant chemotherapy use in resectable pancreatic cancer. *Annals of Surgery*. 2014; 260(2): 372-377.-DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000378>.
- Wu W., He J., Cameron J.L., et al. The impact of postoperative complications on the administration of adjuvant therapy following pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21(9): 2873-81.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3722-6>.
- Sandini M., Ruscic K.J., Ferrone, C.R. et al. Major complications independently increase long-term mortality after pancreaticoduodenectomy for cancer. *J Gastrointest Surg*. 2019; 23: 1984-1990.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11605-018-3939-y>.
- Smit L.C., Bruins M.J., Patijn G.A., et al. Infectious complications after major abdominal cancer surgery: in search of improvable risk factors. *Surg Infect (Larchmt)*. 2016; 17(6): 683-693.-DOI: <https://doi.org/10.1089/sur.2016.033>.
- Beane J.D., Borrebach J.D., Zureikat A.H., et al. optimal pancreatic surgery: are we making progress in North America? *Ann Surg*. 2021; 274(4): e355-e363.-DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003628>.
- Winter J.M., Cameron J.L., Campbell K.A., et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg*. 2006; 10(9): 1199-210.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gassur.2006.08.018>.
- Parikh J.A., Beane J.D., Kilbane M.E., et al. Is American college of surgeons NSQIP organ space infection a surrogate for pancreatic fistula? *JACS*. 2014; 219(6): 1111-1116.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.08.006>.
- Howard T.J., Yu J., Greene R.B., et al. Influence of bacteribilia after preoperative biliary stenting on postoperative infectious complications. *J Gastrointest Surg*. 2006; 10(4): 523-31.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gassur.2005.08.011>.
- Thomas J.H., Jian Yu., Ryan B. Greene, et al. Influence of bacteribilia after preoperative biliary stenting on postoperative infectious complications. *JOGS*. 2006; 10(4): 523-531.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gassur.2005.08.011>.
- Elliott I.A., Chan C., Russell T.A., et al. Distinction of risk factors for superficial vs organ-space surgical site infections after pancreatic surgery. *JAMA Surg*. 2017; 152(11): 1023-1029.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.2155>.
- Herzog T., Belyaev O., Akkuzu R., et al. The Impact of bile duct cultures on surgical site infections in pancreatic surgery. *Surg Infect (Larchmt)*. 2015; 16(4): 443-9.-DOI: <https://doi.org/10.1089/sur.2014.104>.
- Захарова Ю.И., Киямов А.Р., Русанова Е.В., et al. Унификация подхода к микробиологической диагностике инфекций билиарного тракта у больных, перенесших дренирование желчных протоков. *Альманах клинической медицины*. 2011; 24: 28-32. [Zaharova Yu.I., Kiyamov A.R., Rusanova E.V., et al. Unification of approach for biliary tract infection microbiological diagnostics after biliary decompression. *Al'manah klinicheskoy mediciny. Al'manah klinicheskoy mediciny = Almanac of Clinical Medicine*. 2011; 24: 28-32. (In Rus)].
- Fong Z.V., McMillan M.T., Marchegiani G., et al. Discordance between perioperative antibiotic prophylaxis and wound infection cultures in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *JAMA Surg*. 2016; 151(5): 432-439.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2015.4510>.
- Брико Н.И., Божкова С.А., Брусина Е.Б., et al. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства. Клинические рекомендации. Н. Новгород: Изд-во «Ремедиум Приволжье». 2018; 72. [Briko N.I., Bozhkova S.A., Brusina E.B., et al. Surgical site infection prevention. Clinical recommendations. Remedium Privolzh'e Publishing House. N. Novgorod. 2018; 72. (In Rus)].
- Cortes A., Sauvanet A., Bert F., et al. Effect of bile contamination on immediate outcomes after pancreaticoduodenectomy for tumor. *J Am Coll Surg*. 2006; 202(1): 93-9.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2005.09.006>.

19. Gavazzi F., Ridolfi C., Capretti G., et al. Role of preoperative biliary stents, bile contamination and antibiotic prophylaxis in surgical site infections after pancreaticoduodenectomy. *BMC Gastroenterol.* 2016; 16: 43.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0460-1>.
20. Kondo K., Chijiwa K., Ohuchida J., et al. Selection of prophylactic antibiotics according to the microorganisms isolated from surgical site infections (SSIs) in a previous series of surgeries reduces SSI incidence after pancreaticoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013; 20(3): 286-93.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00534-012-0515-9>.
21. Said S.A., Hossain M.S., DeMare A., et al. Long term assessment of antibiotic prophylaxis and biliary microbiome in pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford).* 2022; 24(11): 1861-1868.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2022.07.005>.
22. Stecca T., Nistri C., Pauletti B., et al. Bacteriobilia resistance to antibiotic prophylaxis increases morbidity after pancreaticoduodenectomy: a monocentric retrospective study of 128 patients. *Updates Surg.* 2020; 72(4): 1073-1080.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s13304-020-00772-z>.
23. Varshney V.K., Sreesanth K.S., Kombade S.P., et al. Bacterial flora in the bile: Clinical implications and sensitivity pattern from a tertiary care centre. *Indian J Med Microbiol.* 2021; 39(1): 30-35.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijmmb.2020.10.008>.
24. Okamura K., Tanaka K., Miura T., et al. Randomized controlled trial of perioperative antimicrobial therapy based on the results of preoperative bile cultures in patients undergoing biliary reconstruction. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017; 24(7): 382-393.-DOI: <https://doi.org/10.1002/jhbp.453>.

Поступила в редакцию / Received / 28.08.2023

Прошла рецензирование / Reviewed / 02.04.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 11.04.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Роман Вадимович Курсенко / Roman V. Kursenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0224-8697>, SPIN: 4339-3646.

Антон Александрович Трушин / Anton A. Trushin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3316-9956>, SPIN: 1951-4668.

Илья Валерьевич Вервекин / Iliya V. Vervekin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3036-9779>, SPIN: 9398-3680.

Олег Александрович Удоратин / Oleg A. Udoratin / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-8153-5188>.

Данила Александрович Зайцев / Danila A. Zaitsev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2449-1847>, SPIN: 1951-4668.

Татьяна Владимировна Купенская / Tatyana V. Kupenskaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6361-6118>

Олег Андреевич Тен / Oleg A. Ten / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9927-5607>, SPIN: 7551-8850.

Александр Анатольевич Захаренко / Aleksandr A. Zaharenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8514-5377>. SPIN: 3209-8677.





© А.В. Августинович², С.Г. Афанасьев², Л.В. Спирина^{1,2},
Т.С. Ключина¹, Д.А. Скворцова¹

Содержание белков, ассоциированных с аутофагией в ткани опухоли желудка, их связь с клинико-морфологическими особенностями злокачественного процесса и эффективностью проводимого комбинированного лечения

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Российская Федерация

²Научно-исследовательский институт онкологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация

© Alexandra V. Augustinovich², Sergey G. Afanas'ev², Lyudmila V. Spirina^{1,2},
Tatiana S. Klyushina¹, Darya A. Skvortsova¹

The Content of Proteins Associated with Autophagy in the Gastric Tumor Tissue, Their Relationship with the Clinical and Morphological Features of the Malignant Process and the Efficacy of the Combined Treatment

¹Siberian State Medical University, Tomsk, the Russian Federation

²Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, the Russian Federation

Введение. В настоящее время большое внимание уделяется изучению биологических особенностей опухоли желудка. Аутофагия является универсальным клеточным процессом, связанным с адаптацией опухоли к изменяющимся условиям, и влияет на эффективность проводимого лечения.

Цель. Изучение содержания белков LC3B, Beclin-1, ATG12, ATG7, ATG5L, ATG16L, ATG3 в ткани опухоли желудка в зависимости от клинико-морфологических особенностей злокачественного процесса, а также влияние их содержания на исход заболевания, сроки до прогрессирования.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 22 больных операбельным раком желудка (РЖ), которым было проведено комбинированное лечение, включающее предоперационную полихимиотерапию по схеме FLOT с последующим хирургическим вмешательством. Содержание белков LC3B, Beclin-1, ATG12, ATG7, ATG5L, ATG16L, ATG3 в опухоли оценивали с помощью метода Вестерн Блоттинг.

Результаты. В результате проведенного исследования выявлено повышение содержания Beclin-1, ATG7, ATG16L по мере роста размера первичной опухоли и появления регионарных метастазов, что связано с активацией аутофагии в ходе прогрессирования опухолевого процесса. Отмечено, что в случае положительного HER2-статуса наблюдалось повышение содержания LC3B, ATG7, ATG5L в 2,8; 1,3 и 1,2 раза соответственно, по сравнению с HER2-негативными опухолями. При этом в случае положительного PD-L1-статуса отмечен рост содержания LC3B в 2,4 раза, по сравнению с опухолями с негативным статусом.

В случае прогрессирования заболевания наблюдался рост содержания ATG12, ATG5L, ATG16L в 1,3; 1,2 и 2,0 раза соответственно, по сравнению с таковым у больных

Introduction. Much attention is currently being paid to studying the biological characteristics of a gastric tumor. Autophagy is a universal cellular process that is associated with tumor adaptation to changing conditions and affects the efficacy of treatment.

Aim. To study the content of LC3B, Beclin-1, ATG12, ATG7, ATG5L, ATG16L, ATG3 proteins in gastric tumor tissue in relation to clinical and morphological features of the malignant process, as well as the effect of their content on the outcome of the disease, time to progression.

Material and Methods. The study involved 22 patients with operable gastric cancer (GC) who underwent combined treatment, including preoperative polychemotherapy according to the FLOT scheme followed by surgery. The content of LC3B, Beclin 1, ATG12, ATG7, ATG5, ATG16L, AG3 proteins in the tumor was evaluated by western blotting analysis.

Results. The study showed that the content of Beclin-1, ATG7 and ATG16L increases with the size of the primary tumor and the appearance of regional metastases, which is associated with the activation of autophagy during tumor progression. It was noted that LC3B, ATG7 and ATG5L were 2.8-, 1.3- and 1.2-fold increased in HER2-positive tumors compared to HER2-negative tumors, respectively. In PD-L1-positive cancers, a 2.4-fold increase in LC3B content was observed compared to tumors with negative status. In patients with progression, ATG12, ATG5L and ATG16L were increased 1.3, 1.2 and 2.0-fold, respectively, compared to patients without progression. The fatal outcome resulted in a 1.8-fold increase in ATG16L content compared to patients with a favorable disease outcome. There was an association

без прогрессирования. При развитии смертельного исхода заболевания отмечено повышение содержания ATG16L в 1,8 раза, по сравнению с больными с благоприятным исходом опухолевого процесса. Кроме того, отмечена ассоциация с содержанием индуктора Beclin-1, который повышался в 1,4 раза у больных со стабилизацией опухолевого процесса, по сравнению с больными, у которых зафиксирован частичный ответ опухоли.

Заключение. Таким образом, выявлены ассоциации между ростом содержания белков Beclin-1, ATG7, ATG16L с размером первичной опухоли и поражением регионарных лимфатических узлов. Показана зависимость между активацией аутофагией и молекулярными характеристиками опухоли. Полученные данные свидетельствуют о значимой роли аутофагии в процессах онкогенеза при раке желудка, что определяет не только биологические и молекулярные особенности опухоли, но также оказывают влияние на эффективность проводимого лечения.

Ключевые слова: рак желудка; аутофагия; HER2; PD-L1; прогрессирование; исход заболевания

Для цитирования: Августинович А.В., Афанасьев С.Г., Спирина Л.В., Ключина Т.С., Скворцова Д.А. Содержание белков, ассоциированных с аутофагией в ткани опухоли желудка, их связь с клинико-морфологическими особенностями злокачественного процесса и эффективностью проводимого комбинированного лечения. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(5): 887-893. -DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-887-893

✉ Контакты: Спирина Людмила Викторовна, spirinalvl@mail.ru

Введение

Рак желудка (РЖ) остается значимой проблемой современной онкологии [1]. Известно о возрастании количества больных с распространенными формами заболевания [2]. Показано, что эффективность лечения данной категории пациентов остается невысокой [3].

В настоящее время большое внимание уделяется изучению биологических особенностей опухоли желудка [4]. Аутофагия является универсальным клеточным процессом, связанным с адаптацией опухоли к изменяющимся условиям [5]. Полагают, что активация данного процесса сопровождается развитием резистентности [6].

Лечение больных операбельным РЖ связано с развитием схем периоперационной терапии с определением значимых онкогенных факторов, т. к. HER2 и PD-L1 [7, 8]. Однако значимых маркеров, способных предсказать эффективность лечения, до сих пор не выявлено. Известно, что инфицирование *H. pylori* влияет на адаптационные возможности организма, в частности, сопровождается инициацией аутофагии [9, 10]. Известно, что аутофагия способна влиять на уровень экспрессии PD-L1 лигандов и PD-1 рецепторов в опухоли желудка [11], в частности, при блокировании аутофагии увеличивается содержание PD-L1 белков в трансформированной ткани. Процесс аутофагии начинается с активации фактора Beclin-1, который

участвует в формировании аутофагосомы при участии комплексов ATG12, ATG7, ATG5L, ATG16L, ATG3 и белка LC3B [12]. Показана прогностическая роль белков, ассоциированных с аутофагией, у больных с РЖ [13, 14], которые также могут представлять перспективные мишени для противоопухолевой терапии [15]. Показано влияние аутофагии в процессе онкогенеза, а также на развитие резистентности к противоопухолевой терапии за счет влияния на ингибирование ATG12- и ATG7 ассоциированную аутофагию [16, 17]. Широко признанный канонический подход подразумевает изменение активности компонентов внутриклеточного сигналинга, например, MAPK, AKT/mTOR и др. [18, 19]. Кроме того, полагают, что изменение чувствительности к 5-фторурацилу возможно за счет модификации процессов аутофагии [20]. В целом выявленные факты показывают вклад аутофагии в процессы онкогенеза, а также представляют значимые мишени для противоопухолевой терапии [21]. Литературные данные свидетельствуют о противоречивых аспектах вклада аутофагии в развитии РЖ, эффективности терапии. Цель проведенного исследования заключалась в изучении содержания белков LC3B, Beclin-1, ATG12, ATG7, ATG5L, ATG16L, ATG3 в ткани опухоли желудка в зависимости от клинико-морфологических особенностей злокачественного процесса, а также влияние их содержания на исход заболевания, сроки до прогрессирования.

Conclusion. Thus, we found associations between the increase of Beclin-1, ATG7, ATG16L proteins with primary tumor size and regional lymph node involvement. A correlation between autophagy activation and molecular characteristics of the tumor has been shown. The data obtained indicate that autophagy plays an important role in the oncogenic processes of gastric cancer. This 'self-digestion' determines the biological and molecular characteristics of the tumor and influences the efficacy of the treatment.

Keywords: gastric cancer; autophagy; HER2; PD-L1; progression; outcome of the disease

For Citation: Alexandra V. Augustinovich, Sergey G. Afanas'ev, Lyudmila V. Spirina, Tatiana S. Klyushina, Darya A. Skvortsova. The content of proteins associated with autophagy in the gastric tumor tissue, their relationship with the clinical and morphological features of the malignant process and the efficacy of the combined treatment. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(5): 887-893. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-887-893

Материалы и методы

В исследовании участвовало 22 больных операбельным РЖ, которым было проведено комбинированное лечение, включающее предоперационную химиотерапию по схеме FLOT. При положительном PD-L1-статусе дополнительно назначался пембролизумаб в стандартном режиме введения; при позитивном HER2-статусе — трастузумаб с последующим хирургическим лечением. До начала лечения больные были разделены на группы в зависимости от размера первичной опухоли (стадия T2 зафиксирована у 4 пациентов, T3 — 16 чел., T4 — 2 чел.) и наличия пораженных лимфатических узлов (стадия N0 отмечена у 4 пациентов, N1 — у 14 больных, N2 — у 4 пациентов). Положительный HER2-статус опухоли отмечен у 4 больных, PD-L1 положительный статус — у 4 больных. У 12 больных отмечен частичный ответ после проведенного лечения и у 10 больных — стабилизация. Отмечено прогрессирование заболевания у 4 больных в течение первых шести месяцев после проведенного комбинированного лечения. Данное исследование было одобрено этическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ РАН (протокол № 5 от 01 февраля 2021 г.).

Материал исследования. Материалом исследования служили биопсийные образцы опухолевой и неизменной ткани желудка (ткань, находящаяся на расстоянии не менее 1 см от границы опухоли), полученные при проведении диагностической видеогастроскопии, которые в последующем замораживали и хранили при -80 °С.

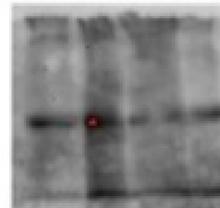
Определение PD-L1 и HER2-статуса опухоли. PD-L1-статус опухоли оценивали с помощью метода иммуногистохимии (ИГХ). Положительный PD-L1-статус опухоли диагностировали в случае, когда количество позитивных клеток было более 5 (CPS > 5). Пациенты с уровнем экспрессии HER2 в опухоли 3+ (методом ИГХ) или 2+ (методом ИГХ) и положительном результате FISH исследования имели позитивный HER2-статус.

Получение гомогенатов. Замороженную ткань (100 мг) измельчали в жидком азоте, затем ресуспендировали в 300 мкл 50 мМ трис-HCl буфера (рН = 7,5), содержащего 2 мМ аденозинтрифосфата (АТФ), 5 мМ хлорид магния, 1 мМ дитиотреитола, 1 мМ этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) и 100 мМ хлорид натрия. Гомогенат центрифугировали 60 мин. при 10 000 г и 4 °С.

Электрофорез. Электрофорез проводили по Laemmli в 13 % полиакриламидном геле.

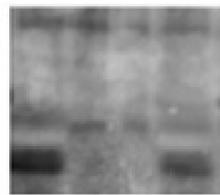
Вестерн-блоттинг. После электрофореза полипептиды переносили на PVDF-мембрану

(Immobilon, Millipore, США). Иммунодетекцию выполняли с антителами к белкам, ассоциированным с аутофагией (LC3B, Beclin-1, ATG12, ATG7, ATG5L, ATG16L, ATG3), включенных в состав набора для изучения аутофагии («Affinity», КНР). Стандартизация проводилась относительно β-актина. Результаты выражали в процентах от содержания показателей в неизменной ткани (рисунок).



ATG 7, 72 kDa

ATG5L, 56kDa, 35 kDa



Beclin, 52 kDa

ATG12, 22 kDa, 12 kDa



ATG 16L, 69 kDa

ATG3, 40 kDa

Содержание белков, ассоциированных с аутофагией в ткани рака желудка
Autophagy-associated protein content in gastric tumor tissue

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ Statistica 12.0. Нормальность проверяли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Результаты определения экспрессии генов представлены как медиана (Me) (Q1; Q3). Значимость различий независимых параметров в 2 группах оценивали с использованием критерия Манна – Уитни. Критерий Краскела – Уоллиса применяли при оценке значимости различий более чем в 2 группах. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В результате проведенного исследования выявлено повышение содержания Beclin-1, ATG7, ATG16L в зависимости от размера первичной опухоли, что связано с активацией в ходе прогрессирования опухолевого процесса (табл. 1). Подобная картина наблюдается при поражении регионарных лимфатических узлов и росте количества пораженных лимфатических узлов: происходит увеличение содержания ATG5L, ATG16L, ATG3.

Таблица 1. Экспрессия и содержание белков LC3B, Beclin-1, ATG12, ATG7, ATG5L, ATG16L, ATG3 в ткани опухоли желудка в зависимости от размера опухоли, наличия регионарных метастазов
Table 1. Expression and protein content of LC3B, Beclin-1, ATG12, ATG7, ATG5L, ATG16L, and ATG3 in gastric tumor tissue depending on tumor size, presence of regional metastases

Показатель	Размер первичной опухоли			Поражение регионарных лимфоузлов		
	T2	T3	T4	N0	N1	N2
белок LC3B	55,70 (37,00; 60,55)	70,00 (20,00; 119,90)	83,00 (7,72; 168,00)	32,15 (11,98; 119,90)	89,03 (60,55; 168,00)	44,65 (13,51; 122,50)
	Критерий Крускала – Уоллиса, $p > 0,05$			Критерий Крускала – Уоллиса, $p > 0,05$		
белок Beclin-1	95,62 (88,06; 103,17)	113,57 (90,57; 141,26)	28,20 (28,20; 28,20)	108,33 (95,62; 140,04)	69,60 (57,53; 111,53)	141,26 (121,74; 160,78)
	Критерий Крускала – Уоллиса, $p < 0,05$			Критерий Крускала – Уоллиса, $p < 0,05$		
белок ATG12	105,60 (95,23; 115,96)	86,61 (65,59; 110,36)	79,81 (79,81; 79,81)	96,26 (92,53; 106,62)	79,81 (70,19; 83,40)	67,54 (11,65; 123,43)
	Критерий Крускала – Уоллиса, $p < 0,05$			Критерий Крускала – Уоллиса, $p < 0,05$		
белок ATG7	119,21 (92,85; 145,56)	100,72 (71,62; 103,25)	109,19 (109,19; 109,19)	97,89 (83,53; 124,24)	102,35 (69,04; 109,19)	101,33 (99,09; 103,57)
	Критерий Крускала – Уоллиса, $p < 0,05$			Критерий Крускала – Уоллиса, $p < 0,05$		
белок ATG5L	102,29 (96,39; 108,18)	86,88 (75,08; 115,02)	88,63 (88,63; 88,63)	90,12 (82,33; 102,29)	88,63 (69,34; 89,91)	115,02 (112,94; 117,10)
	Критерий Крускала – Уоллиса, $p < 0,05$			Критерий Крускала – Уоллиса, $p < 0,05$		
белок ATG16L	136,60 (110,71; 162,49)	72,10 (43,24; 143,84)	101,76 (101,76; 101,76)	94,96 (58,71; 136,60)	64,98 (46,33; 101,76)	145,99 (125,56; 166,41)
	Критерий Крускала – Уоллиса, $p < 0,05$			Критерий Крускала – Уоллиса, $p < 0,05$		
белок ATG3	95,80 (92,85; 98,74)	98,91 (84,14; 121,44)	84,15 (84,15; 84,15)	97,81 (94,86; 99,85)	84,15 (80,92; 87,35)	130,58 (113,40; 147,76)
	Критерий Крускала – Уоллиса, $p < 0,05$			Критерий Крускала – Уоллиса, $p < 0,05$		

Таблица 2. Экспрессия и содержание белков LC3B, Beclin-1, ATG12, ATG7, ATG5L, ATG16L, ATG3 в ткани опухоли желудка в зависимости от HER2 и PD-L1 статуса опухоли
Table 2. Expression and protein content of LC3B, Beclin-1, ATG12, ATG7, ATG5L, ATG16L, and ATG3 in gastric tumor tissue depending on HER2 and PD-L1 status of the tumor

Показатель	HER2 статус опухоли		PD-L1 статус опухоли	
	негативный	позитивный	негативный	позитивный
белок LC3B	60,55 (20,00; 110,00)	171,50 (11,98; 231,98)*	58,13 (20,00; 110,00)	139,00 (7,72; 175,00)**
белок Beclin-1	103,17 (69,60; 121,74)	112,60 (111,53; 113,66)	103,17 (69,60; 121,74)	112,51 (111,53; 113,48)
белок ATG12	89,82 (70,19; 97,28)	112,56 (111,53; 113,66)	89,82 (70,19; 115,96)	90,34 (83,40; 97,28)
белок ATG7	99,09 (74,20; 103,57)	112,60 (111,53; 113,66)*	99,09 (74,20; 109,19)	102,64 (102,35; 102,92)
белок ATG5L	88,63 (80,82; 108,18)	104,13 (89,91; 118,35)*	96,39 (80,82; 112,94)	86,88 (83,84; 89,91)
белок ATG16L	101,76 (46,33; 125,56)	104,13 (89,91; 118,35)	110,71 (79,21; 162,12)	51,59 (38,20; 64,98)
белок ATG3	96,87 (87,35; 100,95)	105,20 (80,92; 129,48)	98,74 (87,35; 113,40)	88,90 (80,92; 96,87)

* значимость различий по сравнению с больными с отрицательным HER2 статусом опухоли, $p < 0,05$; ** значимость различий по сравнению с больными с отрицательным PD-L1 статусом опухоли, $p < 0,05$.

К значимым маркерам, связанным с применением таргетных препаратов, а также иммунотерапии относят HER2, PD-L1-статус опухоли [7, 8]. В результате проведенного исследования отмечено, что в случае положительного HER2-статуса наблюдалось повышение содержания LC3B, ATG7, ATG5L в 2,8; 1,3 и 1,2 раза соответственно, по сравнению с HER2-отрицательными опухолями (табл. 2). При этом при положительной экспрессии PD-L1 отмечен рост содержания LC3B в 2,4 раза, по сравнению с опухолями с негативным статусом.

В случае прогрессирования заболевания наблюдался рост содержания ATG12, ATG5L, ATG16L в 1,3; 1,2 и 2,0 раза соответственно, по сравнению с таковым у больных без прогрессирования (табл. 3). Известно, что высокое содержание ATG16L в опухоли желудка связано с благоприятным прогнозом течения заболевания [23]. Однако в проведенном исследовании показано, что при развитии смертельного исхода заболевания отмечено повышение содержания ATG16L в 1,8 раза, по сравнению с больными с благоприятным исходом опухолевого процесса.

Таблица 3. Содержание белков LC3B, Beclin-1, ATG12, ATG7, ATG5L, ATG16L, ATG3 в ткани опухоли желудка в зависимости прогрессирования и исхода заболевания

Table 3. Protein content of LC3B, Beclin-1, ATG12, ATG7, ATG5L, ATG16L, and ATG3 in gastric tumor tissue according to disease progression and outcome

Показатель	Наличие прогрессирования		Исход	
	Без прогрессирования	С прогрессированием	Живы	Мертвы
белок LC3B	60,55 (19,30; 166,56)	83,00 (24,86; 93,46)	60,55 (19,30; 166,56)	59,16 (24,86; 93,46)
белок Beclin-1	111,53 (69,60; 121,74)	108,42 (103,17; 113,66)	112,51 (69,60; 121,74)	103,17 (103,17; 103,17)
белок ATG12	83,40 (70,19; 97,28)	111,48 (95,23; 127,73)*	86,61 (70,19; 115,96)	95,23 (95,23; 95,23)
белок ATG7	102,35 (74,20; 103,57)	126,57 (92,85; 160,29)	102,64 (74,20; 109,19)	92,85 (92,85; 92,85)
белок ATG5L	88,63 (80,82; 108,18)	107,37 (96,39; 118,35)*	89,27 (80,82; 112,94)	96,39 (96,39; 96,39)
белок ATG16L	79,21 (46,33; 110,71)	162,31 (162,12; 162,49)*	90,49 (46,33; 125,56)	162,49 (162,49; 162,49)**
белок ATG3	96,87 (84,15; 100,95)	111,17 (92,85; 129,48)	92,85 (82,85; 102,85)	97,805 (84,15; 113,40)

* значимость различий, по сравнению с больными без прогрессирования, $p < 0,05$; ** значимость различий, по сравнению с больными с благоприятным исходом (мертвы), $p < 0,05$

Таблица 4. Содержание белков LC3B, Beclin-1, ATG12, ATG7, ATG5L, ATG16L, ATG3 в ткани опухоли желудка и эффективность комбинированного лечения у больных раком желудка

Table 4. Protein content of LC3B, Beclin-1, ATG12, ATG7, ATG5L, ATG16L, and ATG3 in gastric tumor tissue and efficacy of combined treatment in gastric cancer patients

Показатель	Регрессия	Стабилизация
белок LC3B	65,27 (20,00; 175,00)	60,55 (19,30; 119,90)
белок Beclin-1	78,83 (57,53; 111,53)	113,66 (113,48; 121,74)*
белок ATG12	81,60 (70,19; 115,96)	95,23 (89,82; 97,28)
белок ATG7	100,72 (69,04; 109,19)	102,92 (92,85; 103,57)
белок ATG5L	89,27 (69,34; 108,18)	96,39 (83,84; 112,94)
белок ATG16L	83,37 (46,33; 110,71)	125,56 (79,21; 162,12)
белок ATG3	85,75 (80,92; 98,74)	100,95 (96,87; 113,40)

* значимость различий, по сравнению с больными с регрессией опухоли, $p < 0,05$

В табл. 4 представлены данные о связи содержания белков, ассоциированных с аутофагией, в ткани опухоли с эффективностью комбинированного лечения. Отмечена ассоциация с содержанием индуктора Beclin-1, который повышался в 1,4 раза у больных со стабилизацией, по сравнению с больными с частичной регрессией.

Обсуждение

Следовательно, в опухолевой ткани желудка отмечена активация аутофагии сопряженная с ростом размера опухоли и распространением патологического процесса. Выявленные факты согласуются с ранее проведенными исследованиями, где была показана вовлеченность данного процесса в онкогенез и формирование ответа опухоли на лечение [13, 22].

В ранее проведенных исследованиях была показана зависимость между положительным HER2-статусом опухоли и активацией аутофагии в культуре клеток РЖ [8], что было так-

же подтверждено на клиническом материале. В работе X. Wang и соавт. (2019) была показана взаимосвязь влияния аутофагии на изменение экспрессии белков программированной клеточной гибели [11]. Подобные факты были также подтверждены в данной работе, показана связь между позитивным PD-L1-статусом опухоли и ростом белка аутофагосом LC3B.

В целом представленные данные свидетельствуют о прогностической роли аутофагии для больных РЖ. В частности, наличие прогрессирования заболевания, а также развитие смертельного исхода сопровождалось активацией аутофагии, что является свидетельством низкой эффективности комбинированного лечения у данной категории пациентов.

Роль аутофагии в модификации ответа опухоли на лечение представлена во многих исследованиях [20]. Эти данные способствуют развитию представлений об использовании ее белков в качестве мишеней для таргетной терапии, а также для формирования групп риска.

Заключение

Таким образом, выявлены ассоциации между ростом содержания белков Beclin-1, ATG7, ATG16L, размером первичной опухоли и поражением регионарных лимфатических узлов. Показана зависимость между активацией аутофагии и молекулярными характеристиками опухоли. В частности, положительный HER2 и PD-L1-статус были связаны с повышением содержания белка аутофагосом LC3B, а также ATG7, ATG5L. Зафиксированы ассоциации между содержанием изучаемых белков, развитием прогрессирования заболевания и его смертельным исходом. Показано, что ответ опухоли на проведенное лечение сопряжен с высоким уровнем белка Beclin-1. Выявленные факты свидетельствуют о значимой роли аутофагии в процессах онкогенеза при РЖ, что определяет не только биологические, молекулярные особенности опухоли, но и эффективность проводимой терапии.

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 одобрен комитетом по биомедицинской этике НИИ онкологии Томского НИМЦ РАН (протокол № 5 от 01 февраля 2021 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 the Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (protocol code 5; dated 01 February 2021). All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование получило финансовую поддержку ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Financing

The study was financially supported by the Siberian State Medical University.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Августинович А.В. — разработка дизайна исследования, написание текста статьи;

Афанасьев С.Г. — научное редактирование;

Спирина Л.В. — сбор материала, анализ и интерпретация данных;

Клюшина Т.С. — статистическая обработка, проведение лабораторных исследований;

Скворцова Д.А. — проведение лабораторных исследований.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

The authors declare that their authorship is in accordance with the international ICMJE criteria.

Augustinovich A.V. — developed the research design and drafted the manuscript;

Afanas'ev S.G. — performed scientific editing;

Spirina L.V. — collected the material, analysed and interpreted the data;

Klyushina T.S. — performed statistical analysis and laboratory tests;

Skvortsova D.A. — performed laboratory tests.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Machlowska J., Baj J., Sitarz M., et al. Gastric cancer: epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(11): 4012.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21114012>. URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/11/4012>.
2. Patel T.H., Cecchini M. Targeted therapies in advanced gastric cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2020; 21(9): 70.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11864-020-00774-4>. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11864-020-00774-4>.
3. Fong C., Johnston E., Starling N. Neoadjuvant and adjuvant therapy approaches to gastric cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2022; 23(9): 1247-1268.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11864-022-01004-9>. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11864-022-01004-9>.
4. Levy J.M.M., Towers C.G., Thorburn A. Targeting autophagy in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2017; 17(9): 528-542.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.53>. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5975367/>.
5. Yang Y., Shu X., Xie C. An overview of autophagy in helicobacter pylori infection and related gastric cancer. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; 12: 847716.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.847716>. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9033262/>.
6. Cao Y., Luo Y., Zou J., et al. Autophagy and its role in gastric cancer. *Clin Chim Acta.* 2019; 489: 10-20.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.11.028>. URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009898118306090>.
7. Augustinovich A.V., Bakina O.V., Afanas'ev S.G., et al. Safety and Efficacy of Neoadjuvant Chemoimmunotherapy in Gastric Cancer Patients with a PD-L1 Positive Status: A Case Report. *Curr Issues Mol Biol.* 2023; 45(9): 7642-7649.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cimb45090481>. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10529065/>.
8. Zhang J., Fan J., Zeng X., et al. Correction: Targeting the autophagy promoted antitumor effect of T-DM1 on HER2-positive gastric cancer. *Cell Death Dis.* 2023; 14(9): 633.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-023-06061-y>. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10522602/>.
9. Sakatani A., Hayashi Y., Saiki H., et al. A novel role for Helicobacter pylori cytotoxin-associated gene A in negative regulation of autophagy in human gastric cells. *BMC Gastroenterol.* 2023; 23(1): 326.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02944-8>. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10517455/>.
10. Августинович А.В., Спирина Л.В., Афанасьев С.Г., et al. Влияние Helicobacter pylori и вируса Эпштейна-Барр

- на изменение экспрессии транскрипционных, ростовых факторов, PD-1, PD-L1, PD-L2 и белка LC3B в ткани рака желудка. *Инфекц бол: новости, мнения, обучение*. 2023; 12(2): 14–22.-EDN: DRQIGC.-DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-2-14-22>. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=54137596>. [Augustinovich A.V., Spirina L.V., Afanas'ev S.G., et al. The effect of Helicobacter pylori and Epstein–Barr virus on changes in the expression of transcription, growth factors, PD-1, PD-L1, PD-L2 and LC3B protein in gastric cancer tissue. *Infect Dis: News, Opinions, Education*. 2023; 12(2): 14–22.-EDN: DRQIGC.-DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-2-14-22>. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=54137596>. (in Rus)].
11. Wang X., Wu W.K.K., Gao J., et al. Autophagy inhibition enhances PD-L1 expression in gastric cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019; 38(1): 140.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1148-5>. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6440013/>.
 12. Li Y.J., Lei Y.H., Yao N., et al. Autophagy and multidrug resistance in cancer. *Chin J Cancer*. 2017; 36(1): 52.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s40880-017-0219-2>. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5482965/>.
 13. Cao Q.H., Liu F., Yang Z.L., et al. Prognostic value of autophagy related proteins ULK1, Beclin 1, ATG3, ATG5, ATG7, ATG9, ATG10, ATG12, LC3B and p62/SQSTM1 in gastric cancer. *Am J Transl Res*. 2016; 8(9): 3831–3847.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5040681/>.
 14. Giatromanolaki A., Koukourakis M.I., Georgiou I., et al. LC3A, LC3B and Beclin-1 expression in gastric cancer. *Anticancer Res*. 2018; 38(12): 6827–6833.-DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancer.13056>. URL: <https://ar.iiarjournals.org/content/38/12/6827>.
 15. Kim J.S., Bae G.E., Kim K.H., et al. Prognostic significance of LC3B and p62/SQSTM1 expression in gastric adenocarcinoma. *Anticancer Res*. 2019; 39(12): 6711–6722.-DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancer.13886>. URL: <https://ar.iiarjournals.org/content/39/12/6711>.
 16. Nie Y., Liang X., Liu S., et al. WASF3 knockdown sensitizes gastric cancer cells to oxaliplatin by inhibiting ATG12-mediated autophagy. *Am J Med Sci*. 2020; 359(5): 287–295.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.02.007>. URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002962920300732>.
 17. Ma L., Wang Z., Xie M., et al. Silencing of circRACGAP1 sensitizes gastric cancer cells to apatinib via modulating autophagy by targeting miR-3657 and ATG7. *Cell Death Dis*. 2020; 11(3): 169.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2352-0>. URL: <https://www.nature.com/articles/s41419-020-2352-0>.
 18. Pan Z., Tan Z., Li H., et al. Diosmetin induces apoptosis and protective autophagy in human gastric cancer HGC-27 cells via the PI3K/Akt/FoxO1 and MAPK/JNK pathways. *Med Oncol*. 2023; 40(11): 319.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12032-023-02180-w>. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12032-023-02180-w>.
 19. Wang K., Tang J., Fan S., et al. ABBV-744 induces autophagy in gastric cancer cells by regulating PI3K/AKT/mTOR/p70S6k and MAPK signaling pathways. *Neoplasia*. 2023; 45: 100936.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neo.2023.100936>. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10539879/>.
 20. Shi X., Li H., Dan Z., et al. Melatonin potentiates sensitivity to 5-fluorouracil in gastric cancer cells by upregulating autophagy and downregulating myosin light-chain kinase. *J Cancer*. 2023; 14(14): 2608–2618.-DOI: <https://doi.org/10.7150/jca.85353>. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10539390/>.
 21. Rahman M.A., Ahmed K.R., Rahman M.H., et al. Potential therapeutic action of autophagy in gastric cancer management: novel treatment strategies and pharmacological interventions. *Front Pharmacol*. 2022; 12: 813703.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.813703>. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.813703/full>.
 22. Giatromanolaki A., Koukourakis M.I., Georgiou I., et al. LC3A, LC3B and beclin-1 expression in gastric cancer. *Anticancer Res*. 2018; 38(12): 6827–6833.-DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancer.13056>. URL: <https://ar.iiarjournals.org/content/38/12/6827>.
 23. Tang J., Wang D., Shen Y., et al. ATG16L2 overexpression is associated with a good prognosis in colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2021; 12(5): 2192–2202.-DOI: <https://doi.org/10.21037/jgo-21-495>. URL: <https://jgo.amegroups.org/article/view/56969/html>.

Поступила в редакцию / Received / 24.11.2023
 Прошла рецензирование / Reviewed / 20.12.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 21.12.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Александра Владимировна Августинович / Alexandra V. Augustinovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3796-7218>, SPIN: 2952-6119.

Сергей Геннадьевич Афанасьев / Sergey G. Afanas'ev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4701-0375>, SPIN: 9206-3037.

Людмила Викторовна Спирина / Lyudmila V. Spirina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5269-736X>, SPIN: 1336-836.

Татьяна Сергеевна Ключина / Tatiana S. Klyushina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3206-7800>, SPIN: 8810-5191.

Дарья Алексеевна Скворцова / Darya A. Skvortsova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-8648-3823>.





© Л.В. Спирина^{1,2}, А.В. Августинович², А.А. Баркышева¹, В.А. Богданова¹,
С.Г. Афанасьев¹, Д.А. Сваровский^{1,2}, Н.В. Юнусова²

Содержание белков 20S протеасом, Hsp27 и LC3B в экзосомах плазмы крови больных раком желудка, связь с метаболическими нарушениями

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Российская Федерация

²Научно-исследовательский институт онкологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация

© Lyudmila V. Spirina^{1,2}, Alexandra V. Augustinovich², Arzhana A. Barkysheva¹,
Veronika A. Bogdanova¹, Sergey G. Afanasyev¹, Dmitry A. Swarovsky^{1,2}, Natalya V. Yunusova²

20S Proteasomes, Hsp27 and LC3B Content in Plasma Exosomes of Gastric Cancer Patients, Association with Metabolic Disorders

¹Siberian State Medical University, Tomsk, the Russian Federation

²Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, the Russian Federation

Введение. Рак желудка (РЖ) является одним из распространенных онкологических заболеваний как в России, так и в мире. Ранняя диагностика данной патологии представляет важную проблему. За последние несколько лет были проведены исследования по использованию неинвазивной жидкостной биопсии при опухолях различных локализаций, которая проста в использовании и позволяет изучить внеклеточные везикулы плазмы крови. В настоящее время данное направление является перспективным в современной молекулярной онкологии.

Цель. Изучение содержания белков 20S протеасом, Hsp27 и LC3B в экзосомах плазмы крови при раке желудка, по сравнению с экзосомами, выделенными у больных с атрофическим гастритом с учетом метаболических нарушений и ожирения.

Материалы и методы. В исследование вошли 18 больных раком желудка, проходивших лечение в клиниках НИИ онкологии Томского НИМЦ. Группу сравнения составили 6 больных с атрофическим гастритом. Больные были разделены на группы в зависимости от стадии опухолевого процесса. Т1-2 стадия опухоли была отмечена у 12 пациентов, а Т3-4 — у 6 пациентов. Экзосомы плазмы крови выделяли с помощью метода ультрацентрифугирования. Типирование проводили с помощью маркера CD9. Содержание белков 20S протеасом, Hsp27 и LC3B в экзосомах плазмы проводили методом Вестерн блоттинг.

Результаты. В результате проведенного исследования был отмечен рост экзосом плазмы крови с содержанием 20S протеасом и LC3B в 3,8 и 1,4 раза, соответственно, у больных с раком желудка, по сравнению с пациентами без опухолевой патологии (атрофическим гастритом). При этом содержание Hsp27 в экзосомах, выделенных из плазмы крови больных, было снижено в 2,3 раза. При исследовании не была выявлена взаимосвязь стадии опухолевого процесса и содержания 20S протеасом в экзосомах крови. Однако рост содержания LC3B в экзосомах был сопряжен с ростом стадии опухолевого процесса.

Introduction. Stomach cancer is one of the most common oncological diseases in Russia and worldwide. Early diagnosis of this pathology is an important issue. In recent years, studies have been conducted on the use of a non-invasive liquid biopsy for tumors of various localizations, which is easy to use and allows studying extracellular plasma vesicles. This is currently a promising area of modern molecular oncology.

Aim. To analyse the content of proteins 20S proteasomes, Hsp27 and LC3B in plasma exosomes in gastric cancer compared with exosomes isolated from patients with atrophic gastritis, taking into account metabolic disorders and obesity.

Materials and Methods. The study included 18 patients with gastric cancer treated in the clinics of the Cancer Research Institute, Tomsk NRMС. The control group consisted of 6 patients with atrophic gastritis. The patients were divided into groups according to the stage of the tumor. Tumor stage T1-2 was observed in 12 patients and T3-4 in 6 patients. Blood plasma exosomes were isolated by ultracentrifugation. The typing was done using a CD9 marker. The content of 20S proteasome, Hsp27 and LC3B proteins in plasma exosomes were determined by Western blotting.

Results. The study found that plasma exosomes containing 20S proteasomes and LC3B were 3.8 and 1.4 times higher in patients with gastric cancer compared to patients without tumor pathology (atrophic gastritis). At the same time, there was a 2.3-fold reduction in the level of Hsp27 in exosomes isolated from the patients' blood plasma. The study did not reveal the relationship between the stage of the tumor process and the content of 20S proteasomes in blood exosomes. However, an increase in the LC3B content in exosomes was associated with an increase in the stage of the tumor process.

Выводы. Выявлен рост 20S протеасом и LC3B в экзосомах плазмы, выделенных у больных с раком желудка. При этом уровень белка Hsp27 в экзосомах был снижен у больных со злокачественными опухолями. Отмечена связь содержания белка LC3B и стадией опухолевого процесса, что требует дальнейшего изучения. В проведенном исследовании сформированы и обоснованы подходы для применения маркеров жидкостной биопсии при формировании групп риска и диагностики рака желудка. При этом особое значение придается метаболическими нарушениями как основным триггерам опухолевой прогрессии.

Ключевые слова: 20S протеасомы; Hsp27; LC3B; экзосомы; рак желудка

Для цитирования: Спирина Л.В., Августиневич А.В., Баркышева А.А., Богданова В.А., Афанасьев С.Г., Сваровский Д.А., Юнусова Н.В. Содержание белков 20S протеасом, Hsp27 и LC3B в экзосомах плазмы крови больных раком желудка, связь с метаболическими нарушениями. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(5): 894-902.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-894-902

✉ Контакты: Баркышева Аржана Аржановна, barkysheva.arzhana@yandex.ru

Введение

Рак желудка (РЖ) является одним из распространенных онкологических заболеваний как в России, так и в мире. Ранняя диагностика, а соответственно назначение адекватного лечения представляют важную проблему в современной молекулярной онкологии. За последние несколько лет были проведены исследования по использованию неинвазивной жидкостной биопсии и повторного взятия образцов для мониторинга выявления как первичной опухоли, так и рецидива заболевания в режиме реального времени и оценки эффективности лечения и прогноза течения онкологического процесса [1]. Исследование внеклеточных везикул плазмы крови представляет собой перспективное направление. В настоящее время имеются данные о возможности обнаружения значимых белков, внеклеточных нуклеиновых кислот в содержимом экзосом [2], которые могут отражать интенсивность процессов онкогенеза, формирование инвазивного и метастатического потенциала в опухоли, а также служат маркером развития резистентности злокачественного процесса к противоопухолевому лечению.

Известно, что состав опухолевых экзосом крови соответствует биологическим свойствам трансформированной клетки. К универсальным системам, отражающим активность процессов опухолевой прогрессии, относят внутриклеточные каскады регуляции содержания и созревания белков, а также энергетического обмена. Увеличение активности протеасом является значимым признаком, ассоциированным с онкогенезом при РЖ [3]. Выявлена связь активности протеасомальной системы с эффективностью лечения и развитием резистентности [4, 5]. В развитии РЖ принимают участие белки теплового шока.

Conclusion. The growth of 20S proteasomes and LC3B in plasma exosomes isolated from patients with gastric cancer was revealed. At the same time, the level of Hsp27 protein in exosomes was reduced in patients with malignant tumors. The relationship between LC3B protein levels and the stage of the tumor process was noted, which requires further investigation. The study developed and justified criteria for the use of liquid biopsy markers in risk stratification and diagnosis of gastric cancer. Metabolic disorders were identified as the main drivers of tumor progression, and their significance was emphasized.

Keywords: 20S proteasomes; Hsp27; LC3B; exosomes; stomach cancer

For Citation: Lyudmila V. Spirina, Alexandra V. Augustinovich, Arzhana A. Barkysheva, Veronika A. Bogdanova, Sergey G. Afanasyev, Dmitry A. Swarovsky, Natalya V. Yunusova. 20S proteasomes, Hsp27 and LC3B content in plasma exosomes of gastric cancer patients, association with metabolic disorders. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(5): 894-902. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-894-902

В частности, выявлена роль HSP27 в процессах инициации и опухолевой прогрессии [6, 7]. Также было показано, что данный маркер может отражать особенности ответа опухоли на лечение, формирования резистентности, а снижение его концентрации обычно связывают с плохим ответом опухоли на терапию [8]. Кроме того, выявлена связь содержания белков аутофагии LC3A с прогнозом заболевания у больных РЖ [9]. В проведенных ранее исследованиях было показано, что данный показатель не только связан с распространением опухоли, HER2, PD-L1 статусом опухоли, но и отражает эффективность проводимого лечения [10, 11, 12].

В настоящее время широко развивается представление о циркулирующих маркерах при злокачественных новообразованиях [13]. Полагают, что поиск ранних маркеров диагностики, прогрессирования заболевания с применением подходов жидкостной биопсии является наиболее перспективным. За последние три десятилетия показатели ожирения постепенно росли, причем Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сообщила о трехкратном увеличении с 1975 г. [14]. Основываясь на последних результатах мета-анализа, избыточный вес и ожирение повышают риск развития рака желудка [15]. В связи с этим цель исследования заключалась в изучении содержания белков 20S протеасом, Hsp27 и LC3B в экзосомах плазмы крови при РЖ, по сравнению с экзосомами, выделенными у больных с атрофическим гастритом с учетом метаболических нарушений и ожирения.

Материалы и методы

В исследование вошли 18 больных РЖ, проходивших лечение в клиниках НИИ онкологии Томского НИМЦ. Группу сравнения составили

6 больных с атрофическим гастритом. Больные были разделены на группы в зависимости от стадии опухолевого процесса. Стадия T1-2N0M0 была отмечена у 12 пациентов, а T3-4N0M0 — у 6 пациентов. Больные были распределены на две группы: с повышенным питанием (ИМТ от 25 до 30) — 9 чел., и с ожирением I степени (ИМТ 30-35) — 9 чел. Все пациенты проходили комбинированное лечение с учетом распространенности процесса.

Проведение данной работы одобрено этическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ. Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Протоколом Хельсинкской декларации по правам человека (1964 г.), протокол № 22 от 28.11.2022. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Материалом исследования была плазма крови пациентов.

Выделение экзосом. Экзосомы плазмы крови выделяли с помощью ультрафильтрации с ультрацентрифугированием. Венозную кровь (18 мл) собирали в пробирки с 3-замещенной калиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) (BD Vacutainer Plus Tubes, Великобритания). Форменные элементы крови осаждали центрифугированием в течение 20 мин. при 1 200 g (бакет-ротатор, Labofuge 400R, Thermo Fisher Scientific, США) и температуре 4 °C. Для удаления клеточного дебриса образцы плазмы центрифугировали при 17 000 g (угловой ротор, центрифуга 5415R, Eppendorf) и температуре 4 °C в течение 20 мин. Для удаления везикул более 100 нм супернатант разбавляли в 5 раз PBS (10 mM фосфатным буфером; 0,15 M NaCl, pH 7,5) и пропускали через фильтр размером пор 100 нм (Minisart high flow, 16 553-K, Sartorius). Для осаждения экзосом фильтрат центрифугировали при 100 000 g (бакет-ротатор, Optima XPN 80, Beckman Coulter, США) и температуре 4 °C в течение 90 мин., осадок ресуспендировали в 10 мл фосфатно-солевого буфера (PBS) и дважды центрифугировали при тех же условиях. Выделенные экзосомы ресуспендировали в 350 мкл PBS. Аликвоты экзосом замораживали в жидком азоте и хранили при температуре –80 °C.

Типирование внеклеточных везикул. Согласно рекомендациями Международного общества изучения внеклеточных везикул (ISEV) 2024 года [<https://doi.org/10.1002/jev2.12404>], типирование внеклеточных везикул проводится с помощью следующих методов: трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ), анализ траекторий наночастиц (NTA) и типирование на мажорные тетраспанины с использованием проточной цитометрии.

Электронная микроскопия экзосом. Для негативного контрастирования образцы экзосом

сорбировали на медные сетки с формваровой подложкой, стабилизированной углеродом, в течение 1 мин. и 10 сек. и контрастировали 2 % раствором фосфорно-вольфрамовой кислоты. Сетки были изучены с использованием просвечивающего электронного микроскопа Jem 1400 (Jeol, Япония), изображения получены с помощью цифровой камеры Veleta (Olympus Corporation, Япония).

Количественная оценка белка в экзосомах. Для оценки концентрации белка в экзосомах применяли набор количественного определения NanoOrange Protein (Molecular Probes, США) в соответствии с рекомендациями производителя.

Анализ траектории наночастиц. Распределение и концентрация изолированных везикул были исследованы с помощью метода анализа траекторий наночастиц (NTA) на приборе NanoSight® LM10 (Malvern Instruments, Великобритания). Для оптимизации измерений образцы экзосом разбавляли в PBS в соотношениях 1:100, 1:1000 и 1:10000. Полученные данные обрабатывались с использованием программного обеспечения NST 2.3. Во время анализа измерялись средний гидродинамический диаметр (размер везикул и их распределение) и концентрация везикул. Полученные данные позволяют сравнить наблюдаемые характеристики частиц с ожидаемыми параметрами для внеклеточных везикул. В частности, если частицы имеют размеры и распределение, соответствующие известным данным о внеклеточных везикулах, и их концентрация находится в ожидаемых пределах, это служит подтверждением их идентичности как везикул. Таким образом, NTA не только позволяет выявить присутствие внеклеточных везикул в образце, но и обеспечивает достоверную характеристику их физических параметров, что является важным этапом верификации.

Проточная цитометрия. Альдегид-сульфатные латексные частицы диаметром 4 мкм (Thermo Fisher Scientific, США) инкубировали с антителами против CD9 (ab134 375, Abcam) или CD24 (bsm-50 424M, Bioss) при комнатной температуре в течение 14 ч. при осторожном перемешивании. Аликвоты экзосом (около 30 мкг экзосомального белка) инкубировали с комплексами антитело-латексные частицы в 100 мкл PBS при температуре 4 °C в течение 14 ч. при осторожном перемешивании. Реакцию блокировали 0,2 M глицином в течение 30 мин. при температуре 4 °C. Комплексы «экзосомы-антитело-латексные частицы» дважды отмывали промывочным буфером (PBS с добавлением 2 % бычьей сыворотки, деплетированной от экзосом), инкубировали с блокирующим иммуноглобулином G (IgG) (BD BioSciences, США) при комнатной температуре в течение

10 мин., отмывали, затем проводили инкубацию с FITC-конъюгированными антителами против тетраспанинов (CD63, CD81, CD9, CD24) (BD BioSciences, США) при температуре 4 °C в течение 50 мин. Комплексы отмывали дважды промывочным буфером и исследовали образцы на цитометре FACS Canto II (BD BioSciences, США), данные анализировали с использованием программного обеспечения FACS Diva 6.1. Медиана интенсивности флуоресценции экзосом была проанализирована, по сравнению с изотипическим контролем (BD BioSciences, США) и отрицательным контролем.

Лизис протеасом. Для лизиса экзосом, их аликвоты (30 мкл, 7 мкг экзосомального белка) в течение 90 мин. инкубировали на льду с 7 мкл лизис-буфера (125 mM Трис-HCl; pH 7–8; 750 mM NaCl; 0,5 % SDS; 5 % Triton X-100) с добавлением 3 мкл протеазного коктейля (1,3 mM апротинина (Sigma, США), 0,33 mM пепстатина А (ICN, США), 1 мкг/мл лейпептина (ICN, США)). Далее в течение 7 мин. инкубировали при температуре 95 °C и центрифугировали при 13 000 g в течение 5 мин.

Вестерн-блоттинг. Супернатанты образцов наносили на 13 % ПАА-гель для SDS-PAGE электрофореза по Lemmli. Для верификации полученных данных в гель наносили маркер молекулярного веса (10-250KD) («Affinity», КНР). После электрофореза белки переносили на PVDF-мембрану (Immobilon, Millipore, США). Мембрану блокировали раствором 1X iBind (Invitrogen, США). Связывание с первичным антителом к 20S-протеасомам (анти- Proteasome 20S alpha 5 («Affinity», Китай); Hsp 27; LC3B; («Service Bio», Китай); 1:2000), промывку, связывание со вторичным антителом (IgA-HRP антитело, Santa Cruz Biotechnology, 1:5000) проводили с использованием автоматизированного устройства iBind Western Device (Thermo Fisher Scientific, США). Далее мембрану инкубировали с раствором детекции Amersham ECL (Amersham, США). Визуализация была выполнена в системе ChemiDoc Touch (Bio-Rad, США). Плотность полос оценивали с использованием компьютерной программы ImageLab. Результаты были стандартизированы с учетом уровня CD63 в экзосомах и выражены в условных единицах от уровня 20S-протеасом в экзосомах у больных с атрофическим гастритом.

Определение концентрации глюкозы и триацилглицеридов. Концентрацию глюкозы и триацилглицеридов сыворотки крови определяли унифицированными методами исследования с помощью наборов Вектор Бест (Россия).

Определение содержания инсулина. Содержание инсулина оценивали при помощи ИФА наборов Вектор Бест (Россия).

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ Statistica 12.0. Нормальность проверяли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Результаты определения экспрессии генов представлены как медиана (Me) (Q1; Q3). Значимость различий независимых параметров в 2 группах оценивали с использованием критерия Манна – Уитни. Критерий Краскела – Уоллиса применяли при оценке значимости различий более чем в 2 группах. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Идентификацию выделенных внеклеточных везикул осуществляли с помощью методов трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ), анализа траектории частиц (NTA) и типирования на мажорные тетраспанины. ТЭМ выявила четко визуализирующиеся чашеобразные частицы с низкой электронной плотностью, которые были идентифицированы как экзосомы. Выделенные экзосомы больных РЖ экспрессировали типичные экзосомальные маркеры, CD9, CD24, CD63, CD81, что подтвердило типирование экзосом с антителами к мажорным тетраспанинам. Данные типирования представлены на рис. 1.

В результате проведенного исследования было отмечено увеличение содержания 20S протеасом и LC3B экзосом плазмы крови пациентов с раком желудка в 3,8 и 1,4 раза, соответственно, по сравнению с больными атрофическим гастритом. При этом содержание Hsp27 в экзосомах, выделенных из плазмы крови больных раком желудка было снижено в 2,3 раза (табл. 1). При этом изменений концентрации глюкозы, триглицеридов и содержания инсулина у этих пациентов не отмечено.

При исследовании связи с размером опухоли отмечено снижение уровня Hsp27 в экзосомах, выделенных у пациентов со стадией Т3-4, по сравнению с больными со стадией заболевания Т1-2 (табл. 1). Кроме того, отмечен рост концентрации глюкозы и триацилглицеридов крови с распространённостью заболевания. Данные показатели были повышены в 1,2 и 1,4 раза соответственно, в группе больных со стадией заболевания Т3-4, по сравнению с больными со стадией Т1-2 (рис. 3В).

При исследовании содержания 20S протеасом, Hsp27 и LC3B в экзосомах плазмы крови были выявлены изменения уровня 20S протеасом и LC3B (табл. 2). Отмечен рост уровня 20S протеасом в 4,32 раза у больных с 1 степенью ожирения (ИМТ > 30), по сравнению с пациентами с повышенным питанием (ИМТ от 25 до 30). При этом количество белка LC3B в экзосомах снижалось в 2,0 раза с увеличением ИМТ в исследуемых группах пациентов.

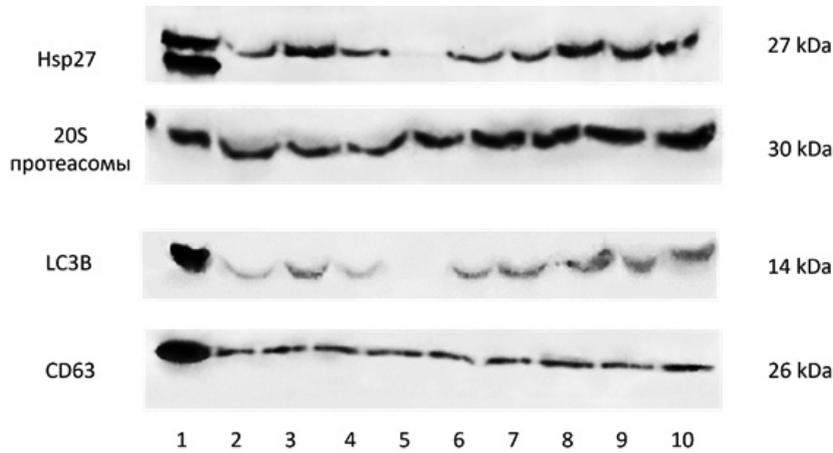


Рис. 1. Содержание белков CD63, Hsp27, 20S протеасом, LC3B в экзосомах крови. 2, 3 — атрофический гастрит; 5, 6, 7, 8, 9, 10 — рак желудка
 Fig. 1. The content of CD63, Hsp27, 20S proteasome, LC3B proteins in blood exosomes. 2, 3 — atrophic gastritis; 5, 6, 7, 8, 9, 10 — stomach cancer

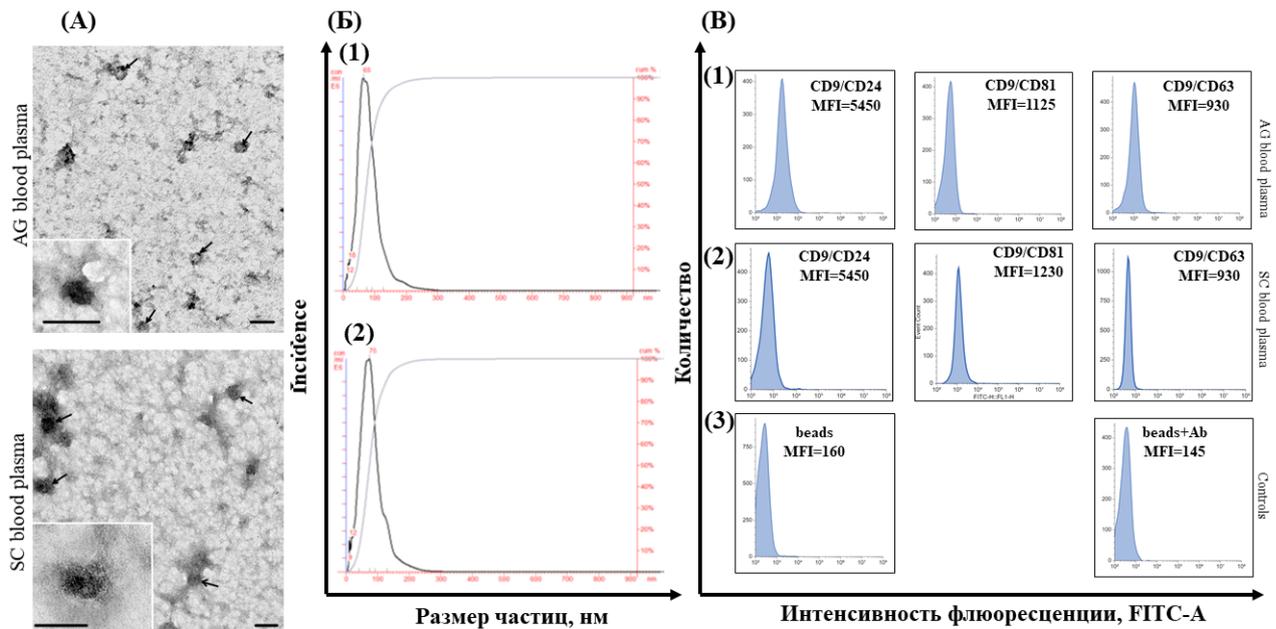


Рис. 2. Типирование внеклеточных везикул. Типирование внеклеточных везикул. (А) Трансмиссионная электронная микроскопия показала наличие везикул размером не более 100 нм, на вставке показаны малые внеклеточные везикулы, масштабные линии соответствуют 100 нм; (Б) Распределение размеров внеклеточных везикул у пациентов с атрофическим гастритом (1) и раком желудка (2), по данным анализа траекторий частиц (НТА); (В) Экспрессия CD24, CD63 и CD81 на CD9-позитивных внеклеточных везикулах плазмы крови пациентов с атрофическим гастритом (1), пациентов раком желудка (2). Изотипический и отрицательный контроли (латексные частицы с конъюгированными с FITC антителами к CD9 и CD81 (3). Приведены средние значения медианы интенсивности флуоресценции (MFI). SG — рак желудка (gastric cancer); AG — атрофический гастрит (atrophic gastritis); Controls — контроли
 Fig. 2. Typing of extracellular vesicles. Typing of extracellular vesicles. (A) Transmission electron microscopy showed the presence of vesicles no larger than 100 nm, the insert shows small extracellular vesicles, scale lines correspond to 100 nm; (B) The size distribution of extracellular vesicles in patients with atrophic gastritis (1) and gastric cancer (2) according to particle trajectory analysis (NTA); (B) Expression of CD24, CD63 and CD81 on CD9-positive extracellular plasma vesicles of patients with atrophic gastritis (1), patients with gastric cancer (2). Isotypic and negative controls (latex particles with FITC conjugated antibodies to CD9 and CD81 (3). The average values of the median fluorescence intensity (MFI) are given. SG — gastric cancer; AG — atrophic gastritis

Таблица 1. Содержание 20S протеасом, Hsp27 и LC3B в экзосомах плазмы крови при раке желудка, по сравнению с экзосомами, выделенными у больных с атрофическим гастритом, Me (Q1-Q3)
Table 1. The content of 20S proteasomes, Hsp27 and LC3B in plasma exosomes in gastric cancer compared to exosomes isolated from patients with atrophic gastritis, Me (Q1-Q3)

Показатели	Атрофический гастрит	Общая группа рак желудка	T1-2	T3-4
Содержание 20S alpha 5, Усл. Ед.	1,05 (1,03; 1,07)	4,06 (2,12; 22,57)*	4,32 (1,35; 10,70)	3,80 (2,23; 22,57)
Содержание Hsp27, Усл. Ед.	2, 64 (1,09; 4,19)	1,16 (0,74; 2,66)*	2,66 (1,16; 2,66)	1,03 (0,65; 1,87) #
Содержание LC3B, Усл. Ед.	1,34 (1,09; 1,59)	1,91 (1,16; 6,13)*	1,91 (1,68; 1,91)	2,59 (1,16; 6,13)

* Значимость различий (p < 0,05), по сравнению с больными с атрофическим гастритом; # значимость различий (p < 0,05), по сравнению с больными раком желудка T1-2.

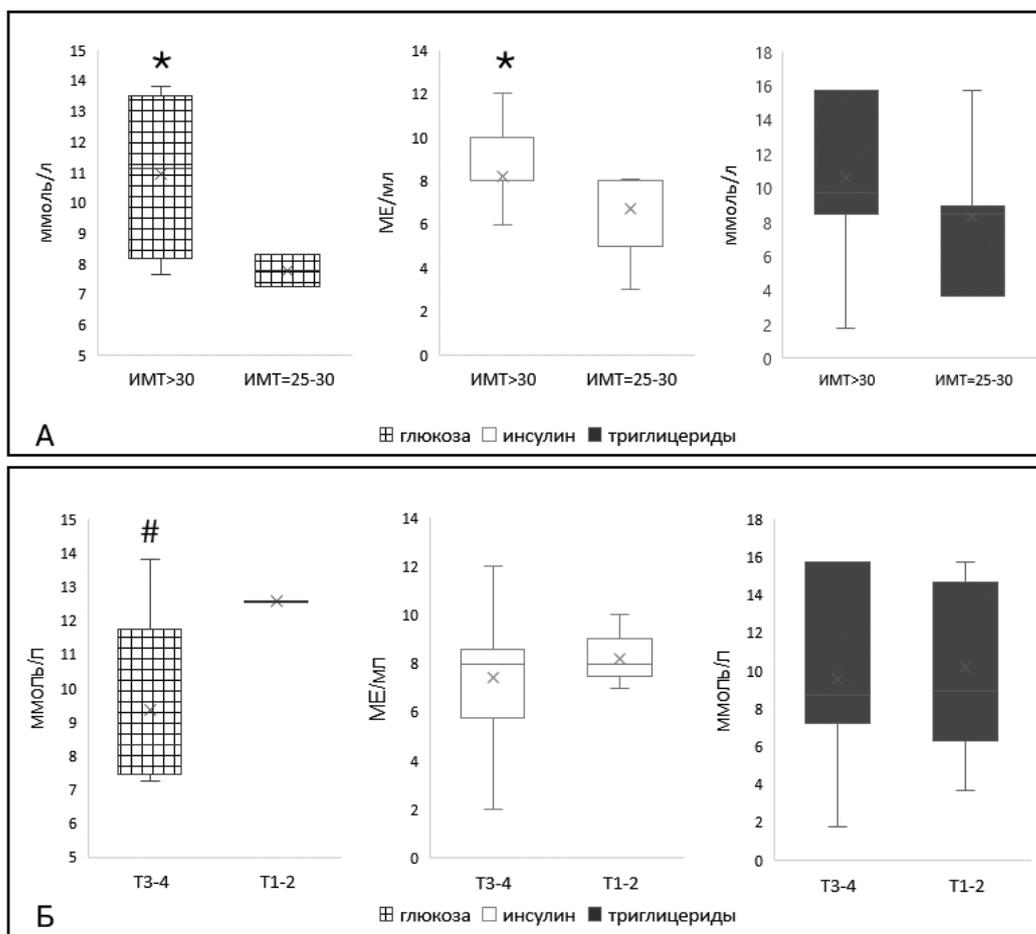


Рис. 3. Концентрации глюкозы, триглицеридов и содержания инсулина в плазме крови: А — у больных раком желудка в зависимости от ИМТ; Б — у больных раком желудка в зависимости от стадии опухолевого процесса. * — значимость различий (p < 0,05), по сравнению с больными раком желудка и ИМТ от 25 до 30; # — значимость различий (p < 0,05), по сравнению с больными раком желудка T1-2.
 Fig. 3. Blood plasma glucose, triglyceride and insulin concentrations: А — in gastric cancer patients according to BMI; Б — in gastric cancer patients according to the stage of the tumor process. * — Significance of differences (p < 0.05) compared with gastric cancer patients and BMI from 25 to 30; # — Significance of differences (p < 0.05) compared with gastric cancer patients T1-2

Таблица 2. Содержание 20S протеасом, Hsp27, LC3B в экзосомах плазмы крови у больных раком желудка в зависимости от ИМТ, Me (Q1-Q3)
Table 2. The 20S proteasomes, Hsp27, LC3B content in plasma exosomes in gastric cancer patients, depending on BMI, Me (Q1-Q3)

Показатели	Больные раком желудка с ИМТ=25-30	Больные раком желудка с ИМТ > 30
Содержание 20S alpha 5, Усл. Ед.	3,80 (3,24; 22,57)	4,32 (2,12 ;11,05) *
Содержание Hsp27, Усл. Ед.	1,34 (1,00; 2,14)	1,16 (0,74; 2,66)
Содержание LC3B, Усл. Ед.	3,99 (1,66; 7,05)	1,91 (1,16; 2,97) *

* Значимость различий, по сравнению с больными раком желудка и ИМТ от 25 до 30.

Стоит отметить, что содержание инсулина, концентрация глюкозы и триглицеридов повышалось в 1,23; 1,19 и 1,4 раза соответственно в группах больных с ИМТ > 30, по сравнению с пациентами с повышенным питанием (ИМТ от 25 до 30) (рис. 3а).

Обсуждение

В результате проведенного исследования были выявлены особенности распределения белков 20S протеасом, Hsp27 и LC3B в экзосомах

плазмы крови при РЖ. Активация онкогенеза, сопровождаемая ростом активности протеасом и инициацией аутофагии, была зафиксирована в экзосомах крови. Данный факт согласуется с ранее полученными данными о повышении количества маркеров данных процессов в ткани опухоли [11, 12]. В ранее проведенных исследованиях были отмечены факты повышения содержания 20S протеасом у больных с раком яичников [2], что свидетельствует о возможности определения данных маркеров в экзосомах плазмы крови больных со злокачественными

новообразованиями. Также отмечено, что содержание белка LC3B может быть связано с распространением опухоли желудка [11, 12], а также с эффективностью проводимого лечения. Подобные результаты были зафиксированы для папиллярного рака щитовидной железы [16].

Снижение содержания белков теплового шока Hsp27, отмеченное в проведенном исследовании, вероятно, связано с процессами опухолевой прогрессии [4, 5]. В работе Н. Ге и соавт. была показано, что данный показатель не ассоциирован с клинико-морфологическими особенностями опухоли [6].

Известно, что метаболические нарушения увеличивают риск развития РЖ и являются неблагоприятным факторами прогноза [15, 17]. Активность протеолитических процессов возрастает как на фоне ожирения, так и при развитии злокачественных опухолей [18], что также было подтверждено в данном исследовании. Связь между снижением уровня белков, ассоциированных с аутофагией, и ожирением выявили в работе [19]. В проведенном исследовании также показано снижение содержания белка LC3B в экзосомах больных с ожирением I степени, что сочеталось с повышением ИМТ, ростом содержания инсулина, глюкозы и триглицеридов.

В ранее проведенных исследованиях было отмечено, что накопление жировой ткани в различных органах играет ключевую роль в нарушении функции клеток этих органов, что может привести к различным хроническим заболеваниям, включая рак. Избыточное накопление жира в организме, особенно в брюшной области, связано с резистентностью к инсулину. Поскольку инсулин и инсулиноподобный фактор роста-I (ИФР-I) играют значительную роль в пролиферации клеток, изменение резистентности к инсулину может вызывать нарушение апоптоза и способствовать канцерогенезу [20]. Кроме того, провоспалительные адипоцитокينات, такие как лептин и адипонектин, которые вырабатываются в ответ на ожирение, могут запускать провоспалительные процессы и стимулировать развитие рака. И наоборот, у лиц с ожирением в ответ на повышенную выработку провоспалительных цитокинов снижается уровень адипонектина, индуцирующего апоптоз [21].

Низкий уровень адипонектина коррелирует с резистентностью к инсулину и повышенным уровнем инсулина [22]. Уровни циркулирующего инсулина и ИФР-I часто повышаются у лиц с избыточной массой тела и ожирением как следствие сниженной чувствительности к инсулину, обусловленной частично изменениями уровня адипонектина. Существует связь между увеличением ИМТ и повышенной резистентностью к инсулину, а также уровнем инсулина натощак

[23, 24]. Было подсчитано, что каждое повышение значения ИМТ на 1 кг/м² увеличивает уровень инсулина натощак на 8,5 % [25].

Таким образом, были получены подтверждающие сведения о возможности применения подходов жидкостной биопсии для исследования особенностей РЖ, формирования групп риска, особенно у пациентов с метаболическими нарушениями. Выявленные факты, несомненно, требуют дальнейшего исследования, однако в данной работе получены результаты, совпадающие с подобными работами, проведенными на опухолевой ткани.

Заключение

Выявлен рост 20S протеасом и LC3B в экзосомах плазмы, выделенных у больных с РЖ. При этом уровень белка Hsp27 в экзосомах был снижен у больных со злокачественными опухолями, в сравнении с пациентами с предраком. Отмечена связь содержания белка LC3B, метаболических нарушений со стадией опухолевого процесса у больных РЖ на фоне ожирения, что, несомненно, требует дальнейшего изучения. Выявлена ассоциация между ИМТ, содержанием 20S протеасом и LC3B белка в экзосомах плазмы больных РЖ, что может указывать на вовлеченность метаболических изменений в процессы опухолевой прогрессии. Таким образом, в проведенном исследовании сформированы и обоснованы подходы для применения маркеров жидкостной биопсии при формировании групп риска и диагностики РЖ. При этом особое значение придается метаболическим нарушениям как основному триггеру опухолевой прогрессии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение правил биоэтики

Проведение данной работы одобрено этическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ. Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Протоколом Хельсинской декларации по правам человека (1964 г.), протокол № 22 от 28.11.2022. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with the rules of bioethics

The work was approved by the Ethical Committee of the Cancer Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center. All procedures involving patients were performed in accordance with the Protocol of the Declaration of Helsinki (1964). All patients signed an informed consent to participate in the study. (Protocol No. 22 of 28.11.2022).

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Financing

This work was funded by the Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia.

Участие авторов

Спирина Л.В. — написание текста статьи, анализ и интерпретация данных;

Афанасьев С.Г. — формулировка цели исследования;

Августиневич А.В. — научное редактирование, клиническое сопровождение исследования;

Баркышева А.А. — выделение экзосом, техническое редактирование, оформление библиографии;

Богданова В.А. — выделение экзосом, дизайн исследования;

Сваровский Д.А. — формирование групп пациентов;

Юнусова Н.В. — участие в исследовании.

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

Authors' contributions

Spirina L.V. — drafted the article, analyzed and interpreted the data;

Afanasyev S.G. — formulated the purpose of the study;

Augustinovich A.V. — performed scientific editing, clinical support of the study;

Barkysheva A.A. — performed isolation of exosomes, technical editing, organised the reference list;

Bogdanova V.A. — designed the study, isolated the exosomes;

Swarovsky D.A. — organised patient groups;

Yunusova N.V. — participated in the study.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zhang Z., Wu H., Chong W., et al. Liquid biopsy in gastric cancer: predictive and prognostic biomarkers. *Cell Death Dis.* 2022; 13(10): 903.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05350-2>.
2. Yunusova N., Kolegova E., Sereda E., et al. Plasma exosomes of patients with breast and ovarian tumors contain an inactive 20S proteasome. *Molecules.* 2021; 26(22): 6965.-DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26226965>.
3. Deng Y.Q., Gao M., Lu D., et al. Compound-composed Chinese medicine of Huachansu triggers apoptosis of gastric cancer cells through increase of reactive oxygen species levels and suppression of proteasome activities. *Phytomedicine.* 2023; 123: 155169.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.155169>.
4. Sun L., Chen Y., Xia L., et al. TRIM69 suppressed the anoikis resistance and metastasis of gastric cancer through ubiquitin-proteasome-mediated degradation of PRKCD. *Oncogene.* 2023; 42(49): 3619-3632.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41388-023-02873-6>.
5. Monittola F., Bianchi M., Nasoni M.G., et al. Gastric cancer cell types display distinct proteasome/immunoproteasome patterns associated with migration and resistance to proteasome inhibitors. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023; 149(12): 10085-10097.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00432-023-04948-z>.
6. Ge H., He X., Guo L., Yang X. Clinicopathological significance of HSP27 in gastric cancer: a meta-analysis.

- Onco Targets Ther.* 2017; 10: 4543-4551.-DOI: <https://doi.org/10.2147/OTT.S146590>.
7. Liu T., Liu D., Kong X., Dong M. Clinicopathological significance of heat shock protein (HSP) 27 expression in gastric cancer: a updated meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020; 2020: 7018562.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/7018562>.
8. Liu Z., Liu Y., Long Y., et al. Role of HSP27 in the multidrug sensitivity and resistance of colon cancer cells. *Oncol Lett.* 2020; 19(3): 2021-2027.-DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11255>.
9. Giatromanolaki A., Koukourakis M.I., Georgiou I., et al. LC3A, LC3B and beclin-1 expression in gastric cancer. *Anticancer Res.* 2018; 38(12): 6827-6833.-DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancer.13056>.
10. Kim J.S., Bae G.E., Kim K.H., et al. Prognostic significance of LC3B and p62/SQSTM1 expression in gastric adenocarcinoma. *Anticancer Res.* 2019; 39(12): 6711-6722.-DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancer.13886>.
11. Spirina L.V., Avgustinovich A.V., Afanas'ev S.G., et al. Expression and content of protein LC3B in gastric cancer tissue, relationship with expression of mTOR, AMPK in gastric cancer tissue and HER2 and PD-L1 status of the tumor. *Bull Exp Biol Med.* 2021; 172(2): 202-205. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-021-05376-0>.
12. Spirina L.V., Avgustinovich A.V., Bakina O.V., et al. LC3B, mTOR, AMPK are molecular targets for neoadjuvant chemotherapy in gastric cancers. *Curr Issues Mol Biol.* 2022; 44(7): 2772-2782.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cimb44070190>.
13. Repetto O., Vettori R., Steffan A., et al. Circulating proteins as diagnostic markers in gastric cancer. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(23): 16931.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms242316931>.
14. World Health Organization. Obesity and Overweight.-URL: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
15. Azizi N., Zangiabadian M., Seifi G., et al. Gastric cancer risk in association with underweight, overweight, and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel).* 2023; 15(10): 2778.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15102778>.
16. Ковалева И.В., Спирина Л.В., Чижевская С.Ю., et al. Экспрессия и содержание белка LC3B в ткани папиллярного рака щитовидной железы, связь с клинико-морфологическими параметрами опухоли. *Вопр онкол.* 2022; 68(4): 439-444.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-4-439-444>. [Kovaleva I.V., Spirina L.V., Chizhevskaya S.Y., et al. LC3B protein content and expression in the papillary thyroid cancer tissue, relation with the clinical and morphological parameters of the tumor. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2022; 68(4): 439-444.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-4-439-444>. (In Rus)].
17. Zhuang C.L., Wu H.F., Jiang H.J., et al. Muscle attenuation, not skeletal muscle index, is an independent prognostic factor for survival in gastric cancer patients with overweight and obesity. *Nutrition.* 2024; 122: 112391.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2024.112391>.
18. Guerra J., Matta L., Bartelt A. Cardiac proteostasis in obesity and cardiovascular disease. *Herz.* 2024; 49(2): 118-123.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00059-024-05233-6>.
19. Cohen M., Guo E., Pucchio A., et al. Maternal obesity reduces placental autophagy marker expression in uncomplicated pregnancies. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020; 46(8): 1282-1291.-DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.14315>.
20. Cannata D., Fierz Y., Vijayakumar A., LeRoith D. Type 2 diabetes and cancer: what is the connection? *Mt Sinai J*

- Med.* 2010; 77(2): 197-213.-DOI: <https://doi.org/10.1002/msj.20167>.
21. Friedenreich C.M., Ryder-Burbidge C., McNeil J. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Mol Oncol.* 2021; 15(3): 790-800.-DOI: <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12772>.
 22. Kadowaki T., Yamauchi T., Kubota N., et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2006; 116(7): 1784-92.-DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI29126>.
 23. Song Q., Huang T., Song J., et al. Causal associations of body mass index and waist-to-hip ratio with cardiometabolic traits among Chinese children: A Mendelian randomization study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020; 30(9): 1554-1563.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.05.008>.
 24. Zhang H., Li D., Liu X., et al. Fasting insulin and risk of overall and 14 site-specific cancers: evidence from genetic data. *Front Oncol.* 2022; 12: 863340.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.863340>.
 25. Holmes M.V., Lange L.A., Palmer T., et al. Causal effects of body mass index on cardiometabolic traits and events: a Mendelian randomization analysis. *Am J Hum Genet.* 2014; 94(2): 198-208.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.12.014>.

Поступила в редакцию / Received / 17.04.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 13.06.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 13.06.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Людмила Викторовна Спирина / Lyudmila V. Spirina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5269-736X>, SPIN: 1336-836.

Александра Владимировна Августинович / Alexandra V. Augustinovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3796-7218>, SPIN: 2952-6119.

Аржана Аржановна Баркышева / Arzhana A. Barkysheva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-2068-0036>.

Вероника Александровна Богданова / Veronika A. Bogdanova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-8473-4182>.

Сергей Геннадьевич Афанасьев / Sergey G. Afanasyev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4701-0375>, SPIN: 9206-3037.

Дмитрий Андреевич Сваровский / Dmitry A. Swarovsky / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8985-009X>.

Наталья Валерьевна Юнусова / Natalya V. Yunusova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4595-4177>, SPIN: 3513-1888.





© Н.П. Беляк^{1,2}, Р.В. Орлова^{1,2}, Г.А. Раскин^{2,3}, С.И. Кутукова^{2,4},
 А.В. Андросова^{1,2}, Е.А. Каледина², Ю.В. Пелипась^{2,3}

Внутриопухолевая гетерогенность рака желудка

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Общество с ограниченной ответственностью «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем имени Сергея Березина», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Natalia P. Belyak^{1,2}, Rashida V. Orlova^{1,2}, Grigoriy A. Raskin^{2,3}, Svetlana I. Kutukova^{2,4},
 Aleksandra V. Androsova^{1,2}, Ekaterina A. Kaledina², Yuri V. Pelipasya^{2,3}

Intratumor Heterogeneity of Gastric Cancer

¹St. Petersburg State University, St. Petersburg, the Russian Federation

²SPb SBH «City Clinical Oncology Dispensary», St. Petersburg, the Russian Federation

³Medical Institute named after Berezin Sergey, St. Petersburg, the Russian Federation

⁴First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Гетерогенность рака желудка включает в себя не только межопухолевую гетерогенность от пациента к пациенту, но и вариации в пределах одной опухоли (внутриопухолевая гетерогенность).

Материалы и методы. В анализ было включено 69 пациентов с верифицированным раком желудка I–III стадий, получавших лечение и наблюдение в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» в период с января 2021 по март 2024 гг. С помощью иммуногистохимического исследования в 138 доступных послеоперационных образцах (от 69 пациентов) нами произведена оценка: уровня экспрессии HER2/neu, выявления наличие/отсутствие признаков MSI, уровня экспрессии PD-L1, уровня экспрессии рецептора/амплификация FGFR2, РНК вируса Эпштейна-Барр в первичной опухоли и в метастатически измененном регионарном лимфатическом узле.

Результаты. Гетерогенность по уровню экспрессии HER2/neu была зарегистрирована в 5 (7,2 %) образцах. Признаки MSI выявлены в 6/69 (8,7 %) образцах и характеризовались всегда выпадением PMS2 и MLH1. В 2 случаях наблюдалась гетерогенность. Сверхэкспрессия/амплификация FGFR2 (3+) выявлена в 5 случаях (7,2 %), гетерогенность была выявлена только в 1 образце. Случаев РНК вируса Эпштейна-Барр (EBER1) не выявлено. В 15/69 образцах (21,7 %) встречалась гетерогенность уровня экспрессии PD-L1. Как в образцах первичной опухоли, так и в материале регионарных лимфатических узлов основным экспрессором PD-L1 были иммунные, а не опухолевые клетки. Многофакторный анализ показал значимое влияние уровня экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках метастатического лимфатического узла (TPS) ≥ 1 ($p = 0,014$), уровень экспрессии PD-L1 на иммунных клетках первичной опухоли (как % площади под позитивными иммунными клетками от площади опухоли) ≤ 3 ($p = 0,009$), уровень экспрессии PD-L1 на иммунных клетках метастатического лимфатического узла ≤ 1 ($p = 0,044$).

Introduction. Gastric cancer heterogeneity includes not only intertumor heterogeneity from patient to patient, but also variation within a single tumor (intratumor heterogeneity).

Materials and Methods. The analysis included 69 patients with verified stage I-III gastric cancer who received treatment and observation at the St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary from January 2021 to March 2024. Using an immunohistochemical study in 138 available postoperative samples (from 69 patients), we assessed: HER2/neu expression level, presence/absence of MSI signs, PD-L1 expression level, FGFR2 receptor expression level/amplification, Epstein-Barr virus encoded RNAs (EBER1) in the primary tumor and in the metastatic regional lymph node.

Results. Heterogeneity in HER2/neu expression levels was recorded in 5 (7.2 %) samples. Signs of MSI were detected in 6/69 (8.7 %) samples and were always characterized by loss of PMS2 and MLH1. Heterogeneity was observed in 2 cases. Overexpression/amplification of FGFR2 (3+) was detected in 5 cases (7.2 %), heterogeneity was detected only in 1 sample. No cases of Epstein-Barr virus encoded RNAs (EBER1) have been identified. In 15/69 samples (21.7 %), there was heterogeneity in the level of PD-L1 expression. In both primary tumor samples and regional lymph node material, immune cells rather than tumor cells were the main PD-L1 expressors. Multivariate analysis showed a significant effect of PD-L1 expression in metastatic lymph node tumor cells (TPS) ≥ 1 ($p = 0.014$), PD-L1 expression on immune cells of the primary tumor (as a percentage of the area under positive immune cells relative to the tumor area) ≤ 3 ($p = 0.009$), PD-L1 expression on immune cells of metastatic lymph nodes ≤ 1 ($p = 0.044$).

Выводы. Полученные данные поднимают вопрос о необходимости проведения дополнительных биопсий из первичной опухоли и метастатических очагов для корректного выявления молекулярно-генетического подтипа заболевания.

Ключевые слова: рак желудка; гетерогенность; безрецидивная выживаемость; PD-L1; CPS

Для цитирования: Беляк Н.П., Орлова Р.В., Раскин Г.А., Кутукова С.И., Андросова А.В., Каледина Е.А., Пелипась Ю.В. Внутриопухолевая гетерогенность рака желудка. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(5): 903-909.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-903-909

✉ Контакты: Беляк Наталья Петровна, drnpb@mail.ru

Введение

Высокая смертность от рака желудка (РЖ) в основном связана с поздней диагностикой и плохим ответом заболевания на доступные терапевтические подходы. Одной из причин, которая может объяснить неблагоприятные клинические исходы терапии РЖ, является крайне гетерогенная природа этого заболевания. Неоднородность опухоли может быть обусловлена генетическими изменениями, эпигенетическими событиями, взаимодействиями между опухолевыми клетками и микроокружением, а также взаимодействиями между различными клонами/популяциями опухолевых клеток внутри опухоли. Такая неоднородность включает в себя макроскопические и микроскопические особенности, а также молекулярные изменения. В настоящее время при клиническом ведении пациентов с РЖ принимается во внимание несколько особенностей. Адекватное хирургическое лечение или эндоскопическая резекция при ранней стадии заболевания являются основой лечебного подхода [1]. Химиотерапевтические режимы (FLOT, FOLFOX, XELOX) активно используются в качестве (нео)адьювантной терапии, а также в качестве терапии первой линии у пациентов с местно-распространенным и нерезектабельным РЖ. В целом частота объективного ответа на химиотерапию колеблется от 20 до 40 %, что указывает на различную клиническую эффективность у разных пациентов, вероятно, вызванную лежащей в основе ответа на терапию биологической гетерогенностью [2]. В дополнение к традиционным химиотерапевтическим режимам в качестве новых терапевтических стратегий появились таргетные препараты, способные влиять на специфические пути онкогенеза. Однако эти методы лечения предлагают лишь ограниченное преимущество в выживаемости в несколько месяцев (1,5–2,2 мес.) [3–6]. Другие биологические агенты (например, цетуксимаб и панитумумаб, моноклональные антитела против EGFR) не продемонстрировали улучшения выживаемости при РЖ [7–8]. Совсем недавно были исследованы иммунотерапевтические подходы, способ-

Conclusions. The data obtained raise the question of the need for additional biopsies from the primary tumor and metastatic lesions to correctly identify the molecular genetic subtype of the disease.

Keywords: gastric cancer; heterogeneity; progression-free survival; PD-L1; CPS

For Citation: Natalia P. Belyak, Rashida V. Orlova, Grigoriy A. Raskin, Svetlana I. Kutukova, Aleksandra V. Androsova, Ekaterina A. Kaledina, Yuri V. Pelipas. Intratumor heterogeneity of gastric cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(5): 903-909. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-903-909

ные повлиять на уклонение опухолевых клеток от иммунного надзора и представляющие собой новые привлекательные терапевтические стратегии для пациентов с РЖ [9–12].

Рак желудка морфологически очень неоднороден. На основании этого предложено большое количество гистопатологических классификаций, однако сосуществование различных морфологических компонентов в одной и той же опухоли встречается довольно часто, что усложняет гистологическую классификацию.

Знаковое исследование молекулярной стратификации РЖ было проведено исследовательской группой Атласа генома рака (TCGA) [13], которая предложила четырехуровневую молекулярную классификацию, которая выделяет: (1) Эпштейн-Барр-положительный (EBV+) РЖ, характеризующийся мутациями PIK3CA, частой амплификации JAK2 и PD-L1 и высоким уровнем гиперметилирования ДНК, (2) РЖ с микросателлитной нестабильностью (MSI), характеризующийся гиперметилированием ДНК и выпадением белков репарации; (3) геномно-стабильный РЖ, связанный с диффузной морфологией и точечными мутациями CDH1 и RHOA, как было подтверждено предыдущими исследованиями [14–16]; и (4) РЖ с хромосомной нестабильностью (CIN), демонстрирующей кишечную морфологию, высокую частоту мутации TP53 и амплификацию тирозинкиназных рецепторов (TKR).

Фенотипическая и молекулярная гетерогенность РЖ охватывает не только межопухолевую гетерогенность, как обсуждалось выше, но и внутриопухолевую. Внутриопухолевая гетерогенность была описана как новый признак злокачественных опухолей, который позволяет опухолевым клеткам самоорганизовываться, инвазировать, метастазировать и развивать лекарственную устойчивость посредством клональной эволюции [17–18]. Внутриопухолевая гетерогенность представляет собой вариацию различных клонов в пределах одной опухоли (пространственная неоднородность) [19], между первичной опухолью и рецидивом болезни (временная неоднородность) и между первич-

ной опухолью и различными метастатическими очагами. Предполагается, что внутриопухолевая гетерогенность будет иметь важное значение для диагностики и классификации опухолей, прогноза и терапевтической резистентности [20]. Учитывая, что каждая опухоль представляет собой гетерогенное образование, ограниченное число образцов, получаемых при биопсии, поднимают важные вопросы, касающиеся репрезентативности полученных гистологических характеристик субклона и возможность их трансляции на всю опухоль в целом. Это также влияет на правильную оценку прогностических биомаркеров (например, экспрессия HER2) и даже гистологического диагноза [21]. Смешанная форма РЖ является прототипом морфологической внутриопухолевой гетерогенности, т. к. она состоит, по определению, из различных гистологических паттернов в пределах одной и той же опухоли [22]. Это яркий пример того, как внутриопухолевая гетерогенность может ограничить правильный патоморфологический диагноз и прогностическую оценку пациента.

Поскольку пластичность (адаптивность) опухоли, а также меж- и внутриопухолевая гетерогенность считаются предполагаемыми факторами неэффективности лечения, крайне важно изучить и понять влияние гетерогенности РЖ для разработки более эффективных терапевтических режимов. Поэтому в нашей работе мы попытались изучить внутриопухолевую гетерогенность РЖ с морфологической и молекулярной точек зрения, сосредоточив внимание на прогностической ее значимости. Цель нашего исследования была следующей: определить частоту встречаемости внутриопухолевой гетерогенности по HER2neu, MSI-H/dMMR, экспрессии PD-L1, экспрессии/амплификации FGFR, РНК вируса Эпштейна-Барр в первичной опухоли и метастазах в регионарных лимфатических узлах (ЛУ) у пациентов с местнораспространенными стадиями первичной аденокарциномы желудка и пищеводно-желудочного соединения, которым

первым этапом было проведено радикальное хирургическое лечение.

Материалы и методы

В анализ было включено 69 пациентов с верифицированным РЖ I–III стадий, получавших лечение и наблюдение в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» в период с января 2021 по март 2024 гг. Основными критериями включения были:

- 1) Возраст старше 18 лет;
- 2) Морфологически подтвержденный диагноз местнораспространенного РЖ или пищеводно-желудочного соединения (Т любое N+);
- 3) Радикальное хирургическое лечение (включая лимфодиссекцию) в анамнезе, выполненное первым этапом;
- 4) Согласие пациента предоставить блоки и стекла с последующим участием в исследовании;
- 5) Наличие минимум двух парафиновых блоков с образцом первичной опухоли и метастатически пораженными регионарными ЛУ.

Распределение по полу было следующим: 43 (62,3 %) мужчины и 26 (37,7 %) женщин, в возрасте от 32 до 82 лет (средний возраст составил $65,2 \pm 11,5$ лет (95 % ДИ 62,4–67,9)). Доля пациентов с кишечным типом аденокарциномы желудка по классификации Laurén's составила 49 (71,0 %), с диффузным типом — 20 (29,0 %).

С помощью иммуногистохимического исследования в 136 доступных образцах (от 69 пациентов) нами произведена оценка:

- уровня экспрессии рецептора эпидермального фактора роста 2 типа (HER2/neu);
- выявления наличие/отсутствие признаков микросателлитной нестабильности;
- уровня экспрессии лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 типа (PD-L1);
- уровня экспрессии рецептора/амплификация гена фактора роста фибробластов 2 типа (FGFR2);

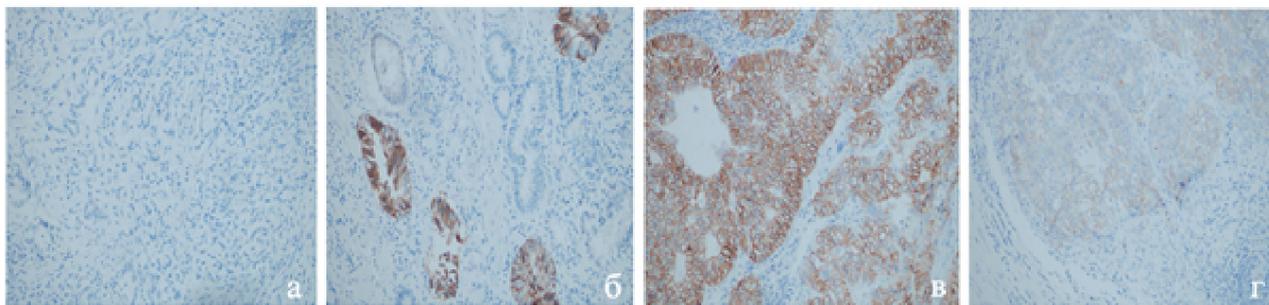


Рис. 1. Гетерогенность сверхэкспрессии HER2:

а-б. Случай 1 с гетерогенностью экспрессии в первичной опухоли (б), но мтс в ЛУ — HER2-отриц.; в-г. Случай 2 с низкой экспрессией (1+, г) в первичной опухоли и высокой экспрессией HER2 в метастазе (в) (Ув. 200)

Fig. 1. Heterogeneity of HER2 overexpression:

а-б. Case 1 with heterogeneity of expression in the primary tumor (б), but metastasis in the lymph node is HER2-negative; в-г. Case 2 with low expression (1+, г) in the primary tumor and high expression of HER2 in the metastasis (в) (× 200)

– определение РНК вируса Эпштейна-Барр методом хромогенной гибридизации *in situ* (EBER1).

С целью выявления признаков внутриопухолевой гетерогенности анализу были подвергнуты: материал первичной опухоли; материал метастатически измененных регионарных ЛУ.

Результаты

Наличие экспрессии HER2/neu было выявлено в 9 первичных опухолях (13,0 %), 8 образцах метастаза в ЛУ (11,6 %). Гетерогенность по уровню экспрессии HER2/neu была зарегистрирована

в 5 (7,2 %) образцах. В двух образцах уровень экспрессии HER2/neu 2+ был зарегистрирован в ткани первичной опухоли, с отсутствием экспрессии в метастатически измененных регионарных ЛУ. В одном случае в первичной опухоли присутствовало 2 клона: как с наличием HER2/neu экспрессии, так и с ее отсутствием HER2/neu (2 % клеток имели гиперэкспрессию 3+), при этом в метастазе регионарного ЛУ определялся только клон с гиперэкспрессией HER2/neu. В двух случаях гиперэкспрессия HER2/neu определялась только в опухолевых клетках регионарного ЛУ при полном отсутствии признаков экспрессии в первичной опухоли.

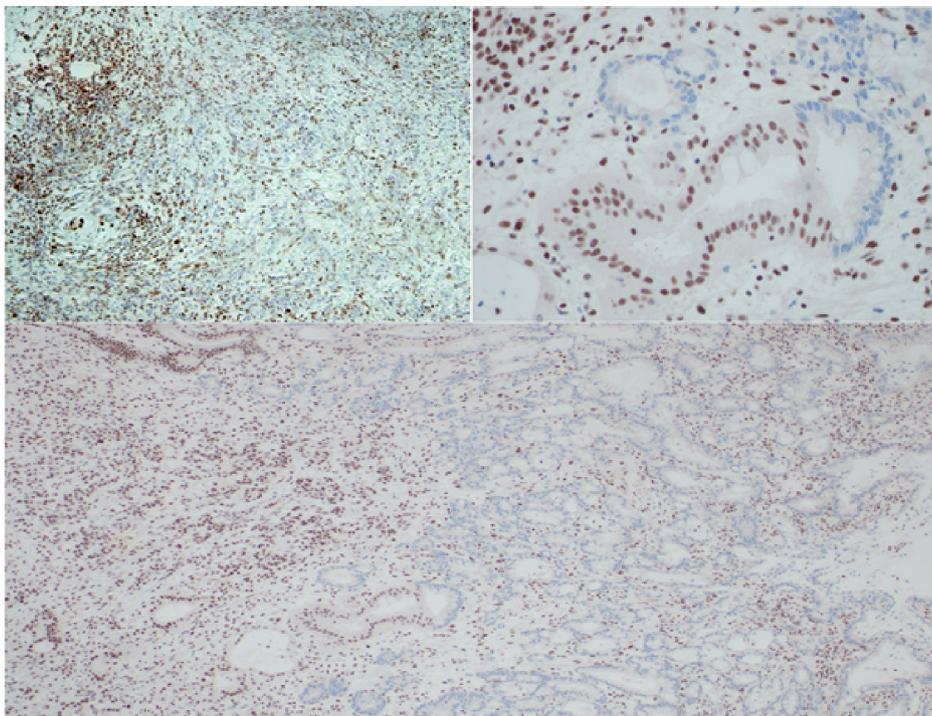


Рис. 2. Случай внутриопухолевой гетерогенности по MSI-H/dMMR (Ув. 200)
Fig. 2. Case of intratumor heterogeneity according to MSI-H/dMMR ($\times 200$)

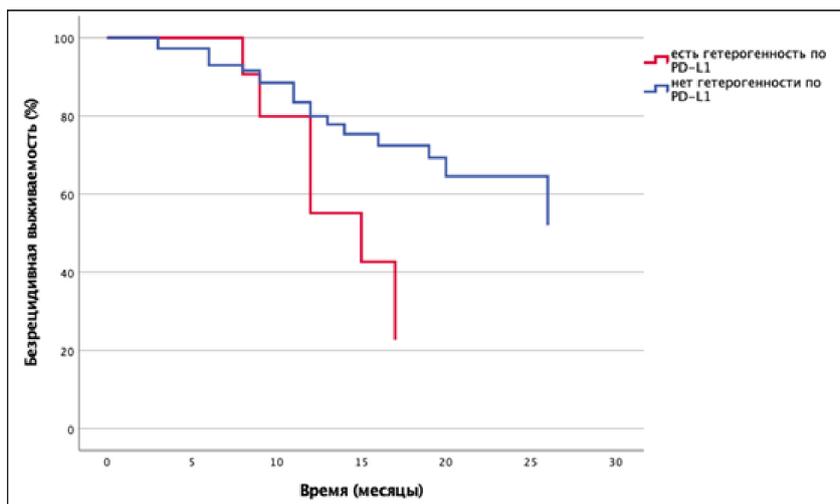


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость в зависимости от наличия гетерогенности по PD-L1 в первичной опухоли и лимфатическом узле (результаты многофакторного анализа)
Fig. 3. PFS based on the presence of PD-L1 heterogeneity in the primary tumor and lymph node (results of multifactorial analysis)

Нарушение компонентов белков системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК, обеспечивающих микросателлитную стабильность, были выявлены в 6/69 (8,7 %) образцах и характеризовались всегда выпадением PMS2 и MLH1. В двух случаях наблюдалась гетерогенность. Первый случай: только первичная опухоль характеризовалась dMMR (10 % клеток характеризовались выпадением PMS2 и MLH1), а метастазы в лимфоузлах — pMMR (рис. 2).

Второй случай: как первичная опухоль, так и метастаз в регионарный ЛУ характеризовались гетерогенным статусом dMMR (40 % клеток с признаками MMR-дефицита — выпадением PMS2 и MLH1).

Наиболее часто в 15/69 образцах (21,7 %) встречалась гетерогенность уровня экспрессии PD-L1. Как в образцах первичной опухоли, так и в материале регионарных ЛУ основным экспрессором PD-L1 были иммунные, а не опухолевые клетки. А в большинстве образцов показатель CPS был значимо выше в материале первичной опухоли. Уровень CPS = 0 встречался в 14 случаях первичной опухоли и 19 случаях метастатического поражения ЛУ. Уровень CPS до 5 встречался в 43 случаях первичной опухоли и 44 случаев метастазов в ЛУ. Уровень CPS 6–10 встречался в 15 образцах первичной опухоли и в 15 образцах метастатической опухоли. Уровень CPS более 11 встречался в 10 образцах первичной опухоли и в 8 образцах метастатической.

Медиана уровня CPS составила 3,0 как в первичной опухоли [1,5; 5,0], так и в метастатически измененном ЛУ [1,0; 7,0]. Уровни CPS в первичной опухоли и метастазах в ЛУ значимо не различались ($p = 0,576$).

Сверхэкспрессия/амплификация FGFR2 (3+) выявлена в 5 случаях (7,2 %). В одном случае амплификация гена была обнаружена в первичной опухоли, которая «потерялась» в метастазах.

Случаев обнаружения РНК вируса Эпштейна-Барр (EBER1) не выявлено.

Медиана БРВ в группе пациентов с отсутствием экспрессии PD-L1 как в опухолевых, так и в иммунных клетках первичной опухоли (CPS = 0) составила 14,0 мес. (95 % ДИ 9,7–18,3). В группе больных с CPS = 1–5 в первичной опухоли медиана БРВ составила 26,0 мес. Медианы безрецидивной выживаемости в группах пациентов с уровнем CPS = 6–10 и превышающим 10 в первичной опухоли на момент среза данных еще не достигнуты. Значимой разницы при сравнении кривых безрецидивной выживаемости в зависимости от уровня CPS в первичной опухоли мы не получили ($p = 0,179$).

Показатели безрецидивной выживаемости в зависимости от уровня CPS в метастатически измененном лимфатическом узле аналогичны

показателям БРВ в зависимости от уровня CPS в первичной опухоли.

Медиана БРВ в группе больных с отсутствием экспрессии PD-L1 как в опухолевых, так и в иммунных клетках первичной опухоли CPS = 0 составила 14,0 мес. (95 % ДИ 6,3–21,7). В группе больных с CPS = 1–5 медиана БРВ составила 20,0 мес. (95 % ДИ 10,6–29,4). Медианы безрецидивной выживаемости в группах пациентов с уровнем CPS = 6–10 и превышающим 10 в метастазе на момент среза данных еще не достигнуты. Статистически значимой разницы при сравнении кривых выживаемости получено не было ($p = 0,188$).

Медиана безрецидивной выживаемости в группе больных с наличием гетерогенности по экспрессии PD-L1 в опухоли и в метастатическом очаге составила 17,0 мес., что на 9 мес. меньше, чем в группе больных без признаков гетерогенности опухоли по экспрессии PD-L1, где БРВ составила 26,0 мес. (95 % ДИ 16,3–35,7), но выявленные различия были статистически незначимы ($p = 0,705$).

В группе больных без признаков гетерогенности по экспрессии HER2/neu медиана безрецидивной выживаемости составила 26,0 мес., что на 10,0 мес. превысило медиану безрецидивной выживаемости в группе больных, где в первичной опухоли и метастатически измененном ЛУ были признаки наличия гетерогенности, в которой медиана БРВ составила 16,0 мес. (95 % ДИ 10,0–22,0). Данные различия были статистически незначимы ($p = 0,943$).

Наличие гетерогенности dMMR, напротив, показывало обратную тенденцию: у больных без признаков гетерогенности по dMMR медиана БРВ составила 20,0 мес. (95 % ДИ 11,4–28,6), а в группе больных, в опухоли которых была выявлена гетерогенность по dMMR, медиана БРВ на момент среза данных не достигнута (средняя БРВ составила 39,0 мес. (95 % ДИ 28,3–49,7), однако данные различия также были статистически незначимы ($p = 0,164$).

На следующем этапе исследования, с целью выявления независимых факторов, влияющих на риск прогрессирования заболевания нами проведен многофакторный анализ путем построения регрессионной модели Кокса (с использованием метода пошагового исключения Вальда). В анализ были включены пол, возраст пациентов, стадия опухолевого процесса, тип опухоли по Laurén's, уровень экспрессии PD-L1 на мембране опухолевых клеток в первичной опухоли (TPS), уровень экспрессии PD-L1 на мембране опухолевых клеток в метастатическом ЛУ (TPS), уровень экспрессии PD-L1 на иммунных клетках в первичной опухоли (IC, оцениваемый как % площади под позитивными иммунными клетка-

Таблица 1. Многофакторный анализ влияния уровней экспрессии PD-L1 на опухолевых и иммунных клетках местнораспространенного рака желудка на выживаемость без прогрессирования больных
Table 1. Multifactorial analysis of the impact of PD-L1 expression levels in tumor and immune cells of locally advanced gastric cancer on progression-free survival of patients

Показатель	Exp (B)	95 % ДИ	p-value
Уровень экспрессии PD-L1 опухолевых клеток метастатического ЛУ ≥ 1	0,11	0,02–0,63	0,014
Уровень экспрессии PD-L1 на иммунных клетках первичной опухоли ≤ 3	0,24	0,08–0,70	0,009
Уровень экспрессии PD-L1 на иммунных клетках метастатического ЛУ ≤ 1	0,42	0,81–0,98	0,044

ми от площади опухоли), уровень экспрессии PD-L1 на иммунных клетках в метастатическом ЛУ (IC, оцениваемый как % площади под позитивными иммунными клетками от площади опухоли), уровень CPS в первичной опухоли и уровень CPS в метастатическом ЛУ.

Независимыми факторами, оказывающими значимое влияние на выживаемость без прогрессирования пациентов с местнораспространенным РЖ, явились следующие показатели, представленные в табл. 1.

В целом построенная модель обладала статистической значимостью ($p = 0,001$), что свидетельствует о независимом значимом влиянии гетерогенности по уровню экспрессии PD-L1 у больных местнораспространенным РЖ (рис. 3).

Заключение

Частота встречаемости внутриопухолевой гетерогенности составила 45,5 % (5/11 случаев) по экспрессии HER2/neu, 33,3 % (2/6 случаев) — по dMMR/ MSI-H, 22,4 % (15/67) — по уровню экспрессии PD-L1 (CPS). Полученные данные поднимают вопрос о необходимости проведения дополнительных биопсий из первичной опухоли для корректного выявления молекулярно-генетического подтипа заболевания.

Кроме того, на основании описанных выше результатов можно сделать вывод и о негативном влиянии наличия экспрессии PD-L1 на иммунных клетках первичной опухоли, и опухолевых и иммунных клетках метастатически измененного регионарного ЛУ на безрецидивную выживаемость пациентов с местно-распространенным РЖ и пищеводно-желудочного соединения.

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 процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение в рамках рутинной практики после подписания информированного согласия

на лечение. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом ГКОд, протокол № 04/21 от 06.04.2021 г. Персональные данные пациентов не использовались при проведении исследования.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures involving human participants were conducted in accordance with the WMA Declaration of Helsinki as amended in 2013. All patients included in the study received treatment as part of routine practice after signing informed consent for treatment. The conduct of this study was approved by the ethics committee, protocol No 04/21 dated 06.04.2021. Personal data of patients were not used in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the preparation of the publication: developing the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, drafting and editing the manuscript, and reviewing and approving the the version to be published.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Smyth E.C., Verheij M., Allum W., et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016; 27: v38-49.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw350>.
2. Tan I.B., Ivanova T., Lim K.H., et al. Intrinsic subtypes of gastric cancer, based on gene expression pattern, predict survival and respond differently to chemotherapy. *Gastroenterology.* 2011; 141: 476-485.-DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.04.042>.
3. Bang Y.J., van Cutsem E., Feyereislova A., et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric

- or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* (London). 2010; 376: 687-697.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X).
4. Fuchs C.S., Tomasek J., Yong C.J., et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* (London) 2014; 383: 31-39.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61719-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61719-5).
 5. Wilke H., Muro K., Van Cutsem E., et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 1224-1235.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6).
 6. Fuchs C.S., Taberero J., Tomasek J., et al. Biomarker analyses in REGARD gastric/GEJ carcinoma patients treated with VEGFR2-targeted antibody ramucirumab. *Br J Cancer.* 2016; 115: 974-982.-DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.293>.
 7. Lordick F., Janjigian Y.Y. Clinical impact of tumour biology in the management of gastro-oesophageal cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016; 13: 348-360.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.15>.
 8. Lordick F., Kang Y.K., Chung H.C., et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 490-499.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70102-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70102-5).
 9. Ralph C., Elkord E., Burt D.J., et al. Modulation of lymphocyte regulation for cancer therapy: a phase II trial of tremelimumab in advanced gastric and esophageal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 2010; 16: 1662-1672.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-2870>.
 10. Muro K., Chung H.C., Shankaran V., et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 717-726.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00175-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00175-3).
 11. Alsina M., Moehler M., Hierro C., et al. Immunotherapy for gastric cancer: a focus on immune checkpoints. *Target Oncol.* 2016; 11: 469-477.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11523-016-0421-1>.
 12. Silva R., Gullo I., Carneiro F. The PD-1/PD-L1 immune inhibitory checkpoint in *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: a comprehensive review and future perspectives. *Porto Biomed J.* 2016; 1: 4-11.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pbj.2016.03.004>.
 13. Cristescu R., Lee J., Nebozhyn M., et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med.* 2015; 21: 449-456.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.3850>.
 14. Kakiuchi M., Nishizawa T., Ueda H., et al. Recurrent gain-of-function mutations of RHOA in diffuse-type gastric carcinoma. *Nat Genet.* 2014; 46: 583-587.-DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.2984>.
 15. Lee Y.S., Cho Y.S., Lee G.K., et al. Genomic profile analysis of diffuse-type gastric cancers. *Genome Biol.* 2014; 15: 1-15.-DOI: <https://doi.org/10.1186/gb-2014-15-4-r55>.
 16. Wang H.H., Wu M.S., Shun C.T., et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the stomach: a subset of gastric carcinoma with distinct clinicopathological features and high prevalence of Epstein-Barr virus infection. *Hepatogastroenterology.* 1999; 46: 1214-1219.
 17. Klein C.A. Selection and adaptation during metastatic cancer progression. *Nature.* 2013; 501: 365-372.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nature12628>.
 18. Gerlinger M., Rowan A.J., Horswell S., et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med.* 2012; 366: 883-892.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113205>.
 19. Meric-Bernstam F., Mills G.B. Overcoming implementation challenges of personalized cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012; 9: 542-548.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.127>.
 20. Ryska A. Molecular pathology in real time. *Cancer Metastasis Rev.* 2016; 35: 129-140.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10555-016-9607-3>.
 21. Stelzner S., Emmrich P. The mixed type in Laurén's classification of gastric carcinoma: histologic description and biologic behavior. *Gen Diagn Pathol.* 1997; 143: 39-48.
 22. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer.* 2011; 14: 101-112.
- Поступила в редакцию / Received / 14.05.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 05.06.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 13.06.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Наталья Петровна Беляк / Natalia P. Belyak / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0402-6067>, SPIN: 2937-4858.
 Рашида Вахидовна Орлова / Rashida V. Orlova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>, SPIN: 9932-6170.
 Григорий Александрович Раскин / Grigoriy A. Raskin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7522-6552>, SPIN: 4569-9756.
 Светлана Игоревна Кутукова / Svetlana I. Kutukova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2221-4088>, SPIN: 6735-6556.
 Александра Валерьевна Андросова / Aleksandra V. Androsova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7111-1507>, SPIN: 8552-6219.
 Екатерина Александровна Каледина / Ekaterina A. Kaledina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9628-7098>, SPIN: 8925-3320.
 Юрий Васильевич Пелипась / Yury V. Pelipas / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3647-0445>, SPIN: 3549-5476.



© А.А. Пономарева¹, А.Ю. Добродеев¹, А.С. Тарасова¹, С.Г. Афанасьев¹,
Д.Н. Костромицкий¹, С.В. Паталяк¹, Е.Ю. Рыкова^{2,3}, Н.В. Чердынцева¹

Циркулирующие ДНК-маркеры у больных раком прямой кишки на этапах комбинированного лечения и динамического наблюдения

¹Научно-исследовательский институт онкологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный технический университет», г. Новосибирск, Российская Федерация

© Anastasia A. Ponomaryova¹, Alexey Yu. Dobrodeev¹, Anna S. Tarasova¹, Sergey G. Afanasiev¹,
Dmitriy N. Kostromitskiy¹, Stanislav V. Patalyak¹, Elena Yu. Rykova^{2,3}, Nadezhda V. Cherdyntseva¹

Circulating DNA-Markers in Rectal Cancer Patients at the Stages of Combined Treatment and Dynamic Follow-up

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

²Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, the Russian Federation

³Novosibirsk State Technical University, Novosibirsk, the Russian Federation

Введение. При выборе тактики лечения рака прямой кишки (РПК) большое внимание уделяется прогнозу и ранней диагностике рецидива заболевания. Известно, что злокачественная трансформация клеток сопровождается изменением профиля метилирования генома. При злокачественных новообразованиях в составе циркулирующей ДНК плазмы крови (цирДНК) и цирДНК, связанной с поверхностью клеток крови (скп-цирДНК), накапливаются фрагменты опухоль-ассоциированных ДНК, которые являются потенциальными онкомаркерами. Ранее было показано, что уровень метилирования ретроэлементов LINE-1 и генов *SEPTIN9*, *IKZF1* изменяется в цирДНК плазмы крови больных колоректальным раком, по сравнению со здоровыми донорами.

Цель. Изучение изменения уровня метилирования генов *SEPTIN9*, *IKZF1* и ретротранспозонов LINE-1 в цирДНК крови у больных РПК на этапах комбинированного лечения и динамического наблюдения с оценкой их прогностической значимости.

Материалы и методы. Образцы венозной крови были получены от 24 больных РПК до лечения, после предоперационной химиотерапии, через 10–15 дней после операции и далее каждые 3 мес. в рамках динамического наблюдения. Уровень метилирования выбранных маркеров определяли методом метил-специфической ПЦР в реальном времени.

Результаты. Уровень метилирования гена *SEPTIN9* в скп-цирДНК после химиотерапии снижался в 1,7 раза, после резекции опухоли — в 2,3 раза, по сравнению с показателями до лечения. В свою очередь уровень метилирования гена *IKZF1* в скп-цирДНК после комбинированного лечения снижался в 2 раза. Выявлено значимое увеличение уровня метилирования LINE-1 в скп-цирДНК в 1,6 раза после химиотерапии и в 3 раза после резекции опухоли, относительно исходных данных. В процессе динамическо-

Introduction. When selecting tactics for rectal cancer (RC) treatment, healthcare professionals consider the prognosis and early recurrence diagnosis. It is recognised that malignant cell transformation is accompanied by a change in the DNA methylation profile of the genome. In malignant neoplasms, fragments of tumor-associated DNA accumulate in the content of circulating blood plasma DNA (cirDNA) and cirDNA associated with the surface of blood cells (csb-cirDNA), which are potential cancer markers. Previous research has demonstrated alterations in the methylation levels of specific genes, including LINE-1 retroelements and *SEPTIN9*, *IKZF1*, in plasma circulating DNA (cirDNA) from the blood of colorectal cancer patients when compared to healthy donors.

Aim. To study the changes in the methylation level changes of the *SEPTIN9*, *IKZF1* genes and LINE-1 retrotransposons in cirDNA from blood of RC patients at the stages of combined treatment and dynamic follow-up with an assessment of their prognostic significance.

Materials and Methods. Venous blood samples were obtained from 24 RC patients before treatment, after preoperative chemotherapy, 10–15 days after surgery and then every three months as part of the dynamic follow-up. The methylation levels of the selected markers were determined by real-time methyl-specific PCR.

Results. The methylation level of the *SEPTIN9* gene in csb-cirDNA decreased by 1.7-fold following chemotherapy and by 2.3-fold following tumor resection, in comparison to the levels observed prior to treatment. In turn, methylation level of the *IKZF1* gene in csb-cirDNA decreased by 2-folds after the combined treatment. The study revealed a notable increase in the methylation level of the LINE-1 elements in csb-cirDNA, with a 1.6-fold rise after chemotherapy and a 3-fold rise after tumor resection, in comparison to the initial data. During the

го наблюдения у больных без рецидива РПК отмечалась стабилизация уровня метилирования всех маркеров. У больных с признаками прогрессирования данные маркеры показали повторные изменения, по сравнению с уровнем на 10–15-й день после операции.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности определения исследованных aberrантно метилированных ДНК-маркеров для оценки эффективности терапии и раннего выявления рецидивов РПК.

Ключевые слова: aberrантное метилирование ДНК; маркеры крови; рак прямой кишки; диагностика рецидивов; мониторинг

Для цитирования: Пономарева А.А., Добродеев А.Ю., Тарасова А.С., Афанасьев С.Г., Костромицкий Д.Н., Паталяк С.В., Рыкова Е.Ю., Чердынцева Н.В. Циркулирующие ДНК-маркеры у больных раком прямой кишки на этапах комбинированного лечения и динамического наблюдения. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(5): 910-919.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-910-919

✉ Контакты: Пономарева Анастасия Алексеевна, anastasia-ponomaryova@rambler.ru

Введение

На протяжении последних лет рак прямой кишки (РПК) в России и мире занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности [1, 2].

Основным методом лечения местнораспространенного РПК является комбинированный, который включает предоперационную лучевую или химиолучевую терапию с последующим оперативным вмешательством, что обеспечивает низкий процент локорегионарных рецидивов и высокие показатели выживаемости больных [3, 4]. Однако, несмотря на улучшение онкологических результатов, использование подобной стратегии у больных с поражением верхнеампулярного отдела прямой кишки лимитировано из-за риска развития лучевых реакций и повреждений [5]. С указанных позиций в настоящее время при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки применяется новая тактика лечения, основанная на проведении на предоперационном этапе только системной химиотерапии без облучения, которая демонстрирует обнадеживающие результаты [6, 7], либо используется подход, при котором на первом этапе выполняется хирургическое лечение (upfront surgery) [8].

Вместе с тем проблема прогрессирования РПК остается открытой и при выборе тактики лечения большое значение имеет оценка прогноза и ранняя диагностика рецидива заболевания. Интенсивное накопление фундаментальных знаний о патогенезе злокачественных опухолей позволяет использовать соответствующие молекулярные маркеры для оценки риска прогрессии. Показано, что в крови содержатся циркулирующие ДНК (цирДНК), отражающие молекулярные изменения, характерные для опухоли. На этом основании разработан новый

follow-up period, a stabilization of the methylation levels for all markers was observed in patients who did not experience a recurrence of RC. In patients with signs of progression, these markers showed repeated changes compared to the levels at 10–15 days after surgery.

Conclusion. The results demonstrate the potential for using the studied aberrantly methylated DNA markers to assess the efficacy of therapy and detect early signs of recurrence in RC cases.

Keywords: aberrant DNA methylation; blood markers; rectal cancer; relapse diagnosis; monitoring

For Citation: Anastasia A. Ponomaryova, Alexey Yu. Dobrodeev, Anna S. Tarasova, Sergey G. Afanasiev, Dmitriy N. Kostromitsky, Stanislav V. Patalyak, Elena Yu. Rykova, Nadezhda V. Cherdyntseva. Circulating DNA-markers in rectal cancer patients at the stages of combined treatment and dynamic follow-up. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(5): 910-919. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-910-919

малоинвазивный метод «жидкостной биопсии», который включает исследование образцов крови с целью выявления цирДНК, отражающих специфические молекулярные изменения, патогенетически значимые для опухоли. Значительный прогресс достигнут в разработке аналитических систем для выявления мутаций *EGFR* в цирДНК, с целью назначения таргетных препаратов [9].

Открытым остается вопрос об использовании цирДНК для диагностики и мониторинга эффективности терапии рака. Анализ aberrантно метилированных последовательностей в цирДНК крови представляется одним из наиболее перспективных подходов к созданию эффективной диагностической системы [10]. Aberrантно метилированные цирДНК, отражающие эпигенетические нарушения, характерны для всех типов и стадий развития опухоли, обнаруживаются в крови независимо от того, где локализована опухоль. Аналитические особенности их детекции позволяют выявлять эти ДНК при помощи ПЦР и технологий секвенирования в современных медицинских диагностических лабораториях [10]. Показано, что частота выявления эпигенетических aberrаций (метилирования) при онкологических заболеваниях выше, чем частота соматических мутаций [11, 12]. При колоректальном раке (КРР) в опухолевой ткани показано значимое изменение уровня метилирования ретротранспозонов (*LINE-1*) и однокопийных генов *BMP3*, *SEPTIN9*, *BCAT1*, *GRASP*, *IKZF1*, *IRF4*, *TMEFF2*, *ALX4* [13, 14].

В настоящее время доступны только 3 коммерческих набора для детекции метилированных последовательностей в составе цирДНК: EpiproColon (Epigenomics, Germany) (ген *SEPTIN9*) 75–81 %, ColoDefense test (VersaBio, Kunshan, China) (гены *SEPTIN9*, *SDC2*) и SpecColon stool test (China) (гены *SFRP2*, *SDC2*).

Основная область применения данных тестов — диагностика и скрининг КРР). Данные тесты характеризуются низкими показателями чувствительности для аденом толстой кишки (45–60 %), для КРР I–II стадий (75–81 %) [15, 16]. В связи с этим в настоящей работе планируется применение подхода, предполагающего использование комбинации метилированных маркеров: определение уровня метилирования ретроэлементов в сочетании с однокопийными генами, что позволяет повысить чувствительность анализа [17].

Большинство исследований эпигенетических нарушений при КРР направлено только на оценку диагностической значимости метилированных маркеров в плане постановки диагноза и выполнено на образцах опухолевых тканей. Это не позволяет широко использовать данный метод в клинической практике после проведения хирургического лечения. При этом нет сведений о характере изменений статуса метилирования в составе цирДНК крови в зависимости от прогноза заболевания и ответа на проводимую противоопухолевую терапию. Поэтому актуальным является использование метода «жидкостной биопсии», позволяющего выявлять на ранних стадиях молекулярно-генетические изменения, ассоциированные с развитием опухоли.

Анализ уровня метилирования последовательностей в цирДНК в последнее время интенсивно развивается и рассматривается как одно из перспективных направлений поиска клинически значимых онкомаркеров КРР. Представляется важным определить применимость циркулирующих маркеров, которые выявлены для КРР [13, 14] в качестве дополнительных критериев прогноза клинического течения и раннего выявления рецидивов при РПК. Следует отметить, что у онкологических больных накапливаются фрагменты опухоль-ассоциированных ДНК в составе внеклеточной, связанной с поверхностью клеток крови, ДНК (скп-цирДНК), которые являются потенциальными онкомаркерами [18]. Ранее показано, что фракция скп-цирДНК является более информативным источником материала для оценки статуса метилирования, по сравнению с цирДНК плазмы [19]. Поэтому объектом нашего исследования была скп-цирДНК крови и были выбраны маркеры, известные в качестве дополнительных критериев ранней диагностики для КРР (гены *SEPTIN9*, *SDC2*, *NDRG4*, *APC*, *IKZF1*, *BCA1*, *FOXA1*, *RASSF1A*, *VIM*, *BMP3*, *FIT*, *SNAP91*) [13]. Цель — изучение изменений уровня метилирования генов *SEPTIN9*, *IKZF1* и ретроэлемента LINE-1 в цирДНК крови у больных РПК на этапах комбинированного лечения и динамического наблюдения с оценкой их прогностической значимости.

Материалы и методы

Характеристика больных РПК

В пилотное проспективное исследование включено 24 больных РПК с поражением верхнеампулярного отдела. В период с 2019 по 2023 гг. на базе НИИ онкологии Томского НИМЦ все больные получили комбинированное лечение, которое включало предоперационную химиотерапию по схеме FOLFOX 6 и радикальную операцию (передняя резекция прямой кишки).

Средний возраст больных составил $60 \pm 5,6$ лет (36–75). Общее состояние больных по шкале ECOG — 0–1 балла. Распространенность опухолевого процесса соответствовала II В и III В клиническим стадиям — 2 (8,3 %) и 22 (91,7 %) больных соответственно (табл. 1). Гистологический тип опухоли — аденокарцинома, в большинстве случаев с низкой степенью злокачественности (Low grade) — 87,5 %. Вовлеченность циркулярной границы резекции (CRM+) и наличие экстрамуральной сосудистой инвазии (EMVI+), по данным МРТ, отмечено в 16,7 % и 25 % случаев соответственно.

Основным критерием эффективности предоперационной химиотерапии являлся клинический, патоморфологический ответ опухоли и выживаемость больных. Клинический эффект оценивался на основании данных МРТ с использованием шкалы RECIST 1.1. Патоморфологический ответ изучался при помощи системы, предложенной А.М. Mandard Оценка выживаемости больных произведена с учетом частоты и сроков развития местных рецидивов, отдаленных метастазов и летальных исходов.

Контрольные обследования больных после завершения комбинированного лечения проводились каждые 3 мес. и включали видеоколоноскопию, МРТ органов малого таза, СКТ органов грудной и брюшной полости.

Для прогноза и мониторинга течения заболевания проведен анализ уровня метилирования циркулирующих маркеров в крови больных РПК. Материалом для исследования послужила венозная кровь. Забор крови производился до начала лечения, после предоперационной химиотерапии, через 10–15 дней после операции и далее каждые 3 мес. в рамках динамического наблюдения.

Выделение цирДНК и бисульфитная конверсия

Кровь (8 мл) забирали в вакуумные пробирки для сбора венозной крови BD Vacutainer. Далее кровь разделяли на плазму, клетки крови и связанные с поверхностью клеток фракции ДНК. Фракции цирДНК, связанной с поверхностью клеток (скп-цирДНК), были получены, как описано ранее [19]. Клетки крови инкубировали с 9 мл PBS, содержащими 5 мМ ЭДТА (5 мин., при $t = 25$ °C). Клетки осаждали центрифугированием и

Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика больных, абс.ч. (%)
Table 1. Clinical and morphological characteristics of patients, abs.h (%)

Критерий		Количество больных (n = 24)
Возраст		60 ± 5,6 лет (36–75)
Общее состояние больных по шкале ECOG, баллы	0	19 (79,2)
	1	5 (20,8)
Пол	мужчины	17 (70,8)
	женщины	7 (29,2)
Стадия, cTNM	II B (cT4aN0M0)	2 (8,3)
	III B (cT3–4aN0M0)	22 (91,7)
Глубина инвазии опухоли, cT	cT3	11 (45,8)
	cT4a	13 (54,2)
Состояние лимфоузлов, cN	cN0	2 (8,3)
	cN1	22 (91,7)
Аденокарцинома, степень злокачественности	Low grade	21 (87,5)
	High grade	3 (12,5)
Медиана дистального полюса опухоли, см		11 (8–14)
Циркулярная граница резекции (CRM) по МРТ	Положительная	4 (16,7)
	Отрицательная	20 (83,3)
Экстрамулярная сосудистая инвазия (EMVI) по МРТ	Да	6 (25)
	Нет	18 (75)

Таблица 2. Последовательности праймеров и зондов, применяемых в количественной метил-специфичной ПЦР
Table 2. Sequences of primers and probes used in the quantitative methyl-specific PCR

Ген	Последовательность 5'-3'
<i>SEPTIN9</i> -F	AAATAATCCCATCCAACTA
<i>SEPTIN9</i> -Rev	GATT-TEG-GTTGTTTATTAGTTATTATGT
<i>SEPTIN9</i> -Blocker	GTTATTATGTTGGATTTGTGGTTAATGTGTAG-SpC3
<i>SEPTIN9</i> -Probe	FAM-TTAACCGCGAAATCCGAC-BHQ1
<i>IKZF1</i> -F	GACGACGTATTTTTTCGTGTTTC
<i>IKZF1</i> -Rev	GCGCACCTCTCTCGACCG
<i>IKZF1</i> -Probe	FAM-TTTGTATCGGAGTAGCGATTTCGGGAG-BHQ1
LINE-1-F	TTTTGGAATAGGTGTGGTGT
LINE-1-Rev	ACTTACACTCCCACACAATA
LINE-1-Probe	FAM-TTGAAAAGCGTAATATTCGGGTGGGAGTGATT-BHQ-1

инкубировали с равным объемом 0,25 % раствора трипсина. Затем проводили инактивацию фермента посредством добавления ингибитора трипсина (4 мин., при t — 25 °C). Плазму, PBS/ЭДТА и трипсиновые элюаты центрифугировали в течение 20 мин. при 800 × g и хранили замороженными при t –40 °C. Скп-цирДНК выделяли из приготовленной смеси (3 мл PBS/ЭДТА и 1 мл трипсинового элюата) с использованием набора QIAmp DNA Micro kit (Qiagen, США) и модифицировали бисульфитом натрия с последующей очисткой с использованием набора «EZ DNA Methylation-Direct Kit» (Zymo Research, США).

Количественная метил-специфичная ПЦР

Концентрацию метилированных фрагментов генов *SEPTIN9* [20], *IKZF1* [21] определяли с помощью TaqMan ПЦР. Каждую реакцию про-

водили в конечном объеме 25 мкл, содержащем 2,5 мкл ДНК, 60 нМ специфического праймера для каждого гена, 30 нМ флуоресцентного зонда для каждого гена, 1 ед. ДНК-полимеразы, 10-кратный буфер для ПЦР и 25 нм dNTP, 50 нМ MgCl. Программа ПЦР включала следующие этапы: нагрев при t 95 °C — 10 мин., затем амплификацию в течение 40 циклов в следующем режиме: денатурация при t 95 °C — 10 сек., отжиг и детекция флуоресцентного сигнала при t 56 °C — 10 сек. для гена *SEPTIN9* и при t 60,4 °C — 10 сек. для гена *IKZF1*. Амплификация проводилась на приборе CFX96 (Bio-Rad, США). Концентрацию рассчитывали по калибровочной кривой, полученной путем последовательных разведений стандартной, полностью метилированной бисульфит-конвертированной ДНК человека с известной

концентрацией (Zymo Research, США) (100 % – 80 % – 25 % – 13 % – 6 % – 3 % – 1 %).

Концентрацию метилированных фрагментов LINE-1 (LINE-1-met, последовательность 251–331, GenBank X52235, ORFI регион) определяли с помощью TaqMan ПЦР. Кроме того, определяли концентрацию фрагментов LINE-1, не содержащих CpG-сайты (LINE-1-Ind, последовательность 162925–163131, GenBank AL162574.14) методом ПЦР с использованием флуоресцентного красителя EvaGreen (Biotium, USA). Амплификация проводилась на приборе

CFX96 (Bio-Rad, США). Протокол и условия реакций были описаны ранее [19]. Уровень метилирования LINE-1 вычисляли по следующей формуле: LINE-met/(LINE-1 met + LINE-1 Ind). Последовательности праймеров и зондов, использованных в ПЦР, представлены в табл. 2.

Статистический анализ данных проводили с использованием программ Statistica 8.0 (Манна – Уитни тест, метод Каплана – Майера для оценки выживаемости) и MedCalc software (Ostend, Belgium) (однофакторный дисперсионный анализ — One-way ANOVA).

Таблица 3. Результаты комбинированного лечения, абс.ч. (%)
Table 3. Results of combined treatment, abs.h (%)

Критерий		Количество больных (n = 24)
Количество курсов предоперационной химиотерапии, медиана		4 (3–6)
Клинический ответ опухоли	Полный регресс	---
	Частичный регресс	21 (87,5)
	Стабилизация	3 (12,5)
	Прогрессирование	---
Хирургический доступ	Лапароскопический	17 (70,8)
	Открытый	7 (29,2)
Вид операции	Передняя резекция прямой кишки	24 (100)
	Операция Гартмана	---
	БПЭ	---
Характер операции	R0	24 (100)
	R1	---
Глубина инвазии опухоли, урТ	урТ0	2 (8,3)
	урТ1	1 (4,2)
	урТ2	8 (33,3)
	урТ3	5 (20,8)
	урТ4а	8 (33,3)
Состояние лимфоузлов, урN	урN0	17 (70,8)
	урN1	4 (16,7)
	урN2	3 (12,5)
Патоморфологический ответ опухоли	TRG 1	2 (8,3)
	TRG 2	3 (12,5)
	TRG 3	5 (20,8)
	TRG 4	14 (58,3)
	TRG 5	---
Адьювантная химиотерапия	Да	10 (41,7)
	Нет	14 (58,3)

Таблица 4. Уровень метилирования LINE-1 элементов и генов SEPTIN9, IKZF1 в скп-цирДНК крови больных РПК

Table 4. Methylation level of LINE-1 elements and SEPTIN9, IKZF1 genes in csb-cirDNA from the blood of RC patients

Точки наблюдения	Уровень метилирования LINE-1*		Уровень метилирования SEPTIN9*		Уровень метилирования IKZF1*	
	До лечения / после химиотерапии	p = 0,05	57 ± 10 %	p = 0,04	38 ± 8 %	p = 0,06
До лечения / после операции	27 ± 7 %	p = 0,03	57 ± 10 %	p = 0,03	38 ± 8 %	p = 0,04
	42 ± 10 %		34 ± 7 %		27 ± 7 %	
	27 ± 7 %		25 ± 7 %		19 ± 5 %	
	81 ± 17 %					

* Mean ± SD.

Результаты

Непосредственные результаты комбинированного лечения больных РПК представлены в табл. 3. Всем больным была проведена предоперационная химиотерапия в количестве 3–6 курсов (медиана — 4). При оценке эффекта химиотерапии клинико-рентгенологический ответ опухоли был представлен следующим образом: частичный регресс — 21 (87,5 %) и стабилизация — 3 (12,5 %). Радикальные операции (R0) в объеме передней резекции прямой кишки были выполнены у всех больных (100 %). Послеоперационной летальности не было. Полный патоморфологический ответ опухоли зафиксирован у 2 (8,3 %) больных. Адъювантная химиотерапия (при урТ4 и/или урN+) проведена 10 (41,7 %) больным — общая продолжительность лечения до 6 мес., включая время предоперационной химиотерапии. Медиана наблюдения за больными составила 27 (8–48) мес. Несмотря на проводимую адъювантную химиотерапию у 4 (16,7 %) больных было выявлено прогрессирование РПК: в 2 (8,3 %) случаях — при урТ4aN+, EMVI+, TRG4 зафиксированы отдаленные метастазы в печень и легкие и в 2 (8,3 %) случаях — при урТ4aN+, CRM+, TRG4 развились местные рецидивы. В связи с этим у 1 (4,2 %) больного была выполнена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, у 3 (12,5 %) больных проводилась паллиативная химиотерапия, из них 1 (4,2 %) больной умер от прогрессирования.

Уровень метилирования циркулирующих маркеров в крови до и после комбинированного лечения

При анализе уровня метилирования циркулирующих маркеров в крови у больных РПК (в 92 % случаев — 22/24) (табл. 4) выявлено статистически значимое увеличение уровня метилирования LINE-1 в скп-цирДНК в 1,6 раза после предоперационной химиотерапии и в 3 раза после резекции опухоли относительно значений до начала лечения ($p \leq 0,05$).

После проведения предоперационной химиотерапии уровень метилирования гена *SEPTIN9* в скп-цирДНК у больных РПК (в 71 % случаев — 17/24) статистически значимо снижается в 1,7 раза, а после резекции опухоли — в 2,3 раза, по сравнению с показателями до лечения ($p \leq 0,05$).

В свою очередь после проведенного комбинированного лечения, включающего предоперационную химиотерапию и радикальную операцию, уровень метилирования гена *IKZF1* в скп-цирДНК у больных РПК (в 58 % случаев — 14/24) снижается в 2 раза, относительно данных до начала лечения ($p \leq 0,05$).

Показано, что в 83,3 % случаев (20/24) снижение уровня метилирования генов *IKZF1* (уровень менее 38 %), *SEPTIN9* (уровень менее 57 %) и повышение уровня метилирования LINE-1 (уровень более 57 %) было ассоциировано с безрецидивной выживаемостью (рис. 1). В качестве порогового значения уровня метилирования было выбрано среднее значение уровня метилирования для генов *IKZF1*, *SEPTIN9* и последовательностей LINE-1 в скп-цирДНК крови у больных РПК.

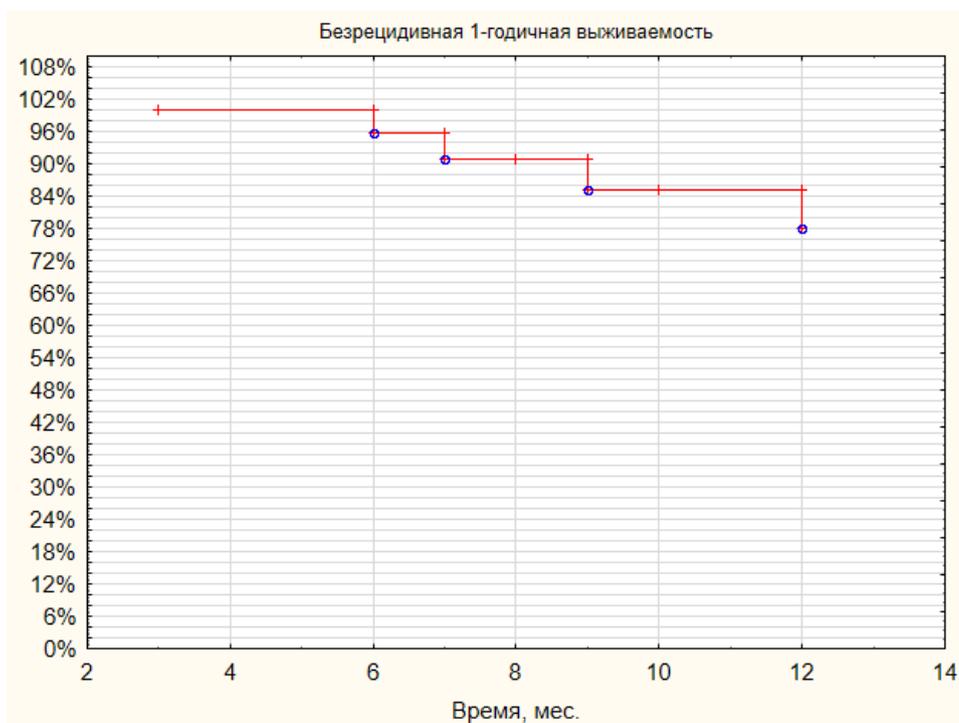


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость больных РПК
Fig. 1. Relapse-free survival of RC patients

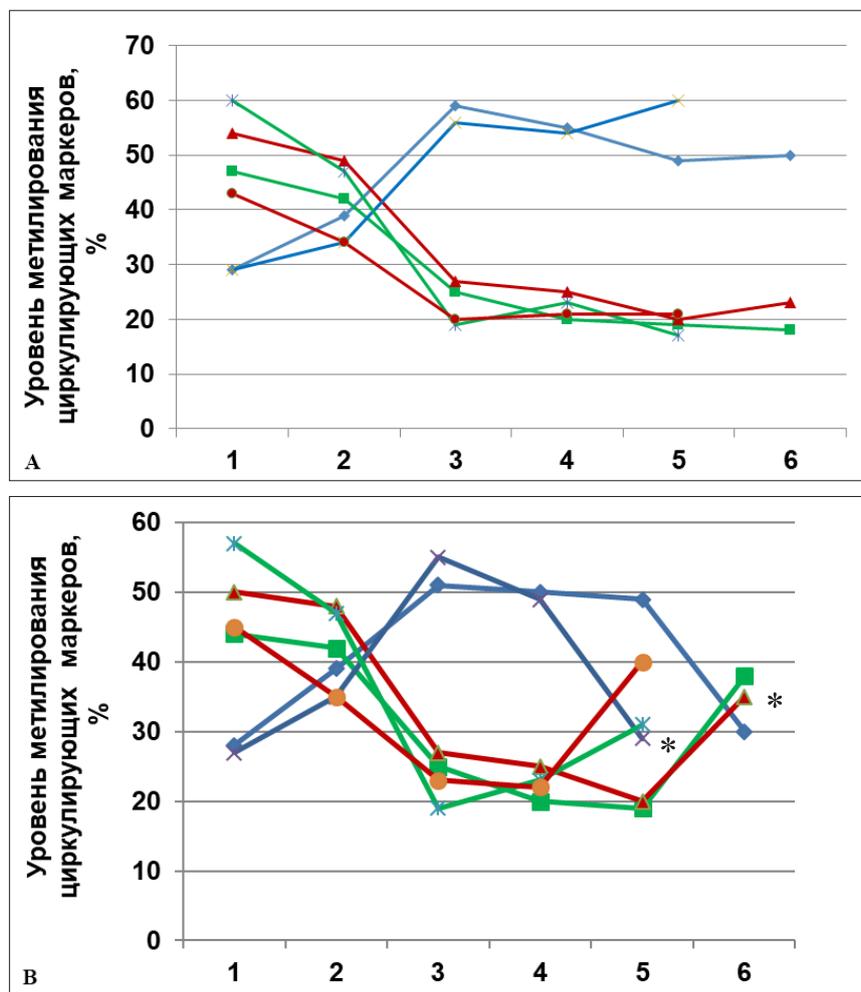


Рис. 2. Уровень метилирования для LINE-1 элементов, генов *SEPTIN9*, *IKZF1* в скп-цирДНК у больных РПК на этапах динамического наблюдения. А — без прогрессирования заболевания, В — при прогрессировании (синий — LINE-1 элементы, зеленый — ген *SEPTIN9*, коричневый — ген *IKZF1*); 1 — до лечения, 2 — после химиотерапии, 3 — на 10–15 сут. после операции, 4 — через 6 мес. после операции, 5 — через 9 мес., 6 — через 1 год. *время подтверждения клинического рецидива (по данным инструментальных методов обследования)

Fig. 2. Methylation level for LINE-1 elements, *SEPTIN9*, *IKZF1* genes in csb-cirDNA from the blood of RC patients at the stages of dynamic observation. A — without disease progression, B — with progression (blue — LINE-1 elements, green — *SEPTIN9* gene, brown — *IKZF1* gene); 1 — before treatment, 2 — after chemotherapy, 3 — on 10–15 days after surgery, 4 — 6 month after surgery, 5 — after 9 months, 6 — after 1 year. *time of confirmation of clinical recurrence (in accordance with instrumental survey methods)

Характер изменения уровня метилирования циркулирующих маркеров в крови на этапах динамического наблюдения

После завершения комбинированного лечения у 24 больных был продолжен анализ данных маркеров на этапах динамического наблюдения.

Было показано, что у 20 (83,3 %) больных без признаков прогрессирования заболевания уровень метилирования для генов *SEPTIN9*, *IKZF1* и LINE-1 элементов в скп-цирДНК не отличался от значений на 10–15 сут. после операции.

У 4 (16,7 %) больных через 6, 7, 9 и 12 мес. после завершения лечения во время контрольных обследований было установлено увеличение уровня метилирования генов *SEPTIN9*, *IKZF1* и снижение уровня метилирования LINE-1 элементов в скп-цирДНК по сравнению с уровнем на 10–15 сут. после резекции опухоли. При этом по результатам инструментальных методов об-

следования, признаков прогрессирования заболевания на данный момент выявлено не было. В связи с обнаруженными изменениями уровня метилирования циркулирующих маркеров в крови у этих больных через 1–2 мес. (медиана — 1,5) были проведены дополнительные контрольные обследования с использованием инструментальных методов, которые позволили клинически подтвердить прогрессирование РПК. На рис. 2 представлены в качестве примера случаи 2-х больных с признаками прогрессирования заболевания и 2-х больных без прогрессирования РПК.

При этом до начала комбинированного лечения различий по уровню метилирования для 3-х исследуемых метилированных маркеров в группе больных с рецидивом РПК (4/24) и в группе больных без признаков прогрессирования РПК (20/24) выявлено не было ($p \geq 0,05$).

Обсуждение

В исследовании К.А. Szigeti и соавт. выявлено снижение уровня метилирования LINE-1 в цирДНК больных КРР, по сравнению со здоровыми лицами. Было показано, что анализ уровня метилирования LINE-1 в цирДНК позволяет дифференцировать больных КРР от здоровых лиц с чувствительностью 67 % и специфичностью 90 % [22]. У больных раком легкого также установлено значительное снижение уровня метилирования LINE-1 в образцах скп-цир ДНК, по сравнению со здоровыми донорами [19]. Однако в литературе отсутствуют данные относительно изменений уровня метилирования LINE-1 в цирДНК крови в ответ на противоопухолевую терапию.

В настоящем исследовании было выявлено значительное повышение уровня метилирования LINE-1 у больных РПК после комбинированного лечения, по сравнению с уровнем до начала лечения ($p \leq 0,05$). Важно, что при прогрессировании РПК, установленном нами на этапах динамического наблюдения при помощи клинико-инструментальных методов обследования, отмечалось снижение уровня метилирования LINE-1. Вероятно, что низкий уровень метилирования LINE-1 ассоциирован с наличием опухоли, о чем также свидетельствует его увеличение после проведения комбинированного лечения. По нашим данным, изменения уровня метилирования LINE-1 в цирДНК крови могут служить информативным маркером рецидива при РПК. Поскольку ранее показано, что комбинированное определение уровня метилирования ретроэлементов в сочетании с однокопийными генами повышает чувствительность анализа при раке легкого [17], в настоящей работе у больных РПК был проанализирован уровень метилирования двух известных маркеров КРР – генов *SEPTIN9* и *IKZF1*.

Метилированный ген *SEPTIN9* (*mSEPTIN9*) показал высокий потенциал в качестве маркера мониторинга КРР в сочетании с компьютерной томографией [23]. Метилирование гена *mSEPTIN9* в периферической крови было связано с клинико-морфологическими и молекулярными характеристиками больных КРР (глубина инвазии, стадия TNM, статус *TP53*, статус MMR, статус *BRAF*, статус *PIK3CA*) [24]. Ранее установлено, что уровень *mSEPTIN9* снижается после радикальной резекции опухоли у больных КРР [25]. В связи с этим метилированный *SEPTIN9* является потенциальным маркером прогноза течения заболевания и раннего выявления рецидивов КРР [26–28].

Мы показали снижение уровня метилирования гена *SEPTIN9* в скп-цирДНК крови больных РПК после проведения предоперационной хими-

отерапии и радикальной операции относительно уровня до лечения ($p \leq 0,05$). В процессе мониторинга послеоперационный уровень метилирования гена *SEPTIN9* не изменялся в случае ремиссии заболевания, но существенно повышался у больных с прогрессированием РПК. Полученные данные подтверждают потенциальную прогностическую значимость этого маркера, как для эффективности противоопухолевого лечения, так и для прогноза клинического течения РПК.

Диагностическая значимость определения метилированного *IKZF1* при КРР была показана ранее [29, 30]. Наличие метилированного *IKZF1* в цирДНК плазмы крови у больных КРР в послеоперационном периоде связано с высоким риском развития рецидивов и низкими показателями выживаемости больных [13, 29, 30]. На сегодняшний день тест, включающий анализ метилированного гена *IKZF1* в комбинации с геном *BCAT1* (COLVERA™), доступен в США в виде лабораторного теста (LDT), разработанного для выявления резидуальной опухоли и мониторинга рецидивирующего КРР [31].

Полученные в настоящей работе результаты подтверждают значимость определения метилирования гена *IKZF1* как прогностического маркера при РПК. Мы показали, что уровень метилирования *IKZF1* в скп-цирДНК крови у больных РПК был снижен после проведенной противоопухолевой терапии, по сравнению с уровнем до лечения ($p \leq 0,05$). Кроме того, при мониторинге в случае отсутствия признаков прогрессирования заболевания сохранялся низкий уровень метилирования *IKZF1*, а при рецидиве РПК регистрировалось его увеличение.

Заключение

Получены новые данные о связи молекулярно-генетических маркеров, сопряженных с наличием опухоли, на основе циркулирующих эпигенетических ДНК-маркеров крови, с прогрессированием заболевания, что свидетельствует об их перспективности в качестве прогностических маркеров для больных РПК.

Ранее была показана значимость этих маркеров для диагностики КРР. По нашим данным, неблагоприятный исход заболевания у больных РПК характеризуется увеличением уровня метилирования генов *SEPTIN9*, *IKZF1* и снижением уровня метилирования LINE-1 элементов, по сравнению с уровнем, который отмечался на 10–15 сут. после операции. В связи с этим для трансляции в клиническую практику, необходимы дальнейшие исследования на независимой выборке с целью подтверждения значимости анализа уровня метилирования двух маркеров *SEPTIN9* и LINE-1 для оценки эффективности

предоперационной химиотерапии при проведении комбинированного лечения РПК и мониторинга течения заболевания.

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 одобрен локальным этическим комитетом по биомедицинской этике НИИ онкологии Томского НИМЦ. Протокол № 9 от 21.10.2019. Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Все больные подписывали 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 the Cancer Research Institute, Tomsk NRMС. Protocol № 9 dated 21 October 2019 (No. 9). All procedures performed in studies involving human participants were conducted in accordance with the ethical standards set out in the Declaration of Helsinki Protocol (2013). All patients provided written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке федерального бюджетного проекта FWNR-2022-0016. Работа выполнена при поддержке гранта РФФ (№ 22-15-00212 от 13.05.2022 «Транскриптомные и протеомные маркеры для прогноза и эффективности терапии метастатического рака толстой кишки») (<https://rscf.ru/en/project/22-15-00212/>).

Financing

The work was funded by the Federal Budget Project FWNR2022-0016. The study was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 22-15-00212 of 13 May 2022 «Transcriptomic and proteomic markers for the prognosis and effectiveness of therapy for metastatic colon cancer») (<https://rscf.ru/en/project/22-15-00212/>).

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Пономарева А.А., Рыкова Е.Ю. — проведение молекулярно-генетических исследований, анализ данных, написание статьи;

Добродеев А.Ю. — анализ данных, написание статьи; Тарасова А.С., Костромицкий Д.Н., Паталяк С.В. — клиническое обследование больных, сбор анамнеза и забор биологического материала;

Афанасьев С.Г. — редактирование статьи;

Чердынцева Н.В. — анализ данных, редактирование статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All the authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version prior to publication.

Ponomaryova A.A., Rykova E.Yu. — conducted molecular-genetic research, analyzed data and contributed to drafting of the article;

Dobrodeev A.Yu. — analyzed the data and contributed to the drafting of the article;

Tarasova A.S., Kostromitsky D.N., Patalyak S.V. — conducted clinical examinations of patients, collected anamnesis and biological material;

Afanasiev S.G. — was responsible for editing the article;

Cherdyntseva N.V. — conducted an analysis of the data and edited the article.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М. 2022; 252.-DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13. [Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow. 2022; 252.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13>. (In Rus)].
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209-249.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
3. Oronsky B., Reid T., Larson C., et al. Locally advanced rectal cancer: The past, present, and future. *Semin Oncol.* 2020; 47(1): 85-92.-DOI: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2020.02.001>.
4. Bahadoer R., Dijkstra A., Ettet B., et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22: 29-42.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30555-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30555-6).
5. Deng Y., Chi P., Lan P., et al. Neoadjuvant modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil plus radiation for locally advanced rectal cancer: final results of the Chinese FOWARC trial. *J Clin Oncol.* 2019; 37(34): 3223-3233.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.18.0230937:3223-3233>.
6. Невольских А.А., Авдеенко В.А., Белохвостова А.С., et al. Неoadъювантная химиотерапия как альтернатива лучевой терапии в лечении больных прогностически неблагоприятным раком прямой кишки. *Колопроктология.* 2022; 21(2): 91-104.-DOI: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-2-91-104>. [Nevolskikh A.A., Avdeenko V.A., Belohvostova A.S., et al. Neoadjuvant chemotherapy without radiation therapy for rectal cancer with negative prognosis. *Koloproktologia.* 2022; 21(2): 91-104.-DOI: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-2-91-104>. (In Rus)].
7. Добродеев А.Ю., Тарасова А.С., Афанасьев С.Г., et al. Результаты комбинированного лечения с предоперационной химиотерапией больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки. *Колопроктология.* 2023; 22(4): 45-52.-DOI: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-4-45-52>. [Dobrodeev A.Yu., Tarasova A.S., Afanasiev S.G., et al. Outcomes of multimodal treatment including preoperative chemotherapy for upper rectal cancer. *Koloproktologia.* 2023; 22(4): 45-52.-DOI: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-4-45-52>. (In Rus)].
8. Wang Y., Wang X., Chen J., et al. Comparative analysis of preoperative chemoradiotherapy and upfront surgery in the treatment of upper-half rectal cancer: oncological benefits, surgical outcomes, and cost implications. *Updates Surg.* 2024; 76(3): 949-62.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s13304-023-01744-9>.

9. Knebel F.H., Bettoni F., da Fonseca L.G., et al. Circulating tumor DNA detection in the management of anti-EGFR therapy for advanced colorectal cancer. *Front Oncol.* 2019; 22(9): 170.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00170>.
10. Dai X., Ren T., Zhang Y., Nan N. Methylation multiplicity and its clinical values in cancer. *ERMM.* 2021; 23(e2): 1-10.-DOI: <https://doi.org/10.1017/erm.2021.4>.
11. Guo M., Peng Y., Gao A., et al. Epigenetic heterogeneity in cancer. *Biomark Res.* 2019; 7: 23.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s40364-019-0174-y>.
12. Tulsyan S., Aftab M., Sisodiya S., et al. Molecular basis of epigenetic regulation in cancer diagnosis and treatment. *Front Genet.* 2022; 13: 885635.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.885635>.
13. Kong C., Fu T. Value of methylation markers in colorectal cancer (Review). *Oncol Rep.* 2021; 46(2): 177.-DOI: <https://doi.org/10.3892/or.2021.8128>.
14. Sun X., Guo Y., Zhang Y., et al. Colon cancer-related genes identification and function study based on single-cell multi-omics integration. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 789587.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.789587>.
15. Lamb Y.N., Dhillon S. Epi proColon 2.0 CE: a blood-based screening test for colorectal cancer. *Mol Diagn Ther.* 2017; 21(2): 225-232.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s40291-017-0259-y>.
16. Zhao G., Liu, X., Liu Y., et al. Methylated SFRP2 and SDC2 in stool specimens for colorectal cancer early detection: a cost-effective strategy for Chinese population. *J Cancer.* 2021; 12: 2665-2672.-DOI: <https://doi.org/10.7150/jca.52478>.
17. Ponomaryova A.A., Rykova E.Y., Gervas P.A., et al. Aberrant methylation of LINE-1 transposable elements: a search for cancer biomarkers. *Cells.* 2020; 9(9): 2017.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9092017>.
18. Rykova E.Y., Ponomaryova A.A., Zaporozhchenko I.A., et al. Circulating DNA-based lung cancer diagnostics and follow-up: looking for epigenetic markers. *Transl Cancer Res.* 2018; 7(S2): S153-S170.-DOI: <https://doi.org/10.21037/tcr.2018.02.08>.
19. Ponomaryova A.A., Rykova E.Y., Azhikina T.L., et al. Long interspersed nuclear element-1 methylation status in the circulating DNA from blood of patients with malignant and chronic inflammatory lung diseases. *Eur J Cancer Prev.* 2021; 30(2): 127-131.-DOI: <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000601>.
20. Warren J.D., Xiong W., Bunker A.M., et al. Septin 9 methylated DNA is a sensitive and specific blood test for colorectal cancer. *BMC Med.* 2011; 9: 133.-DOI: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-133>.
21. Pedersen S.K., Symonds E.L., Baker R.T., et al. Evaluation of an assay for methylated BCAT1 and IKZF1 in plasma for detection of colorectal neoplasia. *BMC Cancer.* 2015; 15: 654.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1674-2>.
22. Szigeti K.A., Kalmár A., Galamb O., et al. Global DNA hypomethylation of colorectal tumours detected in tissue and liquid biopsies may be related to decreased methyl-donor content. *BMC Cancer.* 2022; 22(1): 605.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09659-1>.
23. Sun J., Fei F., Zhang M., et al. The role of mSEPT9 in screening, diagnosis, and recurrence monitoring of colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2019; 19(1): 450.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5663-8>.
24. Sun J., Xu J., Sun C., et al. Screening and prognostic value of methylated septin9 and its association with clinicopathological and molecular characteristics in colorectal cancer. *Front Mol Biosci.* 2021; 8: 568818.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.568818>.
25. Jin S., Zhu D., Shao F., et al. Efficient detection and post-surgical monitoring of colon cancer with a multi-marker DNA methylation liquid biopsy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021; 118(5): e2017421118.-DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2017421118>.
26. Huang M., He J., Lai W., et al. Methylated septin 9 gene is an important prognostic marker in stage II and stage III colorectal cancer for evaluating local recurrence or distant metastasis after surgery. *BMC Gastroenterol.* 2022; 22(1): 87.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02172-6>.
27. Lu P., Zhu X., Song Y., et al. Methylated septin 9 as a promising biomarker in the diagnosis and recurrence monitoring of colorectal cancer. *Dis Markers.* 2022; 2022: 7087885.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/7087885>.
28. Yuan Z., Wang S., Ni K., et al. Circulating methylated SEPT9 DNA analyses to predict recurrence risk and adjuvant chemotherapy benefit in stage II to III colorectal cancer. *Med Sci Monit.* 2022; 28: e937757.-DOI: <https://doi.org/10.12659/MSM.937757>.
29. Nassar F.J., Msheik Z.S., Nasr R.R., Temraz S.N. Methylated circulating tumor DNA as a biomarker for colorectal cancer diagnosis, prognosis, and prediction. *Clin Epigenetics.* 2021; 13(1): 111.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13148-021-01095-5>.
30. Pedersen S.K., Symonds E.L., Roy A.C., et al. Detection of methylated BCAT1 and IKZF1 after curative-intent treatment as a prognostic indicator for colorectal cancer recurrence. *Cancer Med.* 2023; 12(2): 1319-1329.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.5008>.
31. Murray D.H., Symonds E.L., Young G.P., et al. Relationship between post-surgery detection of methylated circulating tumor DNA with risk of residual disease and recurrence-free survival. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018; 144(9): 1741-1750.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00432-018-2701-x>.

Поступила в редакцию / Received / 01.04.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 08.04.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 11.04.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Анастасия Алексеевна Пономарева / Anastasia A. Ponomaryova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2060-4840>.
 Алексей Юрьевич Добродеев / Alexey Yu. Dobrodeev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2748-0644>.
 Анна Сергеевна Тарасова / Anna S. Tarasova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6247-3434>.
 Сергей Геннадьевич Афанасьев / Sergey G. Afanasiev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4701-0375>.
 Дмитрий Николаевич Костромицкий / Dmitriy N. Kostromitsky / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5691-2349>.
 Станислав Викторович Паталяк / Stanislav V. Patalyak / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9468-1980>.
 Елена Юрьевна Рыкова / Elena Yu. Rykova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7394-0181>.
 Надежда Викторовна Чердынцева / Nadezhda V. Cherdyntseva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1526-9013>.





© О.И. Кит, Е.А. Дженкова, Э.А. Мирзоян, И.А. Новикова, А.Б. Сагакянц, Е.Ю. Златник, Е.С. Бондаренко, Г.В. Каминский, С.А. Малинин, Л.Х. Чалхахян, Э.К. Алексеев, А.А. Антонян, С.Н. Димитриади

Прогностические иммунологические факторы лимфогенного метастазирования при раке ободочной кишки

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

© Oleg I. Kit, Elena A. Djenkova, Ellada A. Mirzoyan, Inna A. Novikova, Alexandr B. Sagakyants, Elena Yu. Zlatnik, Elena S. Bondarenko, Gennadiy V. Kaminsky, Sergey A. Malinin, Lusigen Kh. Chalkhakhyan, Eduard K. Alekseev, Artur A. Antonyan, Sergey N. Dimitriadi

Prognostic Immunological Factors of Lymphogenic Metastasis in Colon Cancer

National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, the Russian Federation

Введение. Корректная оценка стадии и прогноза является основой успешного лечения любой опухоли.

Цель. Оценить роль ряда иммунологических параметров локального иммунитета при раке ободочной кишки (РОК) в зависимости от распространенности процесса и на основании полученных данных разработать комплексную модель для определения вероятности лимфогенного метастазирования опухоли.

Материалы и методы. В работу включено 50 пациентов РОК: с поражением лимфатических узлов (N^+) — 27 пациентов (54 %), без поражения (N_0) — 23 пациента (46 %). Из ткани опухоли, перитуморальной зоны (1–3 см от опухоли), линии резекции (~10 см от опухоли) была получена клеточная суспензия для выявления основных субпопуляций лимфоцитов, а также определения экспрессии TLRs (2, 3, 4) на $CD45^+$ (лимфоцитах), $CD45$ -EpCAM⁺ (эпителиальные клетки). Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы STATISTICA 13.3.

Результаты. В тканях опухоли у пациентов с N_0 увеличено количество Т-лимфоцитов, натуральных киллеров (NK). В перитуморальной зоне при N_0 отмечено более низкое содержание $CD19^+$, а при N^+ — двойных позитивных лимфоцитов (ДП), NK ($p < 0,05$). Для тканей опухолей группы N_0 , в отличие от N^+ , характерно уменьшение количества опухолевых клеток, экспрессирующих TLR3. В перитуморальной зоне обеих групп отмечено разнонаправленное изменение количества клеток, которые экспрессируют TLR2: уменьшение — при N_0 , увеличение — при N^+ ($p < 0,05$). При анализе относительного количества лимфоцитов во фрагментах тканей первичных опухолей пациентов с N_0 отмечено уменьшение относительного количества клеток, экспрессирующих TLR2, и увеличение экспрессирующих TLR3,4, а для пациентов N^+ отмечено увеличение количества клеток, которые экспрессируют TLR4 в 2,5 раз ($p < 0,05$). С помощью метода логистической регрессии была разработана комплексная модель для определения вероятности лимфогенного метастазирования РОК. Индивидуальные значения пациентов подставляются в математическую модель и рассчитывается вероятность N^+ (диагностическая чувствительность — 89,1 %, специфичность — 88,2 %).

Introduction. Correct assessment of stage and prognosis is the basis for successful treatment of any tumor.

Aim. To evaluate the role of immunological parameters of local immunity in colon cancer (CRC) and to develop a complex model for determining the probability of lymphogenic metastasis of the tumor based on the prevalence of the process.

Materials and Methods. The study included 50 patients with CRC, of whom 27 (54 %) had lymph node involvement (N^+) and 23 (46 %) had no involvement (N_0). Cell suspensions were obtained from tumor tissue, the peritumor zone (1–3 cm from the tumor) and the resection line (~10 cm from the tumor) to identify the major lymphocyte subpopulations and to determine the expression of TLRs (2, 3, 4) on $CD45^+$ lymphocytes and $CD45$ -EpCAM⁺ epithelial cells. STATISTICA 13.3 was used for statistical analysis of the study results.

Results. N_0 patients showed increased numbers of T-lymphocytes, natural killer (NK) cells, in tumor tissue. In the peritumoral zone of N_0 , a lower content of $CD19^+$ was observed, while in N^+ , double positive lymphocytes (DP) and NK showed a decrease ($p < 0.05$). Tumor tissues from the N_0 group showed a decrease in the number of tumor cells expressing TLR3, in contrast to the N^+ group. In the peritumoral zone of both the groups, there was a multidirectional change in the number of cells expressing TLR2: a decrease in N_0 and an increase in N^+ ($p < 0.05$). When analyzing the relative number of lymphocytes in tissue fragments of primary tumors of patients with N_0 , we observed a decrease in the relative number of cells expressing TLR2 and an increase in the number of cells expressing TLR3 and TLR4. For patients with N^+ , we noted a 2.5-fold increase in the number of cells expressing TLR4 ($p < 0.05$). We developed a comprehensive model using the logistic regression method to determine the probability of lymphogenic metastasis of CRC. The mathematical model was used to calculate the N^+ probability based on individual patient values. The diagnostic sensitivity was 89.1 % and the specificity was 88.2 %.

Выводы. Предложенная модель позволит прогнозировать распространенность процесса на предоперационном этапе у больных РОК, а также может стать одним из методов уточняющей диагностики в стадировании процесса.

Ключевые слова: рак ободочной кишки; локальный иммунитет; прогностические факторы; лимфогенное метастазирование

Для цитирования: Кит О.И., Дженкова Е.А., Мирзоян Э.А., Новикова И.А., Сагакянц А.Б., Златник Е.Ю., Бондаренко Е.С., Каминский Г.В., Малинин С.А., Чалхакян Л.Х., Алексеев Э.К., Антонян А.А., Димитриади С.Н. Прогностические иммунологические факторы лимфогенного метастазирования при раке ободочной кишки. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(5): 920-927.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-920-927

✉ Контакты: Мирзоян Эллада Арменовна, ellada.mirzoyan@yandex.ru

Введение

Колоректальный рак (КРР) является актуальной проблемой онкологии, более 2/3 случаев которого приходится на рак ободочной кишки (РОК) [1–3].

Важным этапом эволюции первичной опухоли является ее способность к метастазированию, а своевременное радикальное оперативное вмешательство является основным моментом в лечении РОК [4]. Наличие пораженных лимфатических узлов (ЛУ), а также их локализация и количество являются факторами прогноза течения заболевания и имеют важное значение в принятии решения о вариантах дальнейшей тактики лечения [5, 6, 7].

Основным направлением на сегодняшний день в онкологии является изучение роли различных звеньев иммунной системы (ИС) в возникновении, течении, прогрессировании онкологического заболевания. Факт доказанной двойственной роли ИС определяет актуальность изучения роли отдельных компонентов адаптивного и врожденного иммунитета в колоректальной карциногенезе [8].

Известно, что ткань первичной опухоли при КРР инфильтрирована различными воспалительными и иммунными клетками (наиболее значимые Т-лимфоциты). В литературе имеется ряд работ, посвященных изучению опухоль-инфильтрирующих иммунокомпетентных клеток и оценке их прогностической значимости при КРР [9–12].

В механизмах активации и реализации функций врожденного иммунитета особая роль принадлежит паттерн-распознающим рецепторам (PPR, Pattern Recognition Receptors, PRRs), одними из представителей которых являются Толл-подобные рецепторы (Toll like receptors, TLRs) [14]. TLRs могут экспрессироваться не только на клетках врожденного иммунитета, но и на клетках колоректальной опухоли [13, 14].

Известно, что высокая экспрессия TLR4 связана с неблагоприятным прогнозом при КРР, что

Conclusion. The proposed model will make it possible to predict the prevalence of the process at the preoperative stage in CRC patients, and may also become one of the methods for clarifying the diagnosis in process staging.

Keywords: colon cancer; local immunity; prognostic factors; lymphogenous metastasis

For Citation: Oleg I. Kit, Elena A. Djenkova, Ellada A. Mirzoyan, Inna A. Novikova, Alexandr B. Sagakyants, Elena Yu. Zlatnik, Elena S. Bondarenko, Gennadiy V. Kaminsky, Sergey A. Malinin, Lusigen Kh. Chalkhakhyan, Eduard K. Alekseev, Artur A. Antonyan, Sergey N. Dimitriadi. Prognostic immunological factors of lymphogenic metastasis in colon cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(5): 920-927. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-920-927

позволяет рассматривать его как потенциальный маркер прогрессирования заболевания [15, 16].

Различные генетические варианты в TLR2, TLR3 и TLR4 могут влиять на развитие КРР, а также на выживаемость после установления диагноза, однако механизмы этого явления остаются малоизученными и не до конца понятными [17, 18].

Известен широкий спектр исследований по изучению опухоль-инфильтрирующих и опухоль-ассоциированных иммунокомпетентных клеток, экспрессии ряда TLR на иммунокомпетентных клетках (ИКК) (макрофагах, нейтрофилах, различных лимфоцитах) и опухолевых клетках, однако в данных работах не проводилась детальная и комплексная оценка иммунологических факторов в опухолевой ткани, перитуморальной зоне и линии резекции при РОК, учитывая наличие лимфогенных метастазов.

Таким образом, не вызывает сомнения важность изучения роли опухолевой инфильтрации лимфоцитами, а также оценка экспрессии TLRs в опухолях ободочной кишки, которые определяют биологические свойства опухоли и особенности клинического течения заболевания, с последующим проецированием полученных результатов на вероятность лимфогенного метастазирования. Целью исследования является оценка роли ряда иммунологических параметров локального иммунитета при РОК в зависимости от распространенности процесса, и на основании полученных данных разработать комплексную модель для определения вероятности лимфогенного метастазирования опухоли.

Материалы и методы

В данное исследование были включены 50 больных с РОК, проходившие лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в 2021 г.

В группе больных возрастной диапазон составил 35–86 лет. В процентном соотношении женщины составили большую часть выборки —

26 (52 %). Медиана возраста (Me) и интерквартильного размаха 25 и 75 процентиля составила 54 [53; 60]. Для оценки распространения РОК мы использовали международную классификацию по TNM № 8 (пересмотр 2019). В изучаемой группе было выявлено следующее распределение по стадиям: I — 4 пациента (8 %), II — 25 (50 %), III — 21 (42 %). Распространение опухоли в пределах кишечной стенки (T1-3) было отмечено у 38 (76 %) пациентов, а опухоль, которая проросла в другие органы и/или висцеральную брюшину T4 — у 12 (24 %). Региональные ЛУ (N⁺) поражены у 27 пациентов (54 %).

В зависимости от локализации опухолевого процесса (правая и левая половина ободочной кишки) пациенты были разделены на 2 равные группы по 25 человек в каждой. У всех пациентов была выявлена аденокарцинома с различной степенью дифференцировки опухоли: большинство пациентов имели G2 (умереннодифференцированную) аденокарциному (80 %). Всем больным на первом этапе проводили хирургическое лечение (гемиколэктомия правосторонняя/левосторонняя, резекция сигмовидной кишки). У 31 (62 %) пациента хирургическое вмешательство дополнялось стандартной лимфаденэктомией, а у 19 (38 %) — расширенной. Из ткани опухоли, перитуморальной зоны (1–3 см от опухоли), линии резекции (условно-здоровая ткань, ~ 10 см от опухоли) была получена клеточная суспензия, которую обрабатывали при помощи панели антител (Becton Dickinson, USA) для выявления основных субпопуляций лейкоцитов и лимфоцитов. Также была определена экспрессия TLR2, TLR3, TLR4 на клетках с фенотипом CD45⁺, CD45⁻ с использованием проточного цитометра BD FACSCanto (Becton Dickinson, USA). Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы STATISTICA 13.3 (StatSoft Inc., США), что предполагало расчёт основных статистических характеристик, определение характера распределения определяемых показателей с использованием критерия Шапиро – Уилка. В связи с тем, что полученные результаты имели ненормальное распределение, они представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха — 25 и 75 процентиля (Me [LQ; UQ]). Достоверность отличий между выборками оценивали с использованием критерия Манна – Уитни. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ локального содержания субпопуляций лимфоцитов при РОК в зависимости от

вовлечения в опухолевый процесс регионарных ЛУ показал, что в тканях первичной опухоли пациентов обеих групп отмечено увеличение общего количества лимфоцитов (CD45⁺), а также уменьшение двойных позитивных (ДП), двойных негативных (ДН), натуральных киллерных Т-лимфоцитов (НКТ), В-лимфоцитов, по сравнению с линией резекции. Однако в опухолях у пациентов с N0 выявлено увеличение Т-лимфоцитов, натуральных киллеров (NK), по сравнению с линией резекции ($p < 0,05$).

В перитуморальной зоне обеих групп выявлено высокое содержание CD45⁺, однако в группе N0 отмечено более низкое содержание CD19⁺ и высокое – NK клеток, а у пациентов с N⁺ низкое количество ДП, NK ($p < 0,05$) (рис. 1).

В обеих группах выявлено значительное увеличение эпителиальных клеток (CD45⁻), экспрессирующих TLR4 в 6,3 и в 3,1 раз соответственно, и снижение клеток, экспрессирующих TLR2. Для тканей первичных опухолей группы N0 характерно уменьшение количества опухолевых клеток, экспрессирующих TLR3, по сравнению с линией резекции ($p < 0,05$) (рис. 2).

В перитуморальной зоне опухолей 2-х сравниваемых групп наблюдается увеличение клеток с фенотипом CD45⁻, экспрессирующих TLR4, а также разнонаправленное изменение количества клеток, экспрессирующих TLR2: уменьшение — при N0, увеличение — при N⁺. Для перитуморальной зоны группы N0 отмечено снижение клеток, экспрессирующих TLR3 ($p < 0,05$) (рис. 2).

В тканях первичных опухолей пациентов группы N0 наблюдается уменьшение относительного количества клеток с фенотипом CD45⁺, экспрессирующих TLR2, и увеличение экспрессирующих TLR3,4, в то время как для пациентов из группы N⁺ отмечено лишь значительное увеличение количества клеток, которые экспрессируют TLR4 в 2,5 раз, по сравнению с линией резекции ($p < 0,05$). Выявлены различия, касаемые перитуморальной зоны группы N0: увеличение клеток, которые экспрессируют TLR2, TLR3, и снижение клеток, экспрессирующих TLR4 ($p < 0,05$), при сравнении с условно-здоровой тканью (рис. 3).

Все выше перечисленные результаты легли в основу следующего этапа нашего исследования, а именно в поиске прогностических иммунологических факторов лимфогенного метастазирования.

При анализе дискриминантной мощности иммунологических показателей в тканях первичной опухоли у пациентов N0/+ выявлено, что наибольшей высокой прогностической значимостью для формирования заключения о наличии лимфогенных метастазов обладает ряд показателей:

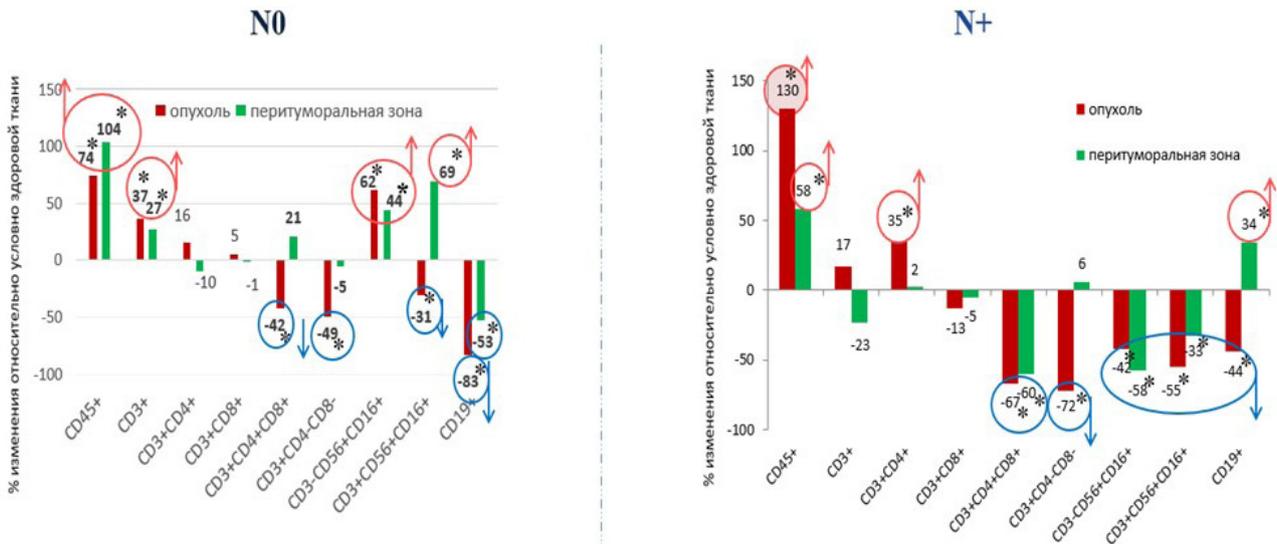


Рис. 1. Особенности локального популяционного и субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток при РОК в зависимости от критерия N

Пояснения: CD45⁺ — общее число лимфоцитов (лимф), CD3⁺ — Т-лимфоциты, CD3⁺CD4⁺ — Т-лимфоциты хелперы, CD3⁺CD8⁺ — цитотоксические Т-лимфоциты, CD3⁺CD4⁺CD8⁺ — двойные положительные лимфоциты (ДП), CD3⁺CD4⁻CD8⁻ — двойные отрицательные лимфоциты (ДН), CD3⁻CD56⁺CD16⁺ — NK-лимфоциты, CD3⁺CD56⁺CD16⁺ — NKT лимфоциты, CD19⁺ — В-лимфоциты

* — статистически достоверные отличия относительно условно здоровой ткани, p < 0,05

Fig. 1. Characteristics of the local population and subpopulation composition of immunocompetent cells in CRC according to N criteria
 Legend. CD45⁺ — total lymphocytes (lymph), CD3⁺ — T lymphocytes, CD3⁺CD4⁺ — T helper lymphocytes (ThLs), CD3⁺CD8⁺ — cytotoxic T lymphocytes (CTLs), CD3⁺CD4⁺CD8⁺ — double positive lymphocytes (DP), CD3⁺CD4⁻CD8⁻ — double negative lymphocytes (DN), CD3⁻CD56⁺CD16⁺ — NK lymphocytes, CD3⁺CD56⁺CD16⁺ — NKT lymphocytes, CD19⁺ — B lymphocytes.

* — statistically significant differences compared to conditionally healthy tissue, p < 0.05

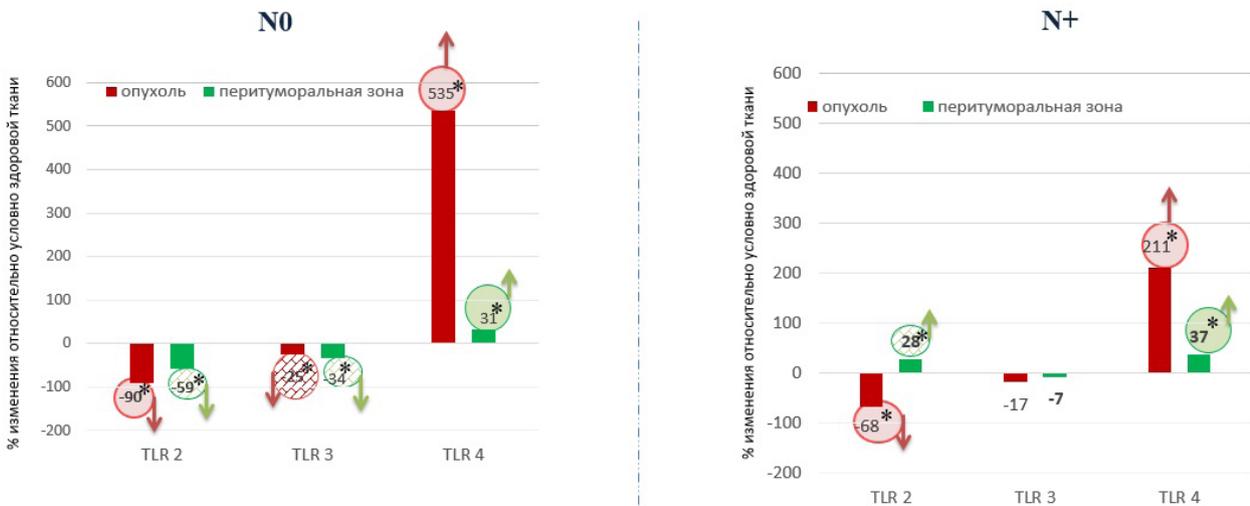


Рис. 2. Относительное содержание эпителиальных клеток (CD45-), которые экспрессируют TLR 2, TLR 3, TLR 4, при РОК в зависимости от критерия N

Пояснения: группа клеток с фенотипом CD45- эпителиальные клетки опухолевого происхождения, * — статистически достоверные отличия относительно условно здоровой ткани, p < 0,05

Fig. 2. Relative content of epithelial cells (CD45-) expressing TLR 2, TLR 3, TLR 4 in CRC according to N criterion
 Legend. The group of cells with the CD45 phenotype are epithelial cells of tumor origin, * — statistically significant differences compared to conditionally healthy tissue, p < 0.05

- лимф оп — общее число лимфоцитов в опухолевой ткани;
- CD3⁺оп — Т-лимфоциты в опухолевой ткани;
- CD45-TLR2⁺оп — клетки CD45-, экспрессирующие TLR2⁺ в опухолевой ткани;
- CD45-TLR4⁺оп — клетки CD45-, экспрессирующие TLR4⁺ в опухолевой ткани;

- CD45⁺TLR2⁺оп — клетки CD45⁺, экспрессирующие TLR2⁺ в опухолевой ткани;
- CD45⁺TLR4⁺оп — клетки CD45⁺, экспрессирующие TLR4⁺ в опухолевой ткани.

С помощью метода логистической регрессии была разработана комплексная модель для определения вероятности лимфогенного метастазирования опухоли.

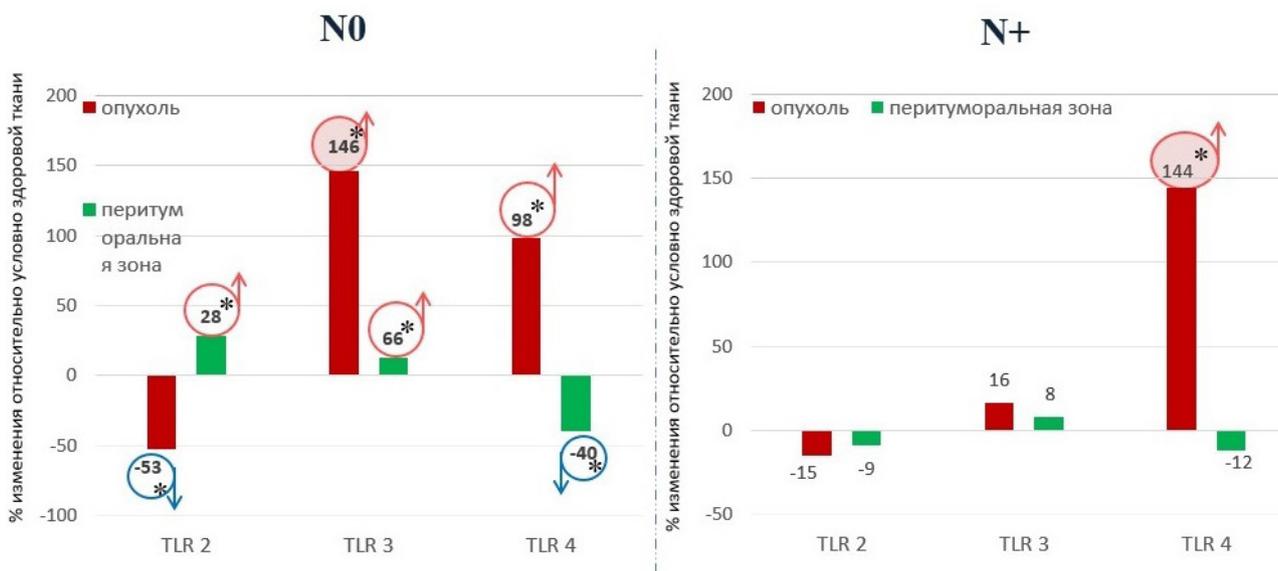


Рис. 3. Относительное содержание лимфоцитов (CD45+), которые экспрессируют TLR 2, TLR 3, TLR 4, при ПОК в зависимости от критерия N

Пояснения: CD45+ — популяция лимфоцитов, * — статистически достоверные отличия относительно условно здоровой ткани, $p < 0,05$

Fig. 3. Relative content of lymphocytes (CD45+) expressing TLR2, TLR3, TLR4, in CRC, according to N criterion

Legend. CD45+ — lymphocyte population, * — statistically significant differences compared to conditionally healthy tissue, $p < 0.05$

Величина вероятности лимфогенного метастазирования (Z) опухолей ободочной кишки соответствует формуле:

$$Z = \frac{\exp(P)}{1 + \exp(P)},$$

где $P = 0,315 \times \text{лимфоп} + 0,048 \times \text{CD3}^+_{\text{оп}} + 0,014 \times \text{CD45-TLR2}^+_{\text{оп}} + 0,016 \times \text{CD45-TLR4}^+_{\text{оп}} + 0,2 \times \text{CD45}^+_{\text{оп}} - 0,13 \times \text{CD45}^+_{\text{оп}} - 5,24$.

Индивидуальные значения пациента подставляются в математическую модель и рассчитывается вероятность лимфогенного метастазирования опухоли. По результатам ROC анализа, при превышении значения Z выше 0,25 включительно формируется вывод о наличии лимфогенного метастазирования опухоли (диагностическая чувствительность — 89,1 %, диагностическая специфичность — 88,2 %).

Получив обоснование применения комплексной математической модели при анализе фрагментов опухолевой ткани, полученных в ходе оперативного вмешательства, нами было решено проверить информативность ее использования на предоперационном этапе. С этой целью во время проведения колоноскопии на предоперационном этапе, у 10 пациентов были взяты фрагменты ткани первичной ткани опухоли, в которых определялись аналогичные иммунологические показатели. Информативность модели была доказана и на дооперационном этапе, в результате чего получен патент на изобретение [19] (патент на изобретение РФ № 2800534).

Обсуждение

Анализ изученных показателей иммунного микроокружения, проведенный с учетом критерия N, позволил нам выявить следующее. В группе N+, по сравнению с N0, отмечено больше лимфоцитов за счет В-клеток, ее перитуморальная зона характеризуется также более высоким количеством В-лимфоцитов и DN Т-клеток и меньшим — CD3+, ДП, НК- и NKT-подобных клеток; напротив, в линии резекции N+ опухолей обнаружен более высокий уровень CD45+, ДП, ДН, НК- и NKT-подобных клеток при более низком уровне В-лимфоцитов. Кроме того, в группе пациентов, у которых выявлено поражение ЛУ наблюдаются более высокие значения CD45-TLR4+ клеток в перитуморальной зоне (в 1,6 раза) и в линии резекции (в 1,5 раза) при более низком уровне в последней CD45-TLR2+ клеток (в 2,4 раза) и CD45-TLR3+ клеток (в 1,1 раза). При этом в ткани опухоли происходило нарастание уровня CD45+TLR2+ клеток (в 2,8 раза), в перитуморальной зоне — уровня CD45+TLR3+ клеток (в 2 раза) и CD45+TLR2+ клеток (в 1,5 раза) и CD45+TLR3+ клеток (в 2 раза). При N0 количество CD45+TLR2+ клеток в перитуморальной зоне и линии резекции превышало данный показатель в опухоли в 2,1 и 2,7 раз соответственно, тогда как при их поражении уровни этих клеток были практически одинаковы во всех исследованных образцах, что говорит об их накоплении в опухолевой ткани. Напротив, CD45+TLR3+ клетки выявлялись в большем количестве в опухоли без метастазирования, где

превышали уровни в тканях линии резекции (в 2,5 раза) и перитуморальной зоне (в 2,2 раза), а в метастазирующих опухолях показатели в исследованных фрагментах различались всего на 6–12 %.

Судя по полученным результатам, экспрессия TLR на лимфоцитах и негемопоэтических клетках, возможно, может играть неодинаковую роль в прогрессировании РОК. Так, ткань опухоли характеризуется максимальным среди всех тканевых образцов уровнем CD45-TLR4⁺ и минимальным CD45-TLR2⁺ клеток, но наиболее выраженное повышение экспрессии TLR4 происходит в ней при увеличении глубины инвазии преимущественно за счет нарастания количества CD45⁺TLR4⁺ клеток. Метастазирование в региональные ЛУ также характеризуется снижением TLR2 и TLR3 при повышении TLR4 в неопухолевых тканевых образцах за счет экспрессии этих рецепторов на CD45- клетках, тогда как по содержанию CD45⁺TLR2 и CD45⁺TLR3⁺ клеток перитуморальной зоны и линии резекции приближаются к опухолевой ткани. Кроме того, уровень CD45⁺TLR3⁺ клеток в опухоли оказался выше, чем уровень CD45-TLR3⁺ вне зависимости от глубины инвазии и наличия метастазирования.

Таким образом, у больных РОК N0 сдерживающим фактором роста опухоли являются NK-клетки врожденной иммунной системы, которые первые осуществляют противоопухолевый иммунный надзор и реализуют контроль над метастазированием, аналогичная тенденция наблюдается и в перитуморальном микроокружении опухоли, которая в данном случае, по нашему мнению, является буферной зоной опухоли.

Сегодня известны различные способы прогнозирования метастазирования рака толстой кишки, большинство из которых связано с прогнозированием гематогенных метастазов. Один из способов прогнозирования метастазирования основан на определении степени дифференцировки опухоли: low-grade и high-grade новообразования (World Health Organization Classification of Tumours; 2000). Известно, что аденокарциномы толстой кишки со степенью дифференцировки low-grade имеют благоприятный клинический прогноз, для high-grade аденокарцином характерен высокий риск развития метастазирования и плохой прогноз клинического течения заболевания [20].

Из патентных источников также известен «Способ прогнозирования лимфогенного метастазирования при аденокарциноме толстого кишечника». Суть данной методики заключается в макроскопическом исследовании первичной опухоли, линий резекции и всех удаленных во время операции ЛУ, а также морфологического исследования препаратов ткани первичной опухоли на светооптическом уровне: проводят имму-

ногистохимическое исследование по стандартной методике согласно протоколам, для которого используют следующие антитела: Rb pAb to Beclin 1 (ab62472, Abcam), Rb Anti-mTOR PAb (E1 8590, Bioscience), p53 Protein (Clone DO-7, monoclonal mouse, RTU, Dako), Ki67 Antigen (Clone MIB-1, monoclonal mouse, RTU, Dako), Bcl2 Oncoprotein (Clone 124, monoclonal mouse, RTU, Dako), (заявка RU 2 688 678 C1, МПК G01N 33/48). Авторами была разработана формула вероятность развития лимфогенных метастазов: при вероятности $P \geq 50\%$ определяют высокий, а при вероятности $P < 50\%$ определяют низкий риск развития лимфогенных метастазов [21].

В статье Е.Ю. Златник с соавт. (2022) были определены ряд прогностических факторов неблагоприятного течения КРР: высокие уровни IL-6, IL-10, моноцитов и гранулоцитов, отвечающих на fMLF в крови, повышение уровня NKT клеток и опухолевых стволовых клеток (ОСК) при снижении МНС-экспрессирующих опухолевых клеток в ткани. У 299 пациентов РОК проведено изучение уровней ЦОК и ОСК с их прогностической значимостью с разделением полученных значений на ранги [22].

В результате проведенного нами изучения параметров локального иммунитета была разработана прогностическая дискриминантная модель, которая по совокупности иммунологических показателей ткани опухоли позволяет прогнозировать риск развития лимфогенного метастазирования РОК.

Заключение

1. У пациентов РОК с N0 в тканях первичной опухоли отмечено низкое содержание В-лимфоцитов (на 83 %) и клеток CD45- (TLR2 на 90 % и TLR3 на 25 %) при этом, увеличение количества Т-лимфоцитов, в т. ч. с экспрессией TLR3 (в 2,5 раз) и NK клеток (на 62 %) ($p < 0,05$).

2. При N⁺ выявлено низкое содержание NK (42 %) и наиболее низкий уровень NKT (55 %), ДП (67 %), ДН (72 %), но при этом повышенный CD45⁺ (в 2,3 раза) с экспрессией TLR4 (в 2,5 раза) и CD4⁺лимфоцитов, по сравнению с линией резекцией ($p < 0,05$).

3. В перитуморальной зоне первичной опухоли при N0 отмечается высокий уровень Т- и NK-клеток, при низком — В-лимфоцитов, противоположная тенденция наблюдается в группе N⁺ ($p < 0,05$).

4. На основании проведенного анализа клинических и локальных иммунологических параметров пациентов РОК была предложена математическая модель прогнозирования лимфогенного метастазирования, которую можно

использовать в качестве уточняющей диагностики на дооперационном этапе (диагностическая чувствительность — 89,1 %, диагностическая специфичность — 88,2 %) (Патент на изобретение РФ № 2800534; опубл. 24.07.2023, Бюл. № 21. — 11 с). Предложенная модель позволит прогнозировать распространенность процесса не предоперационном этапе у больных РОК, а также может стать одним из методов уточняющей диагностики в стадировании процесса.

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 процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России протокол № 32 от 08.10.2020. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures involving human subjects were performed in accordance with the Declaration of Helsinki (2013). The study was approved by the Ethics Committee of the National Medical Research Centre of Oncology of the Ministry of Health of Russia, Protocol No. 32, dated 08.10.2020. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Работа выполнена в рамках выполнения государственного задания по теме «Разработка прогностических и предиктивных алгоритмов на основе выявления новых иммунологических и молекулярно-генетических характеристик злокачественных опухолей и их микроокружения», рег. № 121031100251-9.

Financing

The work was carried out within the framework of the government assignment 'Development of prognostic and predictive algorithms based on the identification of new immunological and molecular-genetic characteristics of malignant tumors and their microenvironment', Reg. No. 121031100251-9.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Кит О.И., Дженкова Е.А., Новикова И.А., Сагакянц А.Б., Златник Е.Ю. — научное редактирование;

Мирзоян Э.А. — написание текста, обработка материала; Бондаренко Е.С., Каминский, Малинин С.А., Чалхакян Л.Х., Алексеев Э.К., Антонян А.А., Димитриади С.Н. — сбор, анализ данных, техническое редактирование, оформление библиографии.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Authors declare that their authorship conforms to ICMJE international criteria.

Kit O.I., Djenkova E.A., Novikova I.A., Sagakyants A.B., Zlatnik E.Yu. — performed the scientific editing;

Mirzoyan E.A. — processed the material and drafted the manuscript;

Bondarenko E.S., Kaminsky G.V., Malinin S.A., Chalkhachyan L.Kh., Alekseev E.K., Antonyan A.A., Dimitriadi S.N. — collected and analysed data, did the technical editing, and organised the reference list.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Осомбаев М.Ш., Джекшенов М.Д., Сатыбалдиев О.А., et al. Эпидемиология колоректального рака. Научное обозрение. *Медицинские науки*. 2021; 1: 37-42.-DOI: <https://doi.org/10.17513/srms.1169>. [Osombaev M.Sh., Dzhekshenov M.D., Satybaldiev O.A., et al. Epidemiology of colorectal cancer. *Scientific Review Medical Sciences*. 2021; 1: 37-42.-DOI: <https://doi.org/10.17513/srms.1169>. (in Rus)].
- Старостин Р.А., Гатауллин Б.И., Валитов Б.Р., et al. Колоректальный рак: эпидемиология и факторы риска. Поволжский онкологический вестник. 2021; 12(4): 52-9. [Starostin R.A., Gataullin B.I., Valitov B.R. et al. Colorectal cancer: epidemiology and risk factors. *Oncology Bulletin of the Volga Region*. 2021; 12(4): 52-9. (In Rus)].
- Ansa B.E., Coughlin S.S., Alema-Mensah E., et al. Evaluation of colorectal cancer incidence trends in the United States (2000-2014). *J Clin Med*. 2018; 7(22): 310-321.-DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm7020022>.
- Kobayashi H., West N.P., Takahashi K., et al. Quality of surgery for stage III colon cancer: comparison between England, Germany, and Japan. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21: 398-404.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3578-9>.
- Matsuda K., Hotta T., Takifuji K., et al. Lymph nodes ratio is associated with the survival of colorectal cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Am Surg*. 2011; 77(5): 602-607.
- Ong M., Schofield J. Assessment of lymph node involvement in colorectal cancer. *World J Gastrointest Surg*. 2016; 8(3): 179-192.-DOI: <https://doi.org/10.4240/wjgs.v8.i3.179>.
- Карачун А.М., Панайотти Л.Л., Петров А.С. Выбор оптимального объема лимфодиссекции в хирургическом лечении рака ободочной кишки: протокол клинического исследования. *Тазовая хирургия и онкология*. 2017; 2: 11-19.-DOI: <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2017-7-2-11-19>. [Karachun A.M., Panajotti L.L., Petrov A.S. The choice of optimal lymph node dissection extent in surgical treatment for colon cancer: protocol the clinical trial. *Pelvic Surgery and Oncology*. 2017; 2: 11-19.-DOI: <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2017-7-2-11-19>. (In Rus)].
- Schreiber RD. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011; 331:1565-1570.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.120348>.
- Никипелова Е.А., Кит О.И., Шапошников А.В., et al. Колоканоцерогенез: онкоиммунология локальных изменений. *Злокачественные опухоли*. 2016; 4(Спецвыпуск 1): 81-86.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-4s1-81-86>. [Nikipelova E.A., Kit O.I., Shaposhnikov AV., et al. Colocancerogenesis: oncoimmunology of local changes. *Malignant Tumors*. 2016; 4(Spec Issue 1): 81-86. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-4s1-81-86>. (In Rus)].

10. Pages F, Galon J, Fridman W.H. The essential role of the in situ immune reaction in human colorectal cancer. *J Leukoc Biol.* 2008; 84(4): 981-987.-DOI: <https://doi.org/10.1189/jlb.1107773>.
11. Grizzi F, Bianchi P, Malesci A., et al. Prognostic value of innate and adaptive immunity in colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(2): 174-184.-DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i2.174>.
12. Jiménez-Dalmaroni M.J., Gerswhin M.E., Adamopoulos I.E. The critical role of toll-like receptors--From microbial recognition to autoimmunity: A comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2016; 15(1): 1-8.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.08.009>.
13. Gay N.J., Symmons M.F., Gangloff M., Bryant C.E. Assembly and localization of Toll-like receptor signalling complexes. *Nat Rev Immunol.* 2014; 14(8): 546-58.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nri3713>.
14. Li T.T., Ogino S., Qian Z.R. Toll-like receptor signaling in colorectal cancer: carcinogenesis to cancer therapy. *World Journal of Gastroenterology.* 2014; 20(47): 17699-17708.-DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i47.17699>.
15. Свитич О.А., Филина А.Б., Давыдова Н.В., et al. Роль факторов врожденного иммунитета в процессе опухолеобразования. *Медицинская иммунология.* 2018; 20(2): 151-162.-DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-2-151-162>. [Svitich O.A., Filina A.B., Davydova N.V., et al. The Role of Innate Immunity Factors in Tumorigenesis Process. *Medical Immunology.* 2018; 20(2): 151-162.-DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-2-151-162>. (In Rus)].
16. Brunner R., Jensen-Jarolim E., Pali-Schöll I. The ABC of clinical and experimental adjuvants--a brief overview. *Immunol Lett.* 2010; 128(1): 29-35.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2009.10.005>.
17. Cammarota R., Bertolini V., Pennesi G., et al. The tumor microenvironment of colorectal cancer: stromal TLR-4 expression as a potential prognostic marker. *J Transl Med.* 2010; 8: 112.-DOI: <https://doi.org/10.1186/1479-5876-8-112>.
18. Slattery M.L., Herrick J.S., Bondurant K.L., Wolff R.K. Toll-like receptor genes and their association with colon and rectal cancer development and prognosis. *Int J Cancer.* 2012; 130(12): 2974-80.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.26314>.
19. Кит О.И., Демидова А.А., Дженкова Е.А., et al. Способ прогнозирования лимфогенного метастазирования рака ободочной кишки. Патент на изобретение РФ № 2800534; опубл. 24.07.2023, Бюл. № 21: 11 с. [Kit O.I., Demidova A.A., Dzhenkova E.A., et al. Method for prediction of lymphatic metastasis in colon cancer. Russian Invention Patent No. 2800534; Publ. 24.07.2023, Bul. No. 21: 11 p. (In Rus)].
20. Ed. by Kleihues P., Sobin L.H. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press. International Agency for Research on Cancer (IARC). Lyon, France. 2000: 110.
21. Вторушин С.В., Рачковский К.В., Заявьялова М.В., et al. Способ прогнозирования лимфогенного метастазирования при аденокарциноме толстого кишечника. Патент на изобретение РФ № 2688678; опубл. 22.05.2019, Бюл. № 15: 14 с. [Vtorushin S.V., Rachkovskij K.V., Zayavyalova M.V., et al. Method for prediction of lymphatic metastasis in colon adenocarcinoma. Russian Invention Patent No. 2688678; pub. 22.05.2019, Bul. No. 15: 14 p. (in Rus)].
22. Златник Е.Ю., Новикова И.А., Бондаренко Е.С., et al. Характеристика системного и локального иммунитета и стволовых опухолевых клеток у больных колоректальным раком с различной распространенностью, динамикой и прогнозом. *Медицинская иммунология.* 2022; 24 (1): 121-134.-DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-COL-2352>. [Zlatnik E.Yu., Novikova I.A., Bondarenko E.S., et al. Characteristics of local and system immunity, and features of cancer stem cells in patients with different stage, dynamics and prognosis of colorectal carcinoma. *Medical Immunology (Russia).* 2022; 24(1): 121-134.DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-COL-2352>. (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 27.03.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 09.06.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 13.06.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Олег Иванович Кит / Oleg I. Kit / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>.
 Елена Алексеевна Дженкова / Elena A. Djenkova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3561-098X>.
 Эллада Арменовна Мирзоян / Ellada A. Mirzoyan / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>.
 Инна Арнольдовна Новикова / Inna A. Novikova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6496-9641>.
 Александр Борисович Сагакянц / Alexander B. Sagakyants / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0874-5261>.
 Елена Юрьевна Златник / Elena Yu. Zlatnik / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>, SPIN: 4137-7410, AuthorID: 327457, Scopus Author ID: 6603160432.
 Елена Сергеевна Бондаренко / Elena S. Bondarenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8522-1026>
 Геннадий Владимирович Каминский / Gennadiy V. Kaminsky / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4905-4977>, SPIN: 3308-4107.
 Сергей Андреевич Малинин / Sergey A. Malinin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1220-7143>, SPIN: 7229-1610.
 Лусеген Хачатурович Чалхакян / Lusegen Kh. Chalkhakhyan / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8397-4393>, SPIN: 6534-5911.
 Эдуард Константинович Алексеев / Eduard K. Alekseev / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-4982-5491>.
 Артур Андреевич Антонян / Artur A. Antonyan / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6449-7026>.
 Сергей Николаевич Димитриади / Sergey N. Dimitriadi / SPIN: 8337-8141, AuthorID: 692389, ResearcherID: P-9273-2017.



© Р.В. Орлова^{1,2}, А.К. Иванова², С.И. Кутукова^{2,3}, Г.А. Раскин^{2,4}

Новые прогностические факторы при колоректальном раке

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Медицинский Институт имени Березина Сергея, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Rashida V. Orlova^{1,2}, Anastasiia K. Ivanova², Svetlana I. Kutukova^{2,3}, Grigory A. Raskin^{2,4}

New Prognostic Factors in Colorectal Cancer

¹St. Petersburg State University St. Petersburg, the Russian Federation

²St. Petersburg State Budgetary Health Institution City Clinical Oncological Dispensary, St. Petersburg, the Russian Federation

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

⁴Medical Institute after Sergey Berezin, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Колоректальный рак занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости. В результате онкоскрининга диагноз ставится на более ранних стадиях, и чаще пациентам стала проводиться адъювантная химиотерапия. В настоящее время имеются известные факторы прогноза, влияющие на включение в план лечения адъювантной химиотерапии, однако они не включают биологические и молекулярно-генетические особенности опухоли. Возможно, поиск новых прогностических факторов приведет к изменению парадигмы лечения больных с колоректальным раком.

Цель. Оптимизация выбора адъювантной химиотерапии путем оценки влияния совокупности имеющихся факторов прогноза и дополнительных (индекс пролиферации Ki67, KRAS мутация, экспрессия хемокиновых рецепторов) факторов на безрецидивную выживаемость у пациентов с РОК после радикального хирургического лечения.

Материалы и методы. В исследование было включено 113 пациентов с диагнозом рак ободочной кишки II (группа А) или III стадии (группа В) после проведенного хирургического лечения. Всем пациентам было проведено лечение по имеющимся на тот момент стандартам, так пациентам в группе А было проведено только хирургическое лечение, а пациентам в группе В — комплексное лечение (хирургическое лечение + адъювантная химиотерапия). Все пациенты были под наблюдением в течение 60 мес. и, в зависимости от выявления отдаленных метастазов, были разделены на подгруппы. Далее были оценены клинические характеристики пациентов (возраст, пол, локализация первичной опухоли, характер выполненной операции) и морфологические характеристики опухоли (определение уровня экспрессии Ki-67; наличие и уровня экспрессии хемокинового рецептора CXCR4 и молекулярно-генетический анализ (определение мутации в 12,13 кодонах гена KRAS).

Результаты. Выявлены дополнительные факторы прогноза, влияющие на показатель безрецидивной выживаемости: экспрессия хемокинового рецептора CXCR4, индекс пролиферации Ki-67 и локализация опухоли.

Introduction. Colorectal cancer represents a significant proportion of the total number of cancer cases. Cancer screening has led to more cases being diagnosed at an early stage, allowing more patients to receive adjuvant chemotherapy. At present, there are known prognostic factors that influence the inclusion of adjuvant chemotherapy in the treatment plan. However, these factors do not include the biological and molecular genetic characteristics of the tumor. The search for new prognostic factors may lead to a shift in treating colorectal cancer patients.

Aim. To identify the most effective adjuvant chemotherapy regimen by evaluating the impact of a range of prognostic and additional factors (Ki67 index proliferation, KRAS mutation, chemokine receptor expression) on progression-free survival in colon cancer patients following radical surgical treatment.

Materials and Methods. The study included 113 patients diagnosed with stage II (Group A) or stage III (Group B) colon cancer following surgical treatment. All patients were treated in accordance with the standards available at the time. Patients in Group A received only surgical treatment, while patients in Group B received complex treatment (surgical treatment + adjuvant chemotherapy). The entire patient cohort was observed for 60 months, and then divided into subgroups depending on whether distant metastases had been detected. The next stage was to analyze clinical characteristics of the patients, including age, gender, localization of the primary tumor and type of surgery performed. The morphological characteristics of the tumor were also examined, including the expression level of Ki-67, the presence and level of expression of chemokine receptor CXCR4 and molecular genetic analysis (determination of mutations in codons 12,13 of the KRAS gene).

Results. Further prognostic factors influencing progression-free survival rates were identified, including expression of the CXCR4 chemokine receptor, the Ki-67 proliferation index and tumor localization.

Заключение. Дополнительные факторы прогноза, определенные в результате работы, целесообразно использовать для оптимизации комплексного лечения у пациентов с РОК.

Ключевые слова: рак ободочной кишки; адьювантная химиотерапия; хемокиновые рецепторы; прогностические факторы

Для цитирования: Орлова Р.В., Иванова А.К., Кутукова С.И., Раскин Г.А. Новые прогностические факторы при колоректальном раке. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(5): 928-935.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-928-935

✉ Контакты: Иванова Анастасия Константиновна, oncolog.ivanova@yandex.ru

Колоректальный рак все также занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости, однако здесь стоит отметить позитивные достижения в виде большей выявляемости именно ранних стадий колоректального рака в результате онкоскрининга [1]. В настоящее время выбор тактики лечения для пациентов с диагностированным раком ободочной кишки (РОК) происходит с учетом стадии заболевания, а в комплексное лечение ранних стадий входит проведение адьювантной химиотерапии. Так, на включение в план лечения пациентов с РОК адьювантной химиотерапии после радикального хирургического лечения на сегодняшний день влияют следующие факторы прогноза: низкая степень дифференцировки опухоли, высокая степень злокачественности, наличие лимфоваскулярной / перинеуральной инвазии, R + , операция в условиях кишечной непроходимости / перитонита / перфорации, операция с неадекватным объемом лимфодиссекции — изучено менее 20 лимфатических узлов, tumor-budding (BD3), РЭА > 2,35 нг/мл или наличие циркулирующей опухолевой ДНК после операции. Отдельно рассматриваются пациенты с микросателлитной нестабильностью (MSI-H), т. к. течение заболевания у таких пациентов крайне благоприятно и не требует назначения адьювантной химиотерапии [2]. Однако все чаще клиницисты обращают внимание на так называемых «долгожителей», несмотря на позднюю стадию заболевания и проведенное комплексное лечение, а также на «молниеносное» течение заболевания у пациентов с ранними стадиями.

Вероятнее всего, нам недостаточно оценивать только известные факторы прогноза, которые не учитывают биологические, молекулярно-генетические особенности опухоли, например, как при метастатическом колоректальном раке прогностическими факторами в настоящее время являются мутации в генах RAS [4, 5], индекс пролиферации опухоли Ki-67 [3]. В последнее время поиск дополнительных маркеров основывается на биологии опухолевого роста и изучению микроокружения опухоли и агентов, которые принимают непосредственное участие в метастазировании опухоли [6].

Conclusion. The additional prognostic factors identified in this study can be used to optimize complex treatments for colon cancer patients.

Keywords: colon cancer; adjuvant chemotherapy; chemokine receptors; prognostic factors

For Citation: Rashida V. Orlova, Anastasiia K. Ivanova, Svetlana I. Kutukova, Grigory A. Raskin. New prognostic factors for colorectal cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(5): 928-935. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-928-935

Особое внимание отечественных и зарубежных авторов обращено к цитокинам, а именно к их подклассу — хемокинам, которые являются одной из важных составляющих микроокружения опухоли [7]. Основным механизмом действия хемокинов является индуцирование хемотаксиса ряда клеток, а также их участие в межклеточных взаимодействиях и в иммунологическом ответе. Хемокины представлены, в основном, четырьмя большими семействами: CXС(a), СС(в), С(y) и СХЗС(8), каждое из которых взаимодействуют со своими поверхностными рецепторами — CXCR, CCR, CR, СХЗСR [8]. Первым был исследован хемокиновый рецептор CXCR4 и выявлена его связь с появлением метастазов в легких при раке молочной железы [9]. В эксперименте CXCR4 экспрессируется многими опухолями и ассоциируется с резким усилением ангиогенеза и более агрессивным течением опухолевого процесса [10, 11]. Имеется ряд исследований, демонстрирующих зависимость характера опухоли (микроваскулярная инвазия, дифференцировка опухоли) и течения заболевания от уровня экспрессии хемокинового рецептора CXCR4 в опухолевой ткани при колоректальном раке [12, 13, 14]. Целью нашего исследования являлась оптимизация выбора адьювантной химиотерапии путем оценки влияния совокупности имеющихся факторов прогноза и дополнительных (индекс пролиферации Ki67, KRAS мутация, экспрессия хемокиновых рецепторов) факторов на безрецидивную выживаемость у пациентов с РОК после радикального хирургического лечения.

Материалы и методы

В открытое проспективное нерандомизированное исследование в параллельных группах нами было включено 113 пациентов, у которых после проведенного радикального хирургического лечения верифицирована аденокарцинома ободочной кишки II (T4N0M0) или III стадии (TлюбоеN1-2M0).

В зависимости от стадии заболевания все пациенты были разделены на 2 группы: Группа А (53 пациента) — пациенты, у которых выявлена II стадия заболевания (Dukes B), Группа В (60

пациентов) — пациенты, у которых выявлена III стадия заболевания (Dukes C). Всем пациентам было проведено лечение по имеющимся на тот момент стандартам, пациентам в группе А было проведено только хирургическое лечение, а пациентам в группе В — комплексное лечение (хирургическое лечение + адъювантная химиотерапия).

Адъювантная химиотерапия проводилась пациентам группы В в течение 6 мес. после хирургического лечения по стандартным схемам FOLFOX или De Gramont.

После проведенного лечения все пациенты находились под динамическим наблюдением и им выполнялись диагностические процедуры, согласно стандартам наблюдения пациентов, имеющих рак ободочной кишки в течение 5 лет после хирургического вмешательства.

Дизайн нашего исследования выглядел следующим образом (рис. 1):

Как видно из рис. 1 пациенты после радикального лечения наблюдались в течение 60 мес. С момента наблюдения у пациентов в различные сроки были выявлены отдаленные метастазы, в связи с чем все пациенты в группе А и В были распределены на подгруппы.

У пациентов подгруппы 1 каждой группы в течение 60 мес. не было зарегистрировано отдаленных метастазов или местного рецидива при использовании стандартных методик наблюдения; у пациентов подгруппы 2 зарегистрировано прогрессирование процесса в виде появления отдаленных метастазов или местного рецидива при использовании стандартных методик наблюдения.

Далее у всех пациентов были оценены клинические характеристики (возраст, пол, локализация первичной опухоли, характер выполненной операции) и морфологические характеристики опухоли, для этого гистологические блоки были направлены на иммуногистохимическое исследование, с целью определения уровня экспрессии Ki-67; наличия и уровня экспрессии хемокиновых рецепторов CCRX4 и CCR10 и молекулярно-генетический анализ (определение мутации в 12,13 кодонах гена KRAS).

Уровень экспрессии хемокиновых рецепторов определялся по шкале, выделенной нами самостоятельно, и дифференцировался по содержанию рецепторов хемокинов в аденокарциноме толстой кишки в зависимости от доли опухолевых клеток с любой интенсивностью окрашивания на: низкий (0–30 %), средний (30–70 %), высокий (70–100 %).

Под микроскопом ($\times 400$) низкий, средний и высокий уровни рецептора CXCR4 выглядели как видно на рис. 2.

Статистический анализ выполнен с использованием статистического пакета MedCalc (ver. 19.4.1), MicroSoft Exel (ver. 16.16.22). Расчет

объема выборки производили с помощью программы Pass (ver. 11.0.7).

Результаты

На первом этапе нашего исследования все пациенты, которым было проведено радикальное лечение (группа А) или комплексное лечение (группа В) наблюдались в течение 60 мес. За период наблюдения у пациентов в 1 подгруппе группы А было выявлено прогрессирование опухолевого процесса в промежутке от 1 мес. до 44 мес., а в 1 подгруппе группы В — в промежутке от 2 мес. до 60 мес. Медиана БРВ (безрецидивной выживаемости) в 1 подгруппе группы А составила 9,5 мес. (95 % ДИ от 8 до 13 мес.), а в 1 подгруппе группы В — 9 мес. (95 % ДИ от 3 до 9 мес.); медиана БРВ у пациентов 2 подгруппы не была достигнута в группе А и В, т. к. все пациенты пережили более 60 мес.

Таким образом, в результате оценки показателя БРВ у пациентов разных подгрупп наглядно видно, что на данный показатель влияет совокупность прогностических факторов, а не только стадия заболевания, в связи с чем на втором этапе нашего исследования мы изучили клинико-морфологические характеристики у больных ранним РОК при II (группа А) и III (группа В) стадии заболевания и их влияние на показатель БРВ.

Результаты однофакторного анализа влияния рассматриваемых факторов на БРВ

С помощью однофакторного анализа проанализировано влияние основных клинических характеристик:

- возраст пациента;
- локализация первичной опухоли;
- дифференцировка опухоли и морфологических характеристик опухоли;
- экспрессия хемокинового рецептора CXCR4;
- уровень Ki-67;
- наличие KRAS мутации на безрецидивную выживаемость больных в рассматриваемых группах.

Результаты однофакторного анализа влияния клинико-морфологических характеристик у больных в группах А и В представлены в табл. 1 и 2.

В результате проведенного однофакторного анализа у пациентов в группе А, факторами, значимо оказывающими влияние на показатель БРВ и требующими включения в многофакторную модель, были следующие: локализация первичной опухоли (фланк), уровень экспрессии хемокинового рецептора CXCR4, уровень пролиферации Ki-67. У пациентов в группе В единственным значимым фактором оказался уровень экспрессии хемокинового рецептора CXCR4.

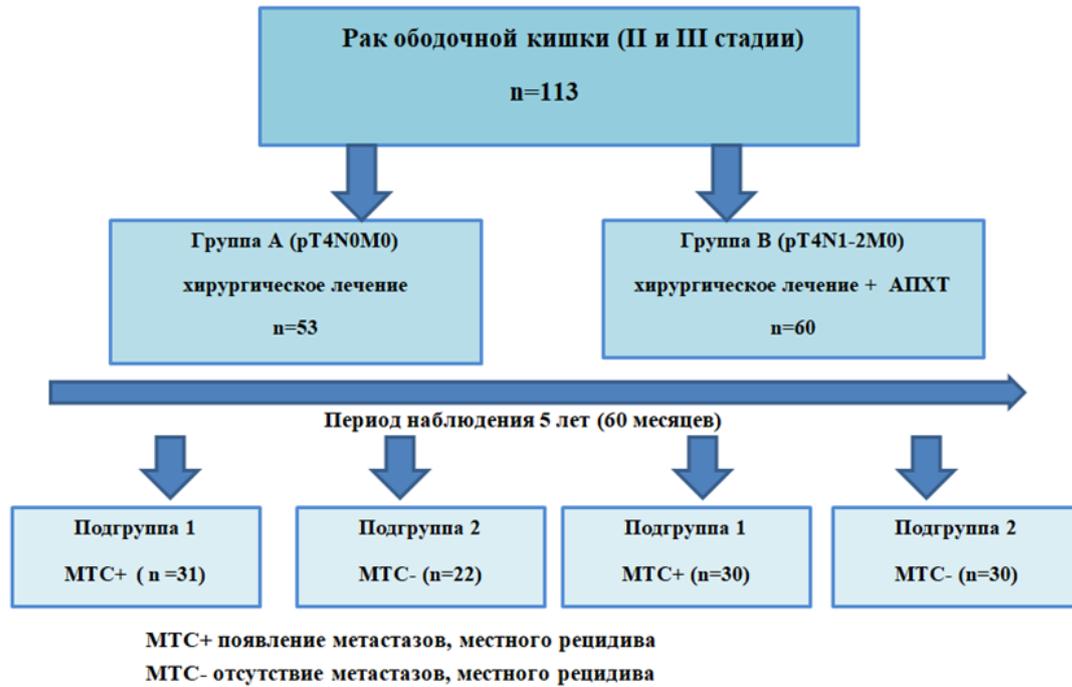


Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Study design

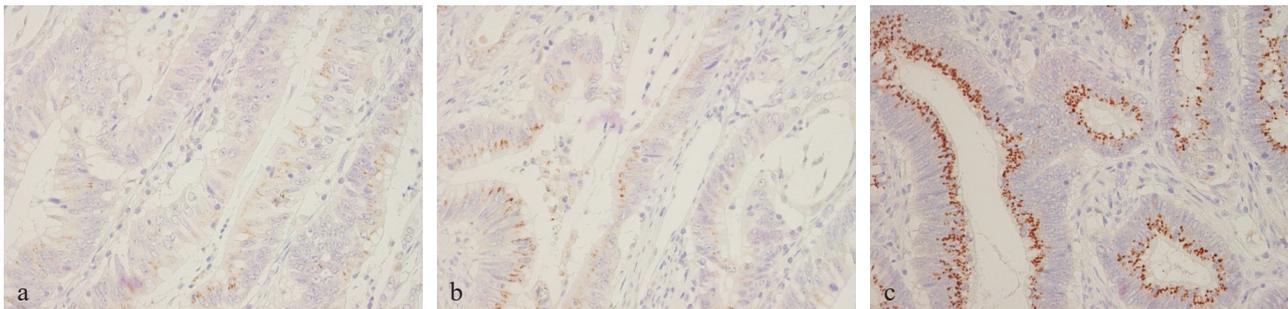


Рис. 2. Низкий (А), средний (В), высокий (С) уровень хемокиновых рецепторов (× 400)
Fig. 2. Low (A), medium (B), high (C) levels of chemokine receptors (× 400)

Таблица 1. Результаты однофакторного анализа влияния клиничко-морфологических характеристик на показатель БРВ у больных группы А

Table 1. Results of the univariate analysis of the influence of clinical and morphological characteristics on the PFS indicator in Group A patients

Показатель	Медиана (мес.) (95 % ДИ)	Log-rank test p-value
Возраст, лет: ≤ 58 > 58	не достигнута 19,0 (95 % ДИ 10,0–42,0)	0,2163
Локализация опухоли (фланк): правый левый	не достигнута 19,0 (95 % ДИ 11,0–32,0)	0,0390
Дифференцировка опухоли: высокая умеренная низкая умеренная+высокая	не достигнута 14,0 (95 % ДИ 10,0–32,0) не достигнута 12,0 (95 % ДИ 12,0–26,0)	0,0635
Экспрессия хемокинового рецептора CXCR 4: ≤ 30 % 31–70 % ≥ 71 %	не достигнута 13,0 (95 % ДИ 6,0–19,0) 12,0 (95 % ДИ 4,0–31,0)	0,0008
Уровень Ki-67: > 30 % ≤ 30 %	не достигнута 12,0 (95 % ДИ 8,0–19,0)	< 0,0001
KRAS мутация: есть мутация «дикий тип»	14,0 (95 % ДИ 10,0–30,0) 32,0 (95 % ДИ 12,0–42,0)	0,5246

Таблица 2. Результаты однофакторного анализа влияния клиничко-морфологических характеристик на показатель БРВ у больных группы В
Table 2. Results of univariate analysis of the influence of clinical and morphological characteristics on the PFS indicator in Group B patients

Показатель	Медиана (мес.) (95 % ДИ)	Log-rank test p-value
Возраст, лет: ≤ 58 > 58	не достигнута 19,0 (95 % ДИ 10,0–42,0)	0,2163
Локализация опухоли (фланк): правый левый	не достигнута 9,0 (95 % ДИ 3,0–9,0)	0,6930
Дифференцировка: высокая умеренная низкая	не достигнута 7,0 (95 % ДИ 3,0–7,0) 3,0 (95 % ДИ 2,0–9,0)	0,1981
Экспрессия хемокинового рецептора CXCR 4: ≤ 30 % 31–70 % ≥ 71 %	не достигнута 7,0 (95 % ДИ 3,0–9,0) 2,0 (95 % ДИ 1,0–4,0)	0,0001
Уровень Ki-67: > 30 % ≤ 30 %	не достигнута 7,0 (95 % ДИ 2,0–9,0)	0,5206
KRAS мутация: есть мутация «дикий тип»	9,0 (95 % ДИ 2,0–9,0) 7,0 (95 % ДИ 1,0–7,0)	0,9774

Зависимость показателя безрецидивной выживаемости от уровня экспрессии хемокинового рецептора CXCR4 в группах А и В

Группа А. Медиана БРВ у пациентов с низким уровнем экспрессии хемокинового рецептора CXCR4 не была достигнута на момент окончания исследования, в связи с этим рассчитан средний уровень медианы БРВ $48,619 \pm 4,256$ мес. (95 % ДИ 40,277–56,961).

Медиана БРВ у пациентов со средним и высоким уровнем экспрессии хемокинового рецептора CXCR4 были сопоставимы и составили: у пациентов со средним уровнем 13 мес. (95 % ДИ 6–19 мес.), у пациентов с высоким уровнем — 12 мес. (95 % ДИ 8–31 мес.). Показатель 3-годовалой БРВ в группе с низким уровнем экспрессии CXCR4 составил 81 %, со средним уровнем — 39 %, с низким уровнем — 16 %. 5-летний показатель БРВ в группах с высоким, средним и низким уровнем экспрессии CXCR4 составил соответственно 76 %, 36 % и 16 %.

С целью оценки влияния уровня экспрессии хемокинового рецептора CXCR4 на показатель БРВ нами была построена регрессионная модель Кокса, показавшая наличие значимой зависимости медианы безрецидивной выживаемости у больных РОК от экспрессии хемокинового рецептора CXCR4 в опухолевой ткани ($p = 0,0157$, 95 % ДИ 1,0024–1,0226).

Группа В. Медиана БРВ у пациентов с низким уровнем экспрессии хемокинового рецептора не достигнута, поэтому рассчитано среднее значение — $53,89 \pm 5,76$ (95 % ДИ 42,60–65,18). Показатель 5-летней БРВ составил 89 %. У пациентов со средним уровнем экспрессии медиана БРВ составила 7 мес. (95 % ДИ 3–9 мес.),

показатель 5-летней БРВ — 29 %, у пациентов с высоким уровнем экспрессии — 2 мес. (95 % ДИ 1–4 мес.).

Общая значимость регрессионной модели зависимости показателя БРВ от уровня экспрессии CXCR4 была достоверной: $p = 0,0002$.

Зависимость медианы БРВ от уровня экспрессии CXCR4 в группе А и В представлены на рис. 3.

По рис. 3 видно, что те пациенты, у которых определялась высокая и средняя экспрессия хемокинового рецептора CXCR4 в опухолевой ткани, имели безрецидивную выживаемость ниже, чем те пациенты, в опухолевой ткани которых была выявлена низкая экспрессия данного рецептора.

Таким образом, медиана безрецидивного периода оказалась значимо более низкой в подгруппах пациентов с отдаленными метастазами, где выявлена высокая экспрессия хемокиновых рецепторов в опухолевой ткани, что позволяет сделать вывод, согласно которому чем выше экспрессия хемокиновых рецепторов, тем агрессивнее опухоль и ниже показатель БРВ.

Учитывая многообразие факторов, которые могут оказывать влияние на выживаемость пациентов и необходимость назначения адъювантной химиотерапии нами была построена регрессионная модель Кокса (многофакторный анализ) для каждой группы с целью определения значимости каждого из факторов.

Многофакторный анализ оценки зависимости показателя БРВ от факторов прогноза

Выявленные с помощью однофакторного анализа прогностические факторы, а также стандартные факторы прогноза течения заболевания (возраст и пол пациента) были включены в мно-

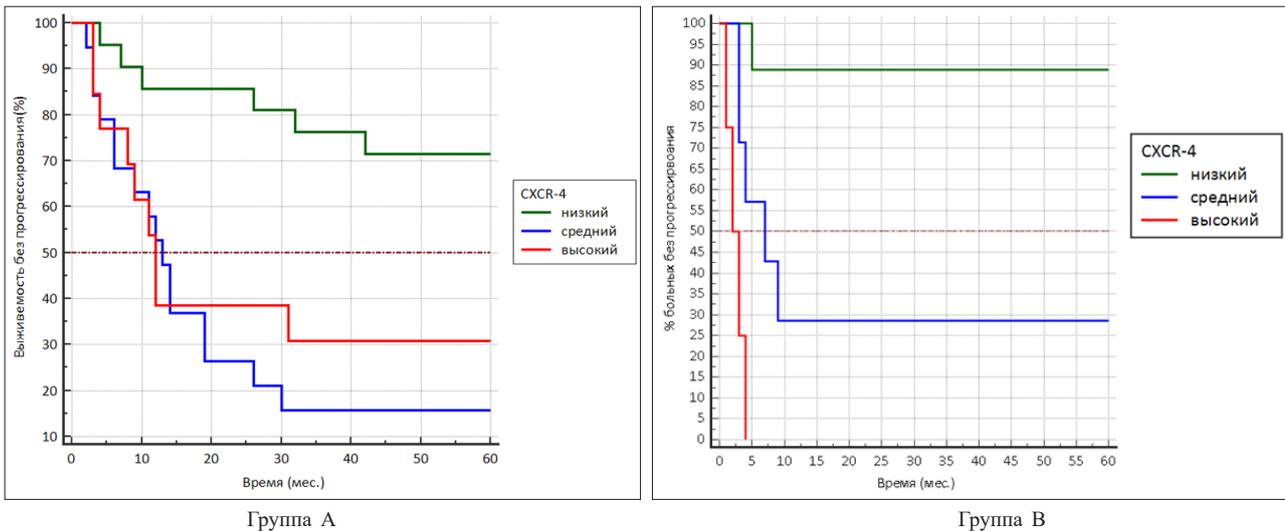


Рис. 3. Зависимость медианы БРВ от уровня экспрессии CXCR4 в группе А и группе В
 Fig. 3. The relationship between the median PFS and CXCR4 expression in groups A and B

гофакторный анализ, в результате которого значимыми факторами, влияющими на показатель БРВ в группе А оказались: индекс пролиферации Ki67 ($p < 0,0001$), фланк (локализация опухоли) ($p = 0,0248$) и экспрессия хемокинового рецептора CXCR4 ($p = 0,0157$), а в группе В: экспрессия хемокинового рецептора CXCR4 ($p = 0,0001$).

Таким образом, в результате нашей работы выявлены дополнительные факторы прогноза при РОК: экспрессия хемокинового рецептора CXCR4, индекс пролиферации Ki-67 и локализация опухоли.

Обсуждение

Несмотря на достижения в хирургии и АХТ показатели 5-летней ОВ пациентов с резектабельными стадиями рака толстой кишки остаются на уровне 60 % [1]. И наиболее сложной в плане выбора АХТ является II стадия заболевания [15]. С 2004 г., учитывая результаты различных поданализов, проспективных и ретроспективных исследований, Американское общество онкологов рекомендовало учитывать определенные факторы риска прогрессирования при II стадии РОК перед назначением АХТ. Однако до сих пор не выделены группы благоприятного и неблагоприятного прогноза, т. к. нет универсального прогностического фактора, который бы помог дифференцировать пациентов по риску возникновения рецидива заболевания и подобрать максимально эффективный режим, и определить длительность проведения АХТ. При назначении комплексного лечения также не принимается во внимание гетерогенность опухоли и не учитывается биологический подтип опухоли, что, с нашей точки зрения, значимо может повлиять на показатель БРВ у пациентов с РОК. В мире активно ведутся исследования по поиску новых прогно-

стических маркеров для раннего РОК: влияние микроокружения опухоли [16], изучение панели комплексного влияния таких биомаркеров как PD-L1, GLUT-1, dMMR и CDX2 [17], оцениваются возможности персонализировать АХТ на основании молекулярно-генетического портрета опухоли [18]. Учитывая имеющуюся тенденцию, мы в своем исследовании запланировали изучить в комплексе клинические характеристики пациентов, известные прогностические факторы и изучаемые в настоящий момент морфологические характеристики опухоли, в т. ч. и микроокружение опухоли (экспрессия хемокиновых рецепторов) у пациентов с ранним РОК и влияние их в совокупности на показатель БРВ. Одной из поставленных задач в нашем исследовании являлась оценка целесообразности назначения АХТ всем пациентам с ранним РОК и создание алгоритма по назначению АХТ в зависимости от полученных результатов. По результатам нашего исследования, показатель БРВ у пациентов с экспрессией хемокинового рецептора более чем в 30 % опухолевых клеток оказался ниже, что свидетельствует о более злокачественном течении опухолевого процесса и менее благоприятном прогнозе у данной группы пациентов, что показывают и мировые данные. Так, в эксперименте, проведенным в 2011 г. С.G. Rivera и соавт. [10], было показано, что CXCR4 экспрессируется многими опухолями и ассоциируется с резким усилением ангиогенеза и более агрессивным течением опухолевого процесса, а J. Kim и соавт. в 2006 г. [19] путем анализа ОВ 100 пациентов, страдающих раком толстой кишки, достоверно доказали, что высокая экспрессия рецептора CXCR4 значительно уменьшает медиану выживаемости пациентов (median 27 months vs. 10 months, respectively; $p = 0,036$). Таким образом, при планировании радикального лечения данной когорте пациентов



Рис. 4. Рекомендуемый алгоритм назначения адъювантной химиотерапии у больных РОК
Fig. 4. Recommended algorithm for prescribing adjuvant chemotherapy in patients with colon cancer

необходимо выбирать комплексный подход (операция + АХТ). Также на более неблагоприятное течение опухолевого процесса при раннем РОК указывает уровень пролиферации Ki 67 менее 30 %, однако использовать данный маркер как самостоятельный не рекомендуется, учитывая результаты многочисленных исследований [20, 21] в которых показатели пролиферативной активности не коррелируют с частотой метастазирования, но в совокупности с экспрессией хемокинового рецептора CXCR4 данный маркер может помочь выбрать оптимальный вариант лечения пациенту с РОК. Что касается локализации опухоли, то у больных II стадии правосторонняя локализация, по данным нашего исследования, является неблагоприятным фактором прогноза, как и при метастатическом РОК [22], однако при раннем РОК данный фактор не учитывается при планировании лечения пациентам на первоначальном этапе, что является еще одним нашим предложением. Наличие KRAS мутации в опухоли значимо не влияло на показатель БРВ в нашем исследовании, хотя мы знаем, что при метастатическом колоректальном раке выявление в опухолевой ткани мутаций RAS — это неблагоприятный прогностический признак [23], возможно, для более достоверного подтверждения влияния данного показателя на течение РОК необходимы дальнейшие исследования. Таким образом, основываясь на полученных в нашем исследовании результатах, для оптимизации тактики адъювантной химиотерапии у больных РОК мы рекомендуем использовать следующий алгоритм (рис. 4).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты подписывали информированное согласие.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

This study was conducted in accordance with the WMA Declaration of Helsinki, as amended in 2013. All patients provided informed consent.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors have made significant contributions to the article, including the initial concept, data acquisition and analysis, drafting and revision, and final approval of the article. All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Москва. 2023; 239.- ISBN 978-5-85502-283-4. [Kaprin A.D. The state of oncological care for the population of Russia in 2022. 2023; 239.-ISBN 978-5-85502-283-4 (In Rus)].
- Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии, версия 2023. RUSSCO. 2023; 451-453.-URL: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/>. [Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the Russian Society of Clinical Oncology, version 2023. RUSSCO. 2023; 451-453.-URL: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/> (In Rus)].
- Gerdes J., Schwab U., Lemke H., et al. Producing of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer*. 1983; 31(1): 13-20.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.2910310104>.
- Conlin A., Smith G., Carey F.A., et al. The prognostic significance of K-ras, p53, and APC mutations in colorectal carcinoma. *Gut*. 2005; 54(9): 1283-6. DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.2005.066514>.
- Tie J., Lipton L., Desai J., et al. KRAS mutation is associated with lung metastasis in patients with curatively resected colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2011; 17(5): 1122-30.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432>.
- Schlechter B.L., Stebbing J. CCR5 and CCL5 in metastatic colorectal cancer. *J ImmunoTher Cancer*. 2024; 12: e008722.-DOI: <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-008722>.
- Hanahan D., Weinberg R. The hall marks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011; 144(5): 646-74.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
- Susek K.H., Karvouni M., Alici E., et al. The role of CXC chemokine receptors 1–4 on immune cells in the tumor microenvironment. *Front Immunol*. 2018; 9: 2159.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02159>.
- Kato M., Kitayama J., Kazama S., et al. Expression pattern of CXC chemokine receptor-4 is correlated with lymph node metastasis in human invasive ductal carcinoma. *Breast Cancer Res*. 2003; 5: R144-R150.-DOI: <https://doi.org/10.1186/bcr627>.
- Rivera C.G., Bader J.S., Popel A.S. Angiogenesis-associated crosstalk between collagens, CXC chemokines, and thrombospondin domain-containing proteins. *Ann Biomed Eng*. 2011; 39(8): 2213-22.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10439-011-0325-2>.
- Shi Y., Riese D.J., Shen J. The role of the CXCL12/CXCR4/CXCR7 chemokine axis in cancer. *Front Pharmacol*. 2020; 11.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.574667>.
- Bedeer A.E., El-Ghaffar Heabah N.A. Evaluation of C-X-C chemokine receptor type 4 (CXCR4) and Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-γ) expression in colorectal carcinoma: Relation to the available clinicopathological parameters. *Indian J Pathol Microbiol*. 2023; 66(3): 465-471.-DOI: https://doi.org/10.4103/ijpm.ijpm_481_21.
- Li J., Huang L., Zhao H., et al. The role of interleukins in colorectal cancer. *Int J Biol Sci*. 2020; 16(13): 2323-2339.-DOI: <https://doi.org/10.7150/ijbs.46651>.
- Ottaiano A., Scala S., Normanno N., et al. Prognostic and predictive role of CXC chemokine receptor 4 in metastatic colorectal cancer patients. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2020; 28(10): 755-60.-DOI: <https://doi.org/10.1097/pai.0000000000000828>.
- Iveson T., Sobrero A.F., Yoshino T., et al. Prospective pooled analysis of four randomized trials investigating duration of adjuvant (adj) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months {m}) for patients (pts) with high-risk stage II colorectal cancer (CC). *J Clin Oncol*. 2019; 37(15 suppl): 3501-3501. DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.3501.
- Herrera M., Mezheyeuski A., Villabona L., et al. Prognostic interactions between FAP+ fibroblasts and CD8a+ T cells in colon cancer. *Cancers*. 2020; 12(11): 3238.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12113238>.
- Azcue P., Guerrero Setas D., Encío I., et al. A novel prognostic biomarker panel for early-stage colon carcinoma. *Cancers*. 2021; 13(23): 5909.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13235909>.
- Dienstmann R., Salazar R., Tabernero J. Personalizing colon cancer adjuvant therapy: selecting optimal treatments for individual patients. *J Clin Oncol*. 2015; 33(16): 1787-96.-DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.2014.60.0213>.
- Kim J., Mori T., Chen S.L., et al. Chemokine receptor CXCR4 expression in patients with melanoma and colorectal cancer liver metastases and the association with disease outcome. *Ann Surg*. 2006; 244(1): 113-20.-DOI: <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000217690.65909.9c>.
- Pircher A., Hilbe W., Heidegger I., et al. Biomarkers in tumor angiogenesis and anti-angiogenic therapy. *Int J Mol Sci*. 2011; 12(10): 7077-99.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms12107077>.
- Grimm F., Maurus R., Beschorner R., et al. Ki-67 labeling index and expression of p53 are non-predictive for invasiveness and tumor size in functional and nonfunctional pituitary adenomas. *Acta Neurochir*. 2019; 161(6): 1149-56.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00701-019-03879-4>.
- Stintzing S., Tejpar S., Gibbs P., et al. Understanding the role of primary tumour localisation in colorectal cancer treatment and outcomes. *Eur J Cancer*. 2017; 84: 69-80.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.07.016>.
- Tie J., Lipton L., Desai J., et al. KRAS mutation is associated with lung metastasis in patients with curatively resected colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2011; 17(5): 1122-30.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-10-1720>.

Поступила в редакцию / Received / 14.05.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 11.06.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 13.06.2024

Сведения об авторах / Author’s information / ORCID

Рашида Вахидовна Орлова / Rashida V. Orlova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>, Author ID: 401170, SPIN: 3480-2098.

Анастасия Константиновна Иванова / Anastasia K. Ivanova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0211-9809>, Author ID: 1152763, SPIN: 7870-9351.

Светлана Игоревна Кутукова / Svetlana I. Kutukova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2221-4088>, Author ID: 698363, SPIN-код: 6735-6556.

Григорий Александрович Раскин / Grigory A. Raskin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7522-6552>, AuthorID: 156102, SPIN: 4569-9756.





© А.А. Захаренко, М.А. Беляев, А.А. Свечкова, И.В. Вервекин, А.Х. Хамид,
Т.В. Купенская, И.А. Палтышев, К.Н. Вовин, С.Ф. Багненко

Гастрэктомия D2 в сочетании с симультанной аэрозольной внутрибрюшинной химиотерапией под давлением (PIPAC) при раке желудка: непосредственные результаты протокола GASPACCO. Анализ безопасности

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Aleksandr A. Zakharenko, Mikhail A. Belyaev, Anna A. Svechkova, Ilya V. Vervekin,
Abdo H. Hamid, Tatiana V. Kupenskaya, Ilya A. Paltyshev, Kirill N. Vovin, Sergey F. Bagnenko

D2 Gastrectomy in Combination with Simultaneous Pressurized Intraperitoneal Chemotherapy (PIPAC) for Gastric Cancer: Immediate Results of the GASPACCO Clinical Trial Protocol. Safety Analysis

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

Введение. Внутрибрюшинная аэрозольная химиотерапия под давлением (PIPAC) — новый метод регионарной химиотерапии. До настоящего времени нет единого мнения о безопасности применения PIPAC в сочетании с резекционными и реконструктивными вмешательствами в хирургическом лечении рака желудка.

Материалы и методы. В данный анализ безопасности включены 52 пациента, прошедшие лечение по протоколу клинического исследования GASPACCO (ClinicalTrials.gov № NCT04595929). Больные рандомизированы на 2 равные группы: контрольная (24 пациента) — периоперационная химиотерапия с последующей гастрэктомией и лимфодиссекцией D2; группа PIPAC (28 пациентов) — периоперационная химиотерапия, гастрэктомия с лимфодиссекцией D2 и интраоперационной аэрозольной химиотерапией (PIPAC) препаратами: Цисплатин — в дозе 7,5 мг/м² и Доксорубин — 1,5 мг/м².

Результаты. Значимой статистической разницы по интраоперационным показателям не наблюдалось (кровопотеря, длительность операции). При оценке гематологической, почечной, печеночной и гастроинтестинальной токсичности на 3 и 7 сутки послеоперационного периода по критериям CTCAE ver 5.0, статистически значимой разницы не выявлено. Обнаружена статистически значимая разница по уровню болевого синдрома на 1 сутки у пациентов группы PIPAC интенсивность болевого синдрома была выше, чем у больных контрольной группы. В обеих группах больных наблюдалось равное количество осложнений.

Выводы. Проведение методики PIPAC симультанно с радикальным вмешательством является безопасной, выполнимой и может использоваться у больных с местно-распространённым раком желудка. Исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov № NCT04595929.

Ключевые слова: рак желудка; PIPAC; аэрозольная химиотерапия

Для цитирования: Захаренко А.А., Беляев М.А., Свечкова А.А., Вервекин И.В., Хамид А.Х., Купенская Т.В., Пал-

Introduction. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) is a new method of regional chemotherapy. To date, there is no consensus on the safety of using PIPAC in combination with resection and reconstructive interventions in the surgical treatment of gastric cancer.

Materials and Methods. This safety analysis included 52 patients treated in the GASPACCO clinical trial protocol (ClinicalTrials.gov No. NCT04595929). Patients were randomized into 2 equal groups: control (24 patients) — perioperative chemotherapy followed by gastrectomy and D2 lymph node dissection; PIPAC group (28 patients) — perioperative chemotherapy, gastrectomy with D2 lymph node dissection and intraoperative aerosol chemotherapy (PIPAC) with drugs: Cisplatin at a dose of 7.5 mg/m² and Doxorubicin — 1.5 mg/m².

Results. There were no significant statistical differences in intraoperative parameters (blood loss, time of the surgery). There was no statistically significant difference in haematological, renal, hepatic and gastrointestinal toxicity on days 3 and 7 post-operatively according to CTCAE ver 5.0 criteria. There was a statistically significant difference in pain levels on day 1 - patients in the PIPAC group had higher pain levels than patients in the control group. The same number of complications were observed in both groups of patients.

Conclusion. Carrying out the PIPAC technique simultaneously with radical surgery is safe, feasible and can be performed in patients with locally advanced gastric cancer. The study is registered on ClinicalTrials.gov, No. NCT04595929.

Keywords: gastric cancer; PIPAC; aerosol chemotherapy

For Citation: Aleksandr A. Zakharenko, Mikhail A. Belyaev, Anna A. Svechkova, Ilya V. Vervekin, Abdo H. Hamid,

тышев И.А., Вовин К.Н., Багненко С.Ф. Гастрэктомия D2 в сочетании с симультанной аэрозольной внутрибрюшинной химиотерапией под давлением (PIPAC) при раке желудка: непосредственные результаты протокола GASPACCO. Анализ безопасности. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(5): 936-942.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-936-942

Tatiana V. Kupenskaya, Ilya A. Paltyshev, Kirill N. Vovin, Sergey F. D2 Gastrectomy in combination with simultaneous pressurized intraperitoneal chemotherapy (PIPAC) for gastric cancer: immediate results of the GASPACCO clinical trial protocol. Safety analysis. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(5): 936-942. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-936-942

✉ Контакты: Беляев Михаил Алексеевич, 8628926@mail.ru

Введение

Внутрибрюшинная аэрозольная химиотерапия под давлением (Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy — PIPAC) является сравнительно новым методом регионарной химиотерапии, который применяется в т. ч. при прогрессировании рака желудка по брюшине [1]. Отработаны безопасные подходы к выполнению PIPAC при ее применении в виде отдельной манипуляции [2, 3]. В 2021 г. достигнут консенсус по протоколу безопасности выполнения PIPAC [4]. С накоплением опыта некоторые хирургические коллективы рассматривают возможность выполнения PIPAC одновременно с радикальной хирургией, предлагая использование метода в сочетании с системной химиотерапией в неoadъювантном режиме перед проведением циторедуктивной гастрэктомии [5]. До настоящего времени нет единого мнения о безопасности применения PIPAC в сочетании с резекционными и реконструктивными вмешательствами, и ряд авторов настаивает на том, что высокая частота нежелательных явлений ограничивает использование метода с профилактической / адъювантной целью, однако он может выполняться в экспертных центрах [6]. В 2021 г. международное сообщество по изучению заболеваний плевры и брюшины (ISSPP) признало, что сочетание PIPAC и гастрэктомии (и ограниченной циторедуктивной хирургии) может быть осуществимо и безопасно [7]. В 2023 г. коллективом двух европейских клиник впервые был представлен опыт выполнения 21 гастрэктомии в сочетании с PIPAC с низким процентом осложнений 3b степени по Clavien-Dindo, что показало осуществимость и безопасность сочетания объемных оперативных вмешательств с процедурой PIPAC [8]. В настоящий момент нет отечественных публикаций об опыте сочетания PIPAC с радикальными хирургическими вмешательствами при раке желудка. В представленной статье выполнен анализ безопасности проведения PIPAC во время гастрэктомии с лимфодиссекцией D2.

Материалы и методы

Клиническое исследование GASPACCO (ClinicalTrials.gov № NCT04595929) является проспективным, рандомизированным исследо-

ванием, оценивающим преимущества применения метода PIPAC в сравнении со стандартным комплексным лечением при местно-распространенном неметастатическом, цитологически-негативном раке желудка высокого риска развития карциноматоза брюшины.

В данный анализ безопасности включены 52 пациента, прошедшие лечение по протоколу клинического исследования GASPACCO (ClinicalTrials.gov № NCT04595929) и соответствующие всем критериям включения: гистологически подтвержденный рак желудка (c) T3-4bN0-3M0, отрицательные данные цитологического исследования по результатам диагностической лапароскопии до и после неoadъювантной химиотерапии по схеме FLOT (№ 4), статус ECOG — 0–2, наличие абсолютных показаний к радикальной гастрэктомии.

В рамках данного исследования оценены следующие промежуточные конечные точки:

- интраоперационные показатели: длительность операции, объем кровопотери;
- частота серьезных нежелательных явлений (CTCAE ver.5.0);
- болевой синдром (визуально-аналоговые шкалы);
- осложнения в течение 30 дней послеоперационного периода (Clavien-Dindo);
- послеоперационная смертность;
- послеоперационный койко-день.

Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Больные рандомизированы на 2 равные группы: контрольная (24 пациента) — периоперационная химиотерапии с последующей гастрэктомией и лимфодиссекцией D2; группа PIPAC (28 пациентов) — периоперационная химиотерапия, гастрэктомия с лимфодиссекцией D2 и интраоперационной аэрозольной химиотерапией (PIPAC) препаратами: цисплатин — в дозе 7,5 мг/м² и доксорубин — 1,5 мг/м².

Медиана показателя возраста пациентов в исследуемой группе составила 62 года ИКР [51; 68], в группе контроля — 61 ИКР [50; 65]. В группе пациентов, получивших PIPAC-терапию, было 5 человек с ECOG-статусом 0; 15 пациентов — с ECOG 1; 8 пациентов — со статусом ECOG 2. В группе контроля — 8, 11, 5 пациентов соответственно. В исследуемой группе у 12 больных была выявлена сопутствующая патология, в группе контроля — у 16 пациентов.

Таблица 1. Характеристика больных
Table 1. Characteristics of the patients

Возраст, лет		PIPAC n = 28		Контроль n = 24		p-value
		62 IQR [51; 68]		61 IQR [50; 65]		
Пол	мужской	16		15		0,781
	женский	12		9		
ECOG	0	5		8		0,545
	1	15		11		
	2	8		5		
BMI		24 IQR [19; 27]		25 IQR [21; 28]		0,994
Коморбидность	Нет	16		8		0,102
	Есть	12		16		
Патоморфология	LG	12		12		0,781
	HG	16		12		
cT	3	19		22		0,046
	4a	9		2		
cN	0	9		5		0,358
	1	7		5		
	2	10		8		
	3a	1		5		
	3b	1		1		
RECIST	PR	15	53,6 %	11	45,8 %	0,781
	SD	13	46,5 %	13	54,2 %	
TRG Mandart	1	0	0,0 %	1	4,2 %	0,129
	2	5	19,9 %	3	12,5 %	
	3	7	25 %	11	45,8 %	
	4	7	25 %	7	29,2 %	
	5	9	31,1 %	2	8,3 %	
pM	(per)/cyt(-)	27	96,4 %	24	46,2 %	1,000
	(per)/cyt(+)	1	3,6 %	0	0,0 %	

Группы были сопоставимы по показателям пола, возраста, патоморфологического исследования биопсийного материала, cN, ECOG-статусу, коморбидности, ИМТ и т. д. Наблюдалась статистически значимая разница по показателю клинического T-критерия. Не было статистически значимой разницы по показателям лечебного ответа опухоли по критериям RECIST 1.1, степени патоморфоза опухоли по критериям Mandart, интраоперационному выявлению CY1 или M1(per).

Методика проведения PIPAC

После завершения основного этапа операции (резекционного и формирования всех анастомозов), а также осушения брюшной полости и дренирования, брюшная полость наглухо ушивается, в параумбиликальной области устанавливается троакар с видеосистемой. Дренажная трубка перекрывается. Создается карбоксиперитонеум 12 мм рт. ст. Устанавливается дополнительный троакар размером 10 мм. Форсунка-распылитель

подключается к ангиографическому инжектору высокого давления и вводится в брюшную полость через 10 мм троакар. Используются троакары с раздуваемой манжетой для лучшей герметичности. После проверки на герметичность начинается подача химиопрепаратов: цисплатин — 7,5 мг/м² и доксорубин — 1,5 мг/м² (каждый препарат разводится на 200 мл NaCl 0,9 % в отдельной колбе). Введение осуществляют со скоростью 10 мл/мин, максимальное давление — 200 psi. В процессе введения химиопрепарата осуществляется равномерное перемещение форсунки по часовой стрелке во все отделы брюшной полости, избегая прямонаправленного потока аэрозоля на сформированные анастомозы. После завершения подачи химиопрепарата карбоксиперитонеум поддерживается в течение 30 мин. По окончании сеанса аэрозоль эвакуируется в закрытые емкости. Троакары удаляются с ушиванием мест проколов. Дренажная трубка открывается спустя 30 мин. после завершения оперативного вмешательства.

Результаты

Интраоперационные показатели. Значимой статистической разницы по интраоперационным показателям не наблюдалось. В исследуемой группе медиана объема кровопотери составила 260 мл (95 % ДИ 252,15–303,14, ИКР 200;425), в группе контроля — 200 мл (95 % ДИ 185,81–306,35, ИКР 200;260), $p = 0,062$ (табл. 2). Длительность оперативного лече-

ния в основной группе составила в среднем $277,64 \pm 65,752$ мин., в группе контроля — $259,58 \pm 87,525$, $p = 0,411$ (табл. 2, 3; рис. 1).

Нежелательные явления. При оценке гематологической, почечной, печеночной и гастроинтестинальной токсичности на 3 и 7 сутки послеоперационного периода, по критериям STCAE ver 5.0, не выявлено статистически значимой разницы по всем критериям между исследуемыми группами (табл. 4).

Таблица 2. Интраоперационные показатели: объем кровопотери

Table 2. Intraoperative indicators: volume of blood loss

Кровопотеря (мл)	Группа рандомизации						p-value
	PIRAC, n = 28			Контроль, n = 24			
	Процентиль 25	Медиана	Процентиль 75	Процентиль 25	Медиана	Процентиль 75	
	200	260	425	200	200	260	

Таблица 3. Интраоперационные показатели: длительность операции

Table 3. Intraoperative indicators: duration of surgery

Длительность операции (мин)	Группа рандомизации				p-value
	PIRAC, n = 28		Контроль, n = 24		
	Среднее	СКО	Среднее	СКО	
	277,64	65,752	259,58	87,525	

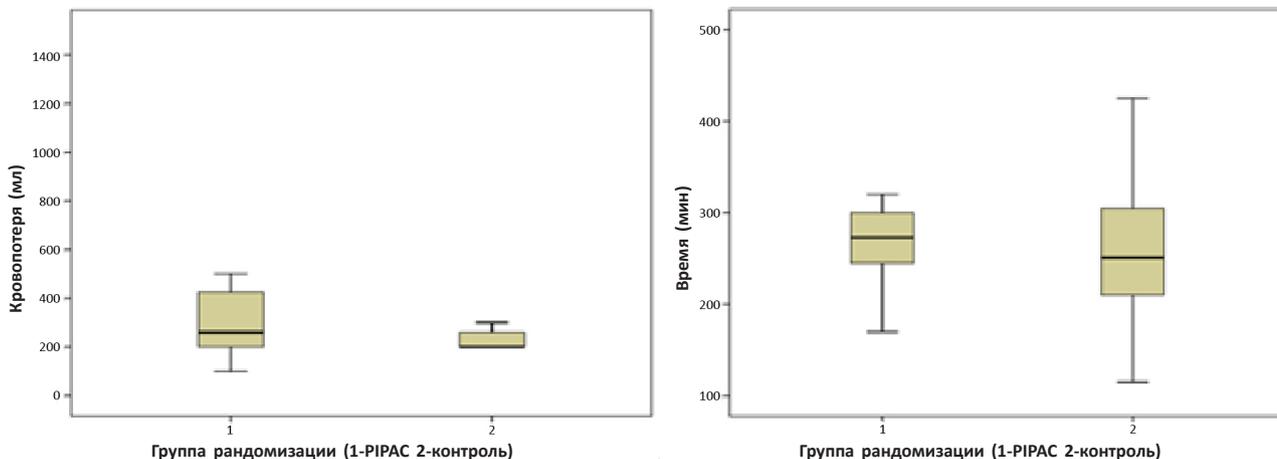


Рис. 1. Интраоперационные показатели: объем кровопотери (А) и продолжительность операции (Б)
Fig. 1. Intraoperative indicators: volume of blood loss (A) and duration of surgery (B)

Таблица 4. Токсичность

Table 4. Toxicity

Показатель	нет/есть	Группа рандомизации				p-value
		PIRAC, n = 28		Контроль, n = 24		
		N	%	N	%	
Гематологическая токсичность (STCAE ver.5.0)	нет	24	85,7 %	20	80 %	1
	есть	4	14,3 %	4	20 %	
Почечная токсичность (STCAE ver.5.0)	нет	24	85,7 %	21	87,5 %	0,186
	есть	4	14,3 %	3	12,5 %	
Печеночная токсичность (STCAE ver.5.0)	нет	27	96,4 %	23	95,8 %	1
	есть	1	3,6 %	1	4,2 %	
Гастроинтестинальная токсичность (STCAE ver.5.0)	нет	20	71,4 %	16	66,7 %	0,769
	есть	8	28,6 %	8	33,3 %	

Таблица 5. Болевой синдром после операции
Table 5. Pain syndrome after surgery

Сутки п/о периода	Сила боли	Группа рандомизации		p-value
		PIPAC, n = 28	Контроль, n = 24	
1 сутки	1	0	1 (4,2 %)	0,005
	2	3 (10,7 %)	9 (37,5 %)	
	3	6 (21,4 %)	10 (41,7 %)	
	4	5 (17,9 %)	3 (12,5 %)	
	5	6 (21,4 %)	1 (4,2 %)	
	6	2 (7,1 %)	0	
	7	6 (21,4 %)	0	
3 сутки	1	1 (3,6 %)	5 (20,8 %)	0,008
	2	5 (17,9 %)	11 (45,8 %)	
	3	10 (35,7 %)	7 (29,2 %)	
	4	4 (14,3 %)	1 (4,2 %)	
	5	6 (21,4 %)	0	
	6	1 (3,6 %)	0	
	7	1 (3,6 %)	0	
5 сутки	0	22 (78,6 %)	19 (79,2 %)	0,705
	1	2 (7,1 %)	1 (4,2 %)	
	2	1 (3,6 %)	3 (12,5 %)	
	3	2 (7,1 %)	1 (4,2 %)	
	5	1 (3,6 %)	0	
7 сутки	0	27 (96,4 %)	22 (91,7 %)	0,059
	1	1 (3,6 %)	2 (8,3 %)	

Таблица 6. Структура осложнений
Table 6. Structure of complications

Clavien-Dindo	Группа рандомизации		p-value
	PIPAC, n = 28	Контроль, n = 24	
0	24 (85,7 %)	21 (87,5 %)	0,088
1	1 (3,6 %)	0	
2	2 (7,1 %)	0	
3	0	3 (12,5 %)	
5	1 (3,6 %)	0	

Болевой синдром. Оценивался болевой синдром на 1, 3, 5, 7 сутки послеоперационного периода методом опроса по визуально-аналоговым шкалам (табл. 4). Выявлена статистически значимая разница по уровню болевого синдрома на 1 сутки — у пациентов группы PIPAC интенсивность болевого синдрома была выше, чем у больных контрольной группы (табл. 5).

Послеоперационные осложнения и летальность. В обеих группах больных наблюдалось равное количество осложнений, однако качество их было разным (табл. 6). У больных, перенесших PIPAC, наблюдались осложнения 1 и 2 степени Clavien-Dindo, пролеченные консервативно и не потребовавшие дополнительных вмешательств: инфицирование послеоперационной раны, тромбоз селезеночной артерии, состоявшееся кровотечение из зоны эзофагоэнтероанастомоза. В контрольной же группе больных возникли

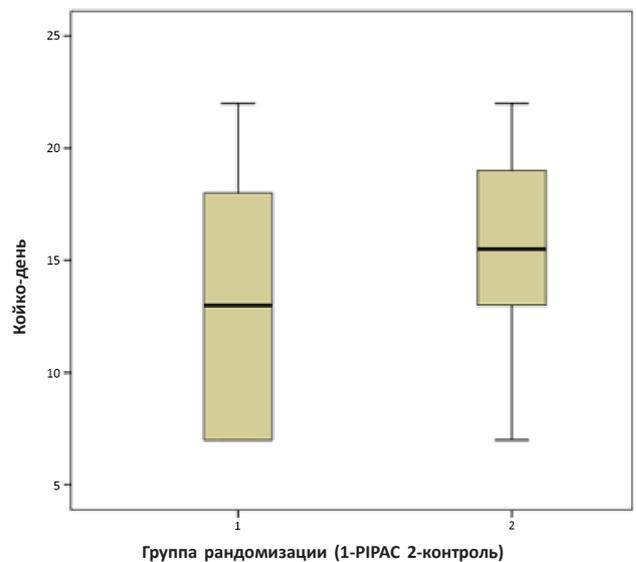


Рис. 2. Послеоперационный койко-день
Fig. 2. Postoperative bed-day

Таблица 7. Послеоперационный койко-день
Table 7. Postoperative bed-day

Койко-день	Группа рандомизации						p-value
	РІРАС, n = 28			Контроль, n = 24			
	Процентиль 25	Медиана	Процентиль 75	Процентиль 25	Медиана	Процентиль 75	
	7	13	18	13	16	19	0,04

осложнения 3 степени Clavien-Dindo — несостоятельность эзофагоэнтероанастомоза, абсцесс печени и пневмоторакс, которые потребовали дополнительных малоинвазивных вмешательств (дренирования под УЗИ и КТ-контролем) и значительно увеличили продолжительность лечения в послеоперационном периоде.

Кроме того, в группе РІРАС наблюдался 1 летальный исход, причиной которого было развитие осложнений после выполненного оперативного вмешательства в другом стационаре по поводу острой спаечной кишечной непроходимости, возникшей на 29 сутки после операции.

Продолжительность послеоперационного койко-дня была выше у пациентов, не получивших РІРАС. В исследуемой группе медиана показателя койко-дня составила 13 дней (95 % ДИ 13,949–17,355, ИКР 7;18), в группе контроля — 16 (95 % ДИ 10,368–14,391, ИКР 13;19), $p = 0,039$. При анализе было установлено, что этот показатель увеличивался за счет пациентов, перенесших послеоперационные осложнения, что потребовало более длительного лечения. Однако данная разница явилась статистически не значимой (табл. 7, рис. 2).

Обсуждение

Метод РІРАС рассматривается как вариант паллиативной терапии, а также применяется в комбинации с системной химиотерапией в лечении распространенных опухолей брюшной полости. В течение длительного времени изучения была доказана безопасность этой методики, однако существует ряд разногласий, по данным литературы, относительно возможности комбинации метода РІРАС с объемными оперативными вмешательствами, связанными с формированием анастомозов. Данный анализ является частью большого рандомизированного проспективного исследования по профилактическому применению РІРАС в комплексном лечении местно-распространенного рака желудка высокого риска развития перитонеального канцероматоза и единственным отечественным исследованием по применению методики РІРАС симультанно с радикальным оперативным вмешательством — гастрэктомии с D2 лимфодиссекцией. Имеются ограничения исследования — сравнительно не-

большая группа пациентов, включенных в анализ. В настоящий момент исследование продолжается, набор пациентов будет проводиться до 2026 г.

Заключение

Проведен анализ безопасности методики, оценены непосредственные хирургические результаты лечения на однородной группе больных. В группе РІРАС не зарегистрировано статистически значимого увеличения времени операции, объема кровопотери. Между группами отсутствовали различия в частоте осложнений, не было выявлено повышения токсичности, связанной с РІРАС. Болевой синдром в первые сутки был более выражен у пациентов, перенесших РІРАС, который в последующем купировался. Таким образом, проведение методики РІРАС симультанно с радикальным вмешательством является безопасным, выполнимым и может применяться у больных с местно-распространённым раком желудка.

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 процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом ПСПБГМУ, протокол № 28 от 11.11.2020 г. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were conducted in accordance with the ethical standards set forth in the Declaration of Helsinki Protocol (2013). The study was approved by the Ethics Committee of the First Pavlov State Medical University of St. Petersburg. Protocol No 28, dated 11.11.2020. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Захаренко А.А., Беляев М.А., Багненко С.Ф. — идея публикации, обработка материала, оценка результатов ис-

следования, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных;

Свечкова А.А., Вервекин И.В., Хамид А.Х., Купенская Т.В., Палтышев И.А., Вовин К.Н. — введение и оперативное лечение пациентов, сбор материала исследования, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Zakharenko A.A., Belyaev M.A., Bagnenko S.F. — suggested the idea of publication, processed the material, accessed the results, drafted the article, analysed and interpreted the data; Svechkova A.A., Vervekin I.V., Hamid A.H., Kupenskaya T.V., Paltyshev I.A., Vovin K.N. — managed the patients and performed the surgeries, collected the material for the study, drafted the article, analysed and interpreted the data. All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Alyami M., Bonnot P.E., Mercier F., et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for unresectable peritoneal metastasis from gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2021; 47(1): 123-127.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.05.021>.
- Giger-Pabst U., Tempfer C.B. How to perform safe and technically optimized pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): experience after a consecutive series of 1200 procedures. *J Gastrointest Surg.* 2018; 22: 2187-2193.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11605-018-3916-5>.
- Shree V., Lim T.J., Lean L.L., et al. Anaesthesia considerations and techniques for Pressurised IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC). *Pleura Perit.* 2020; 5: 20190013.-DOI: <https://doi.org/10.1515/pp-2019-0013>.
- Girardot-Miglierina A., Clerc D., Alyami M., et al. Consensus statement on safety measures for pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy. *Pleura Perit.* 2021; 6(4): 139-149.-DOI: <https://doi.org/10.1515/pp-2021-0125>.
- Girshally R., Demtröder C., Albayrak N., et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) as a neoadjuvant therapy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg Oncol.* 2016; 14(1): 253.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12957-016-1008-0>.
- Alyami M., Gagniere J., Sgarbura O., et al. Multicentric initial experience with the use of the pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in the management of unresectable peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol.* 2017; 43: 2178-2183.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.09.010>.
- Robella M., Hubner M., Sgarbura O., et al. Feasibility and safety of PIPAC combined with additional surgical procedures: PLUS study. *Eur J Surg Oncol.* 2022; 48(10): 2212-2217.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2022.05.001>.
- Graversen M., Rouvelas I., Ainsworth A.P., et al. Feasibility and safety of laparoscopic D2 gastrectomy in combination with pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in patients with gastric cancer at high risk of recurrence-the PIPAC-OPC4 study. *Ann Surg Oncol.* 2023; 30(7): 4433-4441.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-023-13278-w>.

Поступила в редакцию / Received / 06.02.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 20.02.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 11.04.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Александр Анатольевич Захаренко / Aleksander A. Zakharenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8514-5377>, SPIN: 3209-8677.

Михаил Алексеевич Беляев / Mikhail A. Belyaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0830-3797>, SPIN: 8885-3644.

Анна Алексеевна Свечкова / Anna A. Svechkova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0326-2957>, SPIN: 8744-4334.

Илья Валерьевич Вервекин / Ilya V. Vervekin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3036-9779>.

Абдо Хейрутдинович Хамид / Abdo Kh. Khamid / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4191-723X>, SPIN: 2917-9713.

Татьяна Владимировна Купенская / Tatiana V. Kupenskaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6361-6118>.

Илья Александрович Палтышев / Ilya A. Paltyshev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5153-2061>

Кирилл Николаевич Вовин / Kirill N. Vovin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7425-8202>, SPIN: 2051-3124.

Сергей Федорович Багненко / Sergey F. Bagnenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-6293>.





© А.Б. Васин¹, Д.В. Омельченко²

Ретроспективный клинический анализ результатов хирургического лечения больных раком головки поджелудочной железы, перенесших гастропанкреатодуоденальную резекцию

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница», г. Ярославль, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ярославль, Российская Федерация

© Alexander B. Vasin¹, Dmitry V. Omelchenko²

Retrospective Clinical Analysis of Surgical Outcomes in Patients with Pancreatic Head Cancer who Underwent Gastropancreatoduodenal Resection

¹Yaroslavl Regional Clinical Oncological Hospital, Yaroslavl, the Russian Federation

²Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, the Russian Federation

Введение. В настоящее время рак поджелудочной железы остается одной из важных проблем хирургии и онкологии. Основным методом лечения операбельного рака поджелудочной железы остается гастропанкреатодуоденальная резекция с полным удалением опухоли и отрицательным краем линии резекции. Однако этот метод требует от хирургов продвинутых технических навыков и сопряжен с риском развития угрожающих жизни осложнений. Поэтому перед хирургами-онкологами, занимающихся лечением рака поджелудочной железы, стоит задача в совершенствовании хирургической техники, накоплении и анализе результатов лечения больных РПЖ.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный анализ данных 99 операбельных больных с диагнозом рак головки поджелудочной железы, которым была выполнена гастропанкреатодуоденальная резекция с лимфодиссекцией на базе онкологического абдоминального отделения Ярославской клинической онкологической больницы с 2017 по 2020 гг.

Результаты. На предоперационном этапе у 72 (72,73 %) больных имелись симптомы механической желтухи. В целях ее купирования 66 (66,67 %) больным было выполнено дренирование желчных протоков. Миграция эндоскопического стента была выявлена у 3 больных, миграция чрескожного дренажа — у 2 пациентов. Средний интервал времени от дренирования до операции составил $28,8 \pm 7,3$ дней. Всем больным была выполнена сочетанная комбинированная гастропанкреатодуоденальная резекция с лимфодиссекцией. В послеоперационном периоде осложнения возникли у 24 (24,24 %) оперированных больных, из которых у 6 (6,66 %) развившиеся осложнения привели к летальному исходу; 75 (75,76 %) пациентов прошли лечение без осложнений. Причиной смерти чаще всего являлась несостоятельность панкреатикогастроанастомоза на фоне очагового панкреонекроза культи с развитием разлитого перитонита и полиорганной недостаточности; в одном случае наблюдался мезентериальный тромбоз проксимального сегмента верхней брыжеечной артерии с тотальным некрозом тонкой кишки.

Introduction. Currently, pancreatic cancer remains one of the important problems of surgery and oncology. The main treatment for operable pancreatic cancer remains gastropancreatoduodenectomy with complete removal of the tumor and a negative resection margin. However, this method requires advanced technical skills from surgeons and carries a risk of life-threatening complications. Therefore, oncological surgeons involved in the treatment of pancreatic cancer are faced with the task of improving surgical techniques and collecting and analyzing the results of treatment of patients with pancreatic cancer.

Materials and Methods. A retrospective analysis of data from 99 operable patients diagnosed with pancreatic head cancer who underwent gastropancreatoduodenal resection with lymph node dissection at the Abdominal Oncology Department of the Yaroslavl Regional Clinical Oncology Hospital between 2017 and 2020 was conducted.

Results. Preoperatively, 72 (72.73 %) patients had symptoms of mechanical jaundice. To stop it, 66 (66.67 %) patients had their bile ducts drained. Migration of the endoscopic stent was noted in 3 patients and migration of the percutaneous drainage in 2 patients. The mean time from drainage to surgery was 28.8 ± 7.3 days. All patients underwent combined gastropancreatoduodenal resection with lymph node dissection. Postoperative complications occurred in 24 (24.24 %) of the operated patients, of which 6 (6.66 %) were fatal; 75 (75.76 %) patients underwent treatment without complications. The most common cause of death was failure of the pancreaticogastroanastomosis due to focal pancreatic necrosis of the stump with development of diffuse peritonitis and multiple organ failure; in one case there was mesenteric thrombosis of the proximal segment of the superior mesenteric artery with total necrosis of the small intestine.

Заключение. Непосредственные результаты хирургического лечения характеризуются значительной частотой послеоперационных осложнений (24,24 %), при приемлемом показателе летальности (6,66 %).

Ключевые слова: рак поджелудочной железы; хирургическое лечение; гастропанкреатодуоденальная резекция; протоковая карцинома; механическая желтуха

Для цитирования: Васин А.Б., Омельченко Д.В. Ретроспективный клинический анализ результатов хирургического лечения больных раком головки поджелудочной железы, перенесших гастропанкреатодуоденальную резекцию. *Вопросы онкологии.* 2024; 70(5): 943-947.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-943-947

✉ Контакты: Васин Александр Борисович, alexandr_vasin_v@mail.ru

Conclusion. The immediate results of surgical treatment are characterized by a significant frequency of postoperative complications (24.24 %), with a satisfactory mortality rate (6.66 %).

Keywords: pancreatic cancer; surgical treatment; gastropancreatoduodenectomy; ductal carcinoma; obstructive jaundice

For Citation: Alexander B. Vasin, Dmitriy V. Omelchenko. Retrospective clinical analysis of surgical outcomes in patients with pancreatic head cancer who underwent gastropancreatoduodenal resection. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024; 70(5): 943-947. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-943-947

Введение

Несмотря на достижения в лечении рака поджелудочной железы (РПЖ), данная патология до настоящего времени остается одной из важных проблем хирургии и онкологии.

РПЖ занимает 12 место по заболеваемости и 7 место по смертности в мире среди всех онкологических заболеваний (The Global Cancer Observatory, December, 2020).

В России, согласно статистике, представленной в 2017 г. МНИОИ им. П.А. Герцена, рак поджелудочной железы в структуре онкологической заболеваемости занимает 11 место и составляет 3,0 % [1]. С 2007 по 2017 гг. абсолютное число впервые в жизни установленного ЗНО поджелудочной железы прогрессивно увеличивается с 7 127 чел. в 2007 г. до 9 120 чел. в 2017 г. [1]. Прирост заболеваемости с 2007 г. по 2017 г., согласно стандартизированным показателям, составил 31,33 % со среднегодовым темпом прироста в 2,67 % на 100 тыс. населения [1]. Абсолютное число заболеваемости РПЖ в России на 2017 г. составило 18 774 чел., при этом в Центральном федеральном округе Ярославская область занимает 7 место [1]. В структуре смертности от онкологических заболеваний в России в 2017 г. РПЖ составил 6,2 %, что соответствует 5 месту среди всех онкологических заболеваний [1].

Топография поджелудочной железы, ее непосредственный контакт с важными сосудистыми структурами служит фактором риска распространения процесса, даже при относительно небольших размерах опухоли [2]. Вместе с тем основным методом лечения операбельного рака поджелудочной железы остается гастропанкреатодуоденальная резекция с полным удалением опухоли и отрицательным краем линии резекции как макроскопически, так и микроскопически [3, 4, 6]. Однако этот метод требует от хирургов продвинутых технических навыков и связан с высоким риском развития осложнений. Несмотря на это, хирургическое лечение — единственная возможность долгосрочного излечения

пациента, но даже при выполнении радикальной операции большинство больных живут не более пяти лет и погибают от прогрессирования заболевания [4, 5, 6]. Поэтому перед хирургами-онкологами, занимающихся лечением рака поджелудочной железы, стоят задачи совершенствования хирургической техники, улучшения результатов лечения, накопления данных и анализа результатов лечения больных.

Материалы и методы

Основу исследования составил ретроспективный анализ данных 99 операбельных больных с диагнозом рак головки поджелудочной железы (МКБ 10 — C25.0), которым была выполнена гастропанкреатодуоденальная резекция с лимфодиссекцией на базе онкологического абдоминального отделения Ярославской клинической онкологической больницы с 2017 по 2020 гг. Критерии включения в анализ были следующие: 1) больной с раком головки поджелудочной железы; 2) была выполнена сочетанная комбинированная гастропанкреатодуоденальная резекция, с забрюшинной лимфодиссекцией; 3) больной с карциномой экзокринной части поджелудочной железы; 4) больной проходил лечение на базе ГБУЗ ЯОКОБ; 5) выборка больных должна включать 3-х летний период наблюдения (с 2017 по 2020 гг.).

Статистический анализ проводился с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics (выпуск 22.0 IBM, Чикаго, США), описание количественных данных приводилось с вычислением среднего значения (M), среднеквадратического отклонения (σ), анализ скорректированной выживаемости проводился по методике Каплана – Майера.

На пациентов мужского пола пришлось 41 (41,41 %), женского — 58 (58,59 %). Средний возраст больных составил $61,4 \pm 9,1$ лет. В целях дооперационного установления резектабельности опухоли и дальнейшего планирования объема оперативного лечения все больные были тщательно дообследованы с применением УЗИ, МРТ, КТ с контрастным усилением на предмет

определения локализации опухоли, распространённости процесса, вовлеченности прилегающих структур в опухолевый процесс. Вростание опухоли в магистральные сосуды, в частности, в воротную вену, наблюдалось в 2 (2,02 %) случаях. В целях верификации заболевания 76 (76,77 %) больным на предоперационном этапе была выполнена биопсия с использованием трех основных инвазивных методов: Brush-биопсия — 33,33 %, ЭУС-ТИП — 36,36 %, чрескожная биопсия — 7,07 %. Двадцати трем больным дооперационная верификация не была проведена ввиду технической невозможности выполнения биопсии. Гистологические формы рака головки поджелудочной железы представлены в табл. 1. Подавляющее большинство злокачественных опухолей головки поджелудочной железы были представлены протоковой аденокарциномой — 87,88 %.

Стадирование рака поджелудочной железы проводилось с использованием AJCC TNM 8-го издания. Послеоперационное распределение больных по TNM-8 и стадиям представлено в табл. 2. Подавляющее большинство больных имело IA, IB и IIB стадии.

Послеоперационное распределение больных по степени дифференцировки и степени злока-

чественности представлено в табл. 3. Низкую степень злокачественности имело 83 (83,84 %) больных, высокую степень злокачественности — 16 (16,16 %) больных, что сопоставляется с данными в ранее опубликованных отечественных работах [5, 7, 8].

Результаты

На предоперационном этапе у 72 (72,73 %) больных имелись симптомы механической желтухи. Основным показанием к дренирующему вмешательству на первом этапе был уровень общего билирубина свыше 150–200 мкмоль/л. В целях коррекции желтухи 66 (66,67 %) больным было проведено дренирование желчных протоков (данные представлены в табл. 4). Миграция стента была выявлена у 3-х больных, миграция чрескожного дренажа у 2-х больных. Средний интервал времени от инвазивной коррекции до операции составил $28,8 \pm 7,3$ дней. У 6 больных отсутствовали показания к дренированию желчных путей, однако в целях купирования симптомов была проведена инфузионная дезинтоксикационная спазмолитическая терапия с положительной динамикой.

Таблица 1. Распределение пациентов по гистологическому типу рака головки поджелудочной железы
Table 1. Distribution of patients by histological type of pancreatic head cancer

Гистологический тип	n = 99 (100 %)
Протоковая аденокарцинома	87 (87,88 %)
Инвазивная цистаденокарцинома	8 (8,08 %)
Серозная цистаденокарцинома	3 (3,03 %)
Муцинозная тубуло-кистозно-папиллярная темноклеточная аденокарцинома	1 (1,01 %)

Таблица 2. Послеоперационное распределение больных по TNM-8 и стадиям
Table 2. Postoperative distribution of patients by TNM-8 and stages

Стадия	IA			IB			IIB		
	T1N0M0	T2N0M0	T3N0M0	T1N1M0	T2N1M0	T3N1M0	T2N2M0	T4N0M0	T4N1M0
Кол-во	28	26	19	3	9	8	2	3	1
Всего	28	26	19	20			6		

Таблица 3. Послеоперационное распределение больных по степени дифференцировки и степени злокачественности опухоли

Table 3. Postoperative distribution of patients according to the degree of differentiation and malignancy of the tumor

Степень злокачественности	low-grade		hight-grade
	G1	G2	G3
Степень дифференцировки			
Кол-во	35	48	16

Таблица 4. Характеристика больных по наличию вмешательств по разгрузке билиарного тракта и интервал времени от инвазивной коррекции до операции**Table 4. Characteristics of patients according to the presence of biliary tract unloading and time from invasive correction to surgery**

	Стентирование холедоха	Наружное дренирование желчных протоков	Холецистоэнтероанастомоз	Отсутствие инвазивной коррекции желтухи
Кол-во больных	33 (33,33 %)	27 (27,27 %)	6 (6,06 %)	6 (6,06 %)
Кол-во дней	30,26 ± 9,1	24 ± 4,3	32 ± 8,6	-

Таблица 5. Характеристика осложнений у оперированных больных**Table 5. Characteristics of complications in operated patients**

Осложнение	Гастрогаз	Парез кишечника	Несостоятельность холедохо-энтероанастомоза	Внутрибрюшное кровотечение	Панкреонекроз	Асептический некроз печени	Перитонит	Послеоперационный панкреатит	ПОН	Наружный желчный свищ	Кишечная непроходимость	Желудочное кровотечение	Мезентериальный тромбоз
Кол-во	5	1	2	4	4	1	5	4	4	1	1	2	1

Всем больным была выполнена сочетанная комбинированная гастропанкреатодуоденальная резекция с лимфодиссекцией. Анастомозы (панкреатикогастро-, гепатико-, гастро-, энтероэнтероанастомоз) формировали последовательно на одной петле тонкой кишки с формированием межкишечного соустья по Брауну. Выполняли «каркасное» дренирование панкреатикогастроанастомоза на «потерянном» дренаже. Общий желчный проток вшивали в тощую кишку по типу «конец в бок» однорядным узловым швом нитью PDS 5/0 без каркасного дренирования. Для кишечного анастомоза использовали синтетическую рассасывающуюся нить Викрил 3/0, а для панкреатикогастро- и гепатикоэнтероанастомоза — рассасывающийся синтетический шовный материал PDS. Двум больным потребовалась линейная пластика передней поверхности воротной вены аутоотрансплантатом большой подкожной вены.

С целью профилактики послеоперационного панкреатита всем пациентам проводили введение окреотида и омепразола в стандартных лечебных дозировках. Структура послеоперационных осложнений представлена в табл. 5.

Всего в послеоперационном периоде осложнения возникли у 24 (24,24 %) оперированных больных, из которых у 6 (6,66 %) развившиеся осложнения привели к летальному исходу; 75 (75,76 %) пациентов прошли лечение без осложнений. Следует отметить, что в приведенных данных учитывалось количество случаев наличия осложнений у пациентов, а не абсолютное число больных.

Причиной смерти чаще всего являлась несостоятельность панкреатикогастроанастомоза на фоне очагового панкреонекроза культи с развитием разлитого перитонита и полиорганной недостаточности; в одном случае наблюдался мезентериальный тромбоз проксимального сегмента верхней брыжеечной артерии с тотальным некрозом тонкой кишки.

Заключение

Непосредственные результаты проведенного хирургического лечения характеризуются значительной частотой послеоперационных осложнений (24,24 %), при удовлетворительном показателе летальности (6,66 %). Наиболее частым осложнением и основной причиной летальности является несостоятельность панкреатикогастроанастомоза на фоне очагового панкреонекроза культи с развитием разлитого перитонита и полиорганной недостаточности, что требует разработки мер профилактики данного осложнения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study was carried out in accordance with the WMA Declaration of Helsinki as amended in 2013. All patients signed informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis and interpretation of data, drafting and editing of the article, revision and final approval of the version to be published.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) - Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2018: 250. ISBN: 978-5-85502-243-8. [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality) – Ed by A.D. Kaprina, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M.: MNI OI im. P.A. Herzen - branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia. 2018: 250. ISBN: 978-5-85502-243-8. (In Rus)].
2. Гурмиков Б.Н., Болоков М.С., Гурмикова Н.Л. Отдаленные результаты хирургического лечения рака поджелудочной железы. Обзор литературы. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 2: 142-147.-DOI: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-2-142-147>. [Gurmikov B.N., Bolokov M.S., Gurmikova N.L. Long-term results of surgical treatment of pancreatic cancer. Literature review. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017; 2: 142-147.-DOI: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-2-142-147>. (In Rus)].
3. Olakowski M., Grudzińska E. Pancreatic head cancer - Current surgery techniques. *Asian J Surg*. 2023; 46(1): 73-81.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2022.05.117>.
4. Fernandes E.S.M., de Mello F.P.T., Braga E.P., et al. A more radical perspective on surgical approach and outcomes in pancreatic cancer - a narrative review. *J Gastrointest Oncol*. 2023; 14(4): 1964-198.-DOI: <https://doi.org/10.21037/jgo-22-763>.
5. Серикулы Е., Маханбетхан Ш.Ш., Баймаханов Ж.Б., et al. Сравнительный анализ радикального хирургического лечения опухолей периапулярной зоны. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020; (4): 24-29. [Serikul E., Makhambekhan Sh.Sh., Baimakhanov Zh.B., et al. Comparative analysis of radical surgical treatment of tumors of the periampullary zone. *Surgery. Journal named after N.I. Pirogov*. 2020; (4): 24-29. (In Rus)].
6. Rieser C.J., Zenati M., Narayanan S., et al. Optimal management of resectable pancreatic head cancer in the elderly patient: does neoadjuvant therapy offer a survival benefit? *Ann Surg Oncol*. 2021; 28(11): 6264-6272.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-021-09822-1>.
7. Михайлов И.В. Клинико-морфологическая характеристика и отдаленные результаты лечения рака головки поджелудочной железы. *Проблемы здоровья и экологии*. 2016; 4(50): 44-48. [Mikhailov I.V. Clinical and morphological characteristics and long-term results of treatment for pancreatic head cancer. *Health and Environmental Problems*. 2016; 4(50): 44-48. (In Rus)].
8. Михайлов И.В., Бондаренко В.М., Кудряшов В.А., et al. Результаты хирургического лечения рака поджелудочной железы. *Проблемы здоровья и экологии*. 2014; 1(39): 46-51. [Mikhailov I.V., Bondarenko V.M., Kudryashov V.A., et al. Results of surgical treatment of pancreatic cancer. *Health and Environmental Problems*. 2014; 1(39): 46-51. (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 15.05.2023
 Прошла рецензирование / Reviewed / 20.08.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 29.08.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Александр Борисович Васин / Alexander B. Vasin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0066-4969>.

Дмитрий Викторович Омельченко / Dmitriy V. Omelchenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7263-6310>.



© В.Ю. Скоропад¹, Д.Ю. Миронова¹, Д.Д. Кудрявцев¹, С.А. Иванов^{1,3},
А.Д. Каприн^{2,3,4}

Закономерности развития патоморфологического регресса опухоли после проведения неoadъювантной химиотерапии и последующей химиолучевой терапии у пациентов с местно-распространенным раком желудка

¹Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Калужская область, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Калужская область, Российская Федерация

³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Vitaliy Yu. Skoropad¹, Diana Yu. Mironova¹, Dmitriy D. Kudryavtsev¹,
Sergey A. Ivanov^{1,3}, Andrey D. Kaprin^{2,3,4}

Patterns of the Development of Pathological Tumor Response after Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Chemoradiotherapy in Patients with Locally Advanced Gastric Cancer

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – the branch of the FSBI National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, the Russian Federation

²National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, the Russian Federation

³Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, the Russian Federation

⁴P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute - branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Введение. В работе представлен анализ патоморфологического регресса после проведения 2 циклов неoadъювантной химиотерапии с последующей химиолучевой терапией и радикальным хирургическим вмешательством у пациентов с местно-распространенным раком желудка.

Материалы и методы. В МРНЦ им. А.Ф. Цыба с 2019 по 2021 гг. проведено проспективное клиническое исследование II фазы. Пациентам проводилось два индукционных цикла химиотерапии по схеме FLOT с последующей химиолучевой терапией до суммарной очаговой дозой 46 Гр на фоне химиотерапии препаратами капецитабин (1850 мг/м² в сутки; ежедневно в 2 приема) и оксалиплатин (85 мг/м² в 1-й и 22-й дни лучевого лечения) с последующим контрольным обследованием через 5–7 недель и радикальным хирургическим лечением.

Результаты. В исследование включено 47 пациентов с местно-распространенным раком желудка в возрасте от 40 до 75 лет (медиана — 61 год). Представителей мужского пола — 26 (55,3 %) больных. Наиболее часто опухоль локализовалась в верхней трети желудка (19 пациентов), в 9 случаях имело место распространение на пищевод. Наиболее часто опухоль имела строение низкодифференцированной аденокарциномы (49 %). Поражение лимфатических коллекторов было выявлено у 27 (57,4 %) больных. К хирургическому этапу лечения приступило 93,6 % (44/47)

Introduction. In this paper we present the frequency of pathological response after 2 cycles of neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiotherapy and radical surgery in patients with locally advanced gastric cancer.

Materials and Methods. Between 2019 and 2021 a prospective phase II clinical trial was conducted at the A. Tsyb MRRC. Patients were treated with 2 cycles of chemotherapy (FLOT) followed by chemoradiotherapy to a total dose of 46 Gy with concurrent chemotherapy containing capecitabine (1850 mg/m² per day) and oxaliplatin (85 mg/m² on the 1st and 22nd day of radiotherapy), followed by a control assessment after 5–7 weeks and surgical treatment.

Results. The trial included 47 patients with locally advanced gastric cancer aged between 40 and 75 years (median — 61 years). There were 26 (55.3 %) males. The most common location of the tumor was in the upper third of the stomach (19 patients); in 9 cases there was a spread to the esophagus. The most frequent histological type was adenocarcinoma G3 (49 %). Metastatic lymph nodes were present in 27 (57.4 %) patients. Radical surgical treatment was possible in 93.6 % (44/47) of the cases. Expressed tumor regression (grade Ia and Ib according to K. Becker classification) was ob-

пациентов. Выраженный патоморфологический регресс (Ia и Ib степени по классификации К. Becker) был выявлен у 66 % пациентов, в т. ч. полный морфологический регресс первичной опухоли и метастатических лимфатических узлов (Ia степень) — в 7 случаях (16 %). Клинических факторов, достоверно влияющих на степень патоморфологического регресса, выявлено не было. У пациентов с выраженным патоморфологическим регрессом было отмечено статистически значимое преобладание менее распространенных опухолей (в соответствии с категорией ypT и стадией).

Выводы. Выраженный патоморфологический регресс (степень Ia и Ib по классификации К. Becker) был выявлен у 66 % (29/44) больных, получивших мультимодальную неoadъювантную терапию. Согласно данным литературы, эти пациенты относятся к «респондентам» и имеют более благоприятный прогноз.

Ключевые слова: неoadъювантная химиолучевая терапия; местно-распространенный рак желудка; комбинированное лечение; патоморфологический регресс

Для цитирования: Скоропад В.Ю., Миронова Д.Ю., Кудрявцев Д.Д., Иванов С.А., Каприн А.Д. Закономерности развития патоморфологического регресса опухоли после проведения неoadъювантной химиотерапии и последующей химиолучевой терапии у пациентов местно-распространенным раком желудка. *Вопросы онкологии.* 2024; 70(5): 948-956.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-948-956

✉ Контакты: Миронова Диана Юрьевна, diana.mironova2011@yandex.ru

Введение

Рак желудка является одним из ведущих злокачественных новообразований, как по распространенности, так и в качестве причины смерти от злокачественных новообразований во всем мире, в т. ч. в России [1]. При первичной диагностике почти у 50 % пациентов заболевание выявляется в местно-распространенных стадиях, что требует сочетания различных методов противоопухолевого воздействия [1]. По современным стандартам лечения в России, этой категории пациентов рекомендуется проведение периоперационной химиотерапии по схеме FLOT в сочетании с радикальным хирургическим вмешательством. Однако, несмотря на преимущества данного режима химиотерапии, продемонстрированные в оригинальном исследовании FLOT4-AIO [2], отдаленные результаты лечения нельзя признать удовлетворительными, что требует дальнейших поисков более эффективных схем противоопухолевого воздействия. Лучевой компонент лечения в неoadъювантном режиме в настоящее время не включен в стандарты лечения больных раком желудка в РФ, однако в зарубежных рекомендациях предоперационная химиолучевая терапия представлена как одна из возможных опций выбора терапии. В настоящее время продолжается активное изучение эффективности химиолучевого компонента на неoadъювантном этапе лечения в рамках международных рандомизированных клинических исследований — TOPGEAR, PRACT, CRITICS-II

served in 66 % of patients, including complete morphological regression of the primary tumor and metastatic lymph nodes (grade Ia) in 7 (16 %) cases. No clinical factors significantly influenced the degree of regression. There was a statistically significant predominance of less advanced tumors (according to ypT category and stage) in patients with a major tumor response.

Conclusion. Pathological tumor response (grade Ia and Ib according to Becker) of patients who received multimodal neoadjuvant therapy was 66 % (29/44). According to the literature, these patients are classified as ‘responders’ and have a more favorable prognosis.

Keywords: neoadjuvant chemoradiotherapy; locally advanced gastric cancer; multimodality treatment; pathological response

For Citation: Vitaliy Yu. Skoropad, Diana Yu. Mironova, Dmitry D. Kudryavtsev, Sergey A. Ivanov, Andrey D. Kaprin. Patterns of the development of pathological tumor response after neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024; 70(5): 948-956. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-948-956

[3, 4, 5]. Опубликованные промежуточные результаты продемонстрировали отсутствие роста показателей токсичности, послеоперационных осложнений и летальности при применении неoadъювантной химиолучевой терапии, по сравнению с химиотерапией [3].

Материал и методы

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба с 2019 по 2021 гг. проведено проспективное клиническое исследование II фазы, целью которого являлось изучение безопасности и эффективности оригинального метода комплексного лечения пациентов с местно-локализованным раком желудка. Схема лечения включала проведение 2 индукционных циклов химиотерапии по схеме FLOT (50 мг/м² доцетаксела, 85 мг/м² оксалиплатина, 200 мг/м² кальция фолината и 2600 мг/м² фторурацила в виде суточной инфузии в первый день) с последующей химиолучевой терапией в РОД 2 Гр, до СОД 46 Гр на фоне химиотерапии препаратами капецитабин (1850 мг/м², per os, 2 раза в день) в течение всего курса лучевой терапии и оксалиплатин (85 мг/м², внутривенно капельно) в 1 и 22 дни.

Через 5–7 нед. после завершения предоперационного этапа лечения, пациентам выполнялось контрольное обследование: компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости с контрастированием, эзофагогастродуоденоскопия, по показаниям — другие диагностические методы; при отсутствии признаков

прогрессирования опухоли выполнялся хирургический этап лечения.

После операции удаленный препарат подлежал гистологическому исследованию с целью изучения распространенности опухолевого процесса, радикальности проведенной операции и оценки степени патоморфологического регресса опухоли. Для оценки степени патоморфологического регресса использовали четырехуровневую систему оценки ответа опухоли, предложенную К. Becker [6], где: 1a степень — жизнеспособные опухолевые клетки не определяются; 1b — присутствует менее 10 % опухолевых клеток; 2 — присутствуют 10–50 % опухолевых клеток; 3 — опухолевые клетки составляют 50 % и более объема.

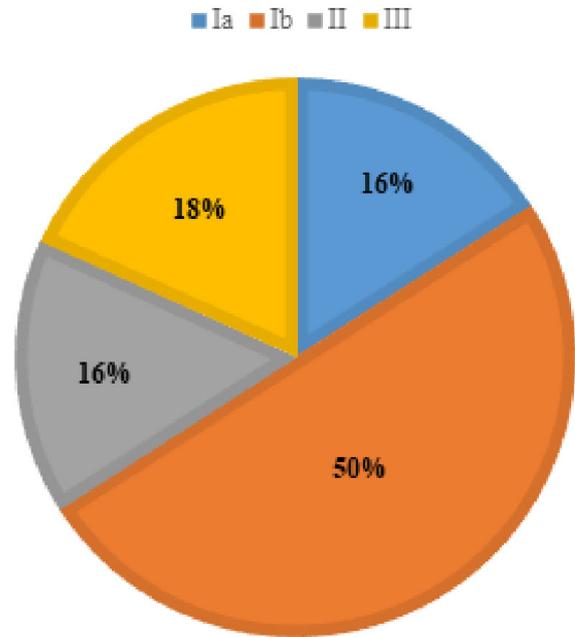
В исследование включено 47 пациентов с диагнозом «местно-распространенный рак желудка» в возрасте от 40 до 75 лет, преобладали мужчины — 26. Стадирование пациентов проведено согласно классификации TNM (8-й пересмотр). Распределение пациентов в соответствии с клинической категорией T составило: cT3 — 26 больных, cT4a/b — 21 больной. В 27 случаях было выявлено метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. Преобладала низкодифференцированная аденокарцинома (23 пациента), умеренно- и высокодифференцированная имела место в 13 и 7 случаях соответственно; у 4 пациентов был выявлен перстневидно-клеточный рак.

Опухоль локализовалась преимущественно в верхней трети желудка — 19 (40,4 %) пациентов (в 9 случаях отмечалось распространение на пищевод); в средней трети желудка — у 13 (27,7 %) пациентов, в нижней трети — у 14 (29,8 %); у одного (2,1 %) больного имело место тотальное поражение органа.

Результаты

Из 47 включенных в исследование пациентов, прооперированы 45, в т. ч. 44 (94 %) — в радикальном объеме. Таким образом, патоморфологический регресс первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов изучен у 44 пациентов (рисунок).

Как следует из представленных на рисунке данных, наиболее часто имела место 1b степень патоморфологического регресса (22 пациента — 50 %), также достаточно часто отмечалась 1a степень (7 пациентов — 16 %). Следует отметить, что согласно данным зарубежной литературы, а также нашим ранее проведенным исследованиям [7, 8, 9, 10], пациенты с 1a/b степенью патоморфологического регресса («выраженный патоморфологический регресс») относятся к так называемым «респондентам», т. е. пациентам,



Степени патоморфологического регресса опухоли после проведенной неадьювантной терапии (классификация К. Becker, 2003 г.) [6]

Degrees of therapeutic pathomorphosis of the tumor after neoadjuvant therapy (classification by K. Becker, 2003) [6]

хорошо отреагировавшим на проводимую терапию. Было показано, что именно эти больные имеют максимальный выигрыш в плане улучшения отдаленных результатов лечения.

Нами было проанализировано влияние клинических факторов, к которым мы отнесли возраст, пол, ECOG статус и индекс массы тела пациента на степень патоморфологического регресса. Как следует из приведенных в табл. 1 данных, статистически значимой корреляции между степенью патоморфологического регресса и рассмотренными клиническими факторами выявлено не было.

Нами также было проанализировано влияние на степень патоморфологического регресса факторов, характеризующих опухоль (локализация, макроскопический тип роста, степень дифференцировки, тип опухоли по Lauren, клинические категории T и N, клиническая стадия заболевания). Результаты анализа также показали отсутствие достоверного влияния данных факторов на выраженность ответа опухоли (табл. 2).

Факт завершенности химиолучевой терапии в целом, как и ее компонентов, а также интервал времени до операции, также не оказывали достоверного влияния на степень выраженности патоморфологического регресса (табл. 3). Следует отметить, что все рассматриваемые показатели были выше в группе пациентов с выраженным ответом опухоли на проведенное лечение, однако различие не достигало статистической значимости.

Таблица 1. Степень патоморфологического регресса опухоли в зависимости от клинических факторов
Table 1. The degree of therapeutic pathomorphosis of the tumor depending on clinical factors

Фактор	Степень патоморфологического регресса		P
	1a/b (n = 29)	2-3 (n = 15)	
Возраст: min-max (mediana)	41–75 (61)	40–74 (63)	0,05
Пол: м /ж	14/15 (48/52 %)	10/5 (67/33 %)	
ECOG 0	19 (66 %)	11 (74 %)	
1	10 (34 %)	4 (26 %)	
Индекс массы тела (кг/м ²): min-max (mediana)	19,6–34,8 (27,0)	19,8–32,5 (26,2)	

Таблица 2. Степень патоморфологического регресса в зависимости от характеристик опухоли
Table 2. The degree of therapeutic pathomorphosis depending on the characteristics of the tumor

Фактор	Степень патоморфологического регресса		P
	1a/b (n = 29) (%)	2–3 (n = 15) (%)	
Локализация опухоли: - верхняя треть - средняя треть - нижняя треть - тотальное поражение <i>В т. ч. распространение опухоли на пищевод</i>	12 (41,4) 7 (24) 9 (31) 1 (3,4) 4 (13,8)	6 (40) 5 (33,3) 4 (26,7) 0 3 (20)	0,27
Тип опухоли по классификации Borrmann: - локализованный (1-2) - язвенно-инфильтративный (3) - диффузно-инфильтративный (4)	5 (17,2) 13 (44,8) 11 (37,9)	1 (6,7) 11 (73,3) 3 (20)	0,4
Степень дифференцировки: G1-2 G3 <i>В т.ч. перстневидноклеточный рак</i>	13 (44,8) 16 (55,2) 4 (13,8)	6 (40) 9 (60) 1 (6,7)	0,9
Тип опухоли по классификации Lauren: - кишечный - диффузный - смешанный	11 (37,9) 13 (44,8) 5 (17,2)	4 (26,7) 7 (46,7) 4 (26,7)	0,5
Клиническая категория T: cT3 cT4a/b	20 (69) 8 (27,6)/1 (3,4)	5 (33,3) 9 (60)/ 1 (6,7)	0,35
Клиническая категория N: cN0 cN1-3	10 (34,5) 19 (65,5)	8 (53,3) 7 (46,7)	0,53
Клиническая стадия: 2b 3 4a	10 (34,5) 18 (62,1) 1 (3,4)	6 (40) 8 (53,3) 1 (6,7)	0,56

Таблица 3. Степень патоморфологического регресса опухоли в зависимости от завершенности химиолучевой терапии и клинической регрессии опухоли

Table 3. The degree of therapeutic pathomorphosis of the tumor depending on the completion of chemoradiotherapy and clinical regression of the tumor

Фактор	Степень патоморфологического регресса		P
	1a/b (n = 29)	2–3 (n = 15)	
Завершенность химиолучевой терапии	20 (69)	7 (47)	p > 0,05
Завершенность лучевой терапии	29 (100)	13 (87)	
Завершенность химиотерапии	19 (65)	9 (60)	
Клиническая оценка регрессии опухоли: - полный/частичный ответ - стабилизация - прогрессирование	2 / 14 (6,9/48,3 %) 13 (44,8 %) 0	0 / 8 (0/53,3 %) 7 (46,7 %) 0	
Интервал до операции, дни min-max (mediana)	40-77 (54)	36-69 (53)	

Одной из задач нашего исследования было определение взаимосвязи между степенью патоморфологического регресса и посттерапевтической патоморфологической стадией заболевания (ypT и ypN). В настоящее время данной проблеме уделяется значительное внимание в зарубежной литературе, и опубликованные результаты исследований неоднозначны. Полученные нами данные выявили прямую корреляцию между степенью патоморфологического регресса и патоморфологической стадией болезни (табл. 4).

В тех случаях, когда патоморфологическая стадия была 0-I, выраженный патоморфологи-

ческий регресс (степень 1a и 1b) имел место в 5 раз чаще — 25 и 5 пациентов соответственно. Аналогичная корреляция была выявлена для категорий ypT и ypN, различия были статистически значимы.

В настоящем исследовании из 44 пациентов, у которых был изучен патоморфологический регресс, полная морфологическая регрессия первичной опухоли была выявлена у 10 пациентов (23 %). Полный морфологический ответ — pCR (отсутствие жизнеспособных опухолевых клеток в первичной опухоли, регионарных лимфатических узлах и других удаленных во время

Таблица 4. Корреляция между степенью патоморфологического регресса опухоли и пост-терапевтической патоморфологической стадией опухоли (yp), категориями ypT и ypN
Table 4. Correlation between the degree of therapeutic pathomorphosis of the tumor and the post-therapeutic pathomorphological stage of the tumor (yp), categories ypT and ypN

Патоморфологическая (yp) стадия, T, N		Степень патоморфологического регресса		P
		1a/b (n = 29) (%)	2-3 (n = 15) (%)	
Стадия	0	7 (24,1)	0 (0)	0,007
	1	18 (62,1)	5 (33,3)	
	2	2 (6,9)	3 (20)	
	3	1 (3,4)	6 (40)	
	4	1 (3,4)	1 (6,7)	
ypT0-1b	всего	18 (62,1)	4 (26,7)	0,05
	0	10 (34,5)	0 (0)	
	1a	2 (6,9)	1 (6,7)	
	1b	6 (20,7)	3 (20)	
ypT0-4b	всего 2 – 4b	11 (37,9)	11 (73,3)	0,05
	2	8 (27,6)	3 (20)	
	3	1 (3,4)	4 (26,7)	
	4a	2 (6,9)	2 (13,3)	
	4b	0 (0)	2 (13,3)	
ypN	0	23 (79,3)	6 (40)	0,017
	1	6 (20,7)	3 (20)	
	2	0 (0)	4 (26,7)	
	3a-b	0 (0)	2 / 0 (0)	

Таблица 5. Частота развития полного и выраженного патоморфологического регресса опухоли после проведения неoadьювантной химиотерапии FLOT и химиолучевой терапии, по данным зарубежных и отечественных исследований

Table 5. Frequency of development of complete and pronounced tumor pathomorphism after neoadjuvant FLOT chemotherapy and chemoradiotherapy according to foreign and domestic studies

Авторы, год публикации	Количество пациентов	Схема неoadьювантной терапии	Степень патоморфологического регресса по классификации K. Becker		
			1a, %	1b, %	1a+1b, %
Al-Batran, 2016. Германия (Ранд) [2]	148	4 FLOT	16	21	37
Sah, 2020. Китай (Ранд) [11]	40	4 FLOT	2,5	17,5	20
Glatz, 2020. Германия [12]	97	4 FLOT	11	28	39
Sisic, 2023. Германия [13]	263	4 FLOT	6	26	32
Беляк, 2022. РФ [14]	74	4 FLOT	11	16	27
Скоропад, 2020. РФ [9]	45	ЛТ 45 Гр /18 фр. (1+1,5 Гр) + Cap, Ох	7	38	45
Скоропад, 2020. РФ. (Ранд) [10]	35	ЛТ 46 Гр/23 фр. (2 Гр) + Cap, Ох	15	32	47
Настоящее исследование	47	4 FLOT + ЛТ 46 Гр/23 фр. (2 Гр) + Cap, Ох	16	50	66

Ранд. — рандомизированное исследование
ЛТ — лучевая терапия; фр — фракция

хирургического вмешательства органах и тканях) — был зафиксирован в 7 случаях (16 %). Еще в 3 случаях имел место полный морфологический ответ со стороны первичной опухоли, при этом определялись единичные метастазы в регионарных лимфатических узлах. Динамическое наблюдение за пациентами показало, что в случае полного морфологического ответа опухоли на проведенную неоадьювантную терапию, прогрессирование опухоли было выявлено в одном из 7 случаев (у пациента имело место метастатическое поражение костей скелета через 18 мес. после завершения лечения, продолжительность жизни составила 24 мес.). Остальные пациенты живы без признаков прогрессирования опухоли в течение 8–60 мес. (медиана — 45 мес.). В то же время при наличии метастатического поражения одного регионарного лимфатического узла и отсутствии жизнеспособных опухолевых клеток в первичной опухоли, у двух из трех пациентов имело место прогрессирование опухоли через 14 и 38 мес. после завершения лечения.

Обсуждение

Рандомизированное исследование FLOT4-AIO [2], проведенное в Германии, обозначило новые рекомендации по лечению больных раком желудка с использованием периоперационной полихимиотерапии по схеме FLOT. Исследование показало, что у 37 % пациентов после 4 циклов неоадьювантной химиотерапии наблюдался полный и выраженный патоморфологический ответ опухоли (1a/1b по K. Becker) (табл. 5). Результаты исследования также продемонстрировали преимущество применения периоперационной химиотерапии FLOT, по сравнению с химиотерапией ECF/ECX, медиана выживаемости составила 50 и 35 мес. соответственно ($p = 0,012$). В табл. 5 в сравнительном аспекте представлена частота развития полного (1a) и выраженного (1b) патоморфологического регресса опухоли после проведения 4 циклов химиотерапии по схеме FLOT [2, 11, 12, 13, 14] и различных вариантов неоадьювантной химиолучевой терапии [9, 10], а также результаты настоящего исследования.

Как следует из представленных в табл. 5 данных, результаты исследования FLOT4-AIO частично удалось воспроизвести только в работе Glatz, также выполненной в Германии [12]. Частота выявления полного патоморфологического ответа в исследованиях Sisic (Германия, 2023) и Sah (Китай, 2020) была существенно меньше (6 и 2,5 % соответственно). Опубликованные результаты отечественного исследования, выполненного в Санкт-Петербурге

(Н.П. Беляк и соавт., 2022), также показали меньшую частоту выявления как полного, так и выраженного патоморфологического регресса опухоли. Таким образом, применение одной и той же схемы неоадьювантной химиотерапии, по данным различных авторов приводило к существенно отличающимся результатам по критерию патоморфологически выявленного ответа опухоли: частота развития патоморфологического регресса 1a степени варьировала от 2,5 до 16 %; 1b степени — от 17,5 до 28 %; 1a + 1b степени — от 20 до 39 %. Подобные значительные отличия, на наш взгляд, могут быть связаны с рядом факторов: различной популяцией пациентов (Германия / Китай / Россия); использованием химиопрепаратов-дженериков; отсутствием стандартизованных подходов к определению степени патоморфологического регресса.

Нами, как и зарубежными коллегами [7, 8], не было выявлено влияние на степень ответа опухоли (полного либо выраженного патоморфологического регресса), клинических факторов, которые могли бы быть определены на дооперационном этапе.

В течение последнего десятилетия в МРНЦ им. А.Ф. Цыба было последовательно проведено три исследования II фазы (в т. ч. одно рандомизированное исследование), в рамках которых была осуществлена разработка, клиническая реализация и изучение результатов применения различных вариантов неоадьювантной химиолучевой терапии. В первом из них [9] была применена методика ускоренного гиперфракционирования, дневная очаговая доза 2,5 Гр была разделена на две фракции 1 Гр и 1,5 Гр, которые подводились с интервалом 4–5 ч. до СОД 45 Гр. Во втором была использована классическая методика фракционирования: РОД составила 2 Гр, СОД — 46 Гр. Методика настоящего исследования была описана выше, впервые было применено сочетание наиболее эффективной схемы системной терапии (FLOT) и химиолучевой терапии. Во всех случаях лучевая терапия проводилась на фоне химиотерапии препаратами капецитабин и оксалиплатин. Как следует из представленных в табл. 5 данных, частота полных и выраженных патоморфологических ответов при применении неоадьювантной химиолучевой терапии была выше, чем при применении химиотерапии по схеме FLOT; и достигла максимального значения 66 % в настоящем исследовании. Полученные результаты также существенно превосходят все ранее опубликованные данные относительно эффективности неоадьювантной терапии.

До настоящего времени в литературе отсутствует однозначное мнение относительно влияния степени патоморфологического регресса

опухоли желудка после неоадьювантной терапии на отдаленные результаты лечения пациентов. F. Petrelli и соавт. [15] изучили взаимосвязь между степенью патоморфологического регресса опухоли после неоадьювантной терапии и показателями общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с опухолями верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В рамках проведенного мета-анализа были изучены результаты 22 рандомизированных исследований, включивших 4 749 пациентов. Следует отметить, что рак желудка имел место менее чем у 300 пациентов, в остальных случаях опухоль локализовалась в пищеводе и пищеводно-желудочном переходе. Авторы не выявили достоверной корреляции между степенью патоморфологического регресса (pCR) и общей выживаемостью, и сделали вывод о том, что данный показатель не следует рассматривать как суррогатный критерий эффективности лечения после проведенной неоадьювантной терапии.

В то же время опубликовано значительное количество исследований, в которых было убедительно показано позитивное влияние степени патоморфологического регресса, в т. ч. полной морфологической регрессии первичной опухоли и метастазов в регионарных лимфатических узлах, на показатели выживаемости. S. Blank и соавт. [7] изучили отдаленные результаты лечения 607 пациентов с опухолями верхних отделов ЖКТ, из которых в 203 случаях имела место аденокарцинома желудка, а в 293 — пищеводно-желудочного перехода. Пациенты получали первично хирургическое лечение (326 больных), либо неоадьювантную терапию (281 больной). Последняя группа была разделена на 2 подгруппы в зависимости от степени ответа опухоли: «респонденты» (1a + 1b степени по классификации K. Becker, 29 %) и «нереспонденты» (2–3 степень патоморфологического регресса, 71 %). Медиана выживаемости в случае выраженного ответа опухоли составила 43,5 мес., и была статистически значимо выше ($p = 0,002$), чем в двух других подгруппах (24,3 и 20,8 мес.). Полученные нами ранее результаты (В.Ю. Скоропад и соавт., [9, 10]), подтвердили приведенные данные: после проведения неоадьювантной химиолучевой терапии медиана выживаемости в группе «респондентов» составила 49,5 мес., а «не-респондентов» — 24,5 мес. ($p = 0,003$).

В последние годы публикуется все возрастающее количество работ, в т. ч. мета-анализов, посвященных сравнению непосредственных и отдаленных результатов неоадьювантной химиотерапии и химиолучевой терапии у пациентов с местно-распространенными опухолями верхних отделов ЖКТ, в т. ч. раком желудка [8, 16, 17].

G. Tomasello и соавт. [8], в рамках проведенного мета-анализа результатов лечения 3 145 пациентов в 17 опубликованных клинических исследованиях, показали, что выраженный морфологический ответ опухоли (1a/1b степени по классификации K. Becker) после неоадьювантной терапии по поводу гастроэзофагеального рака был связан с достоверным увеличением показателей общей и безрецидивной выживаемости ($p < 0,001$).

L.M. Janczewski и соавт. [17] опубликовали анализ, посвященный выработке оптимальной стратегии неоадьювантной терапии у больных местно-распространенным раком желудка. В ретроспективное исследование были включены 9 831 пациент, которым в 2006–2018 гг. была проведена неоадьювантная химиотерапия (43 %) и химиолучевая терапия (57 %). Представленные результаты оказались достаточно противоречивыми. После неоадьювантной химиолучевой терапии статистически значимо чаще имел место полный морфологический ответ (14,7 и 7,2 %; $p < 0,001$); количество R0 резекций (95,6 и 91,0 %; $p < 0,001$), категория ypN0 (59,2 и 45,7 %, $p < 0,001$), являющиеся важнейшими прогностическими факторами. В то же время, по данным авторов, медиана общей выживаемости была выше в группе пациентов, которым была проведена неоадьювантная химиотерапия (36,8 и 33,6 мес., $p < 0,001$). На наш взгляд, учитывая ретроспективный характер исследования, применение различных методик химиотерапии и лучевой терапии, незначительное различие в абсолютных цифрах выживаемости, полученные данные следует принять к сведению и дальнейшему осмыслению, однако при выработке тактики лечения следует опираться на результаты современных многоцентровых рандомизированных исследований [3, 4, 5].

В аналогичной по поставленной задаче работе Y. Zhu и соавт. [18], были включены 17 исследований, в т. ч. 7 рандомизированных; общее число пациентов составило 6 831. В результате проведенного мета-анализа авторы показали, что у больных раком желудка неоадьювантная химиолучевая терапия, по сравнению с неоадьювантной химиотерапией, имеет статистически значимые преимущества по следующим показателям: частота достижения полного и выраженного клинического и патоморфологического регресса опухоли (частота pCR составила 15 и 5 % соответственно), частота выполнения R0 операций, 3-летняя общая выживаемость. В то же время показатель общей 5-летней выживаемости (был приведен только в 5 из 17 исследований), статистически значимо не отличался.

Заключение

Разработанная и апробированная в рамках клинического исследования 2 фазы, методика комбинированного лечения местно-распространенного рака желудка представляет оптимальное сочетание системного и локорегионарного противоопухолевого воздействия на опухоль. Полученные нами результаты в отношении воспроизводимости, безопасности и непосредственной эффективности (по критерию степени патоморфологического регресса опухоли) метода превышают отечественные и зарубежные аналоги. Прогностическая значимость степени патоморфологического регресса, в т. ч. в зависимости от характера неoadьювантной терапии, не определена и нуждается в дальнейшем изучении.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом МРНЦ им. А.Ф. Цыба от 30.08.2018 г. (протокол № 310), и утверждено на заседании Ученого Совета ФГБУ «НМИЦ Радиологии» МЗ РФ от 23.10.2018 г. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures performed in studies involving human subjects were conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki Protocol (2013). This study was approved by the Local Ethics Committee of the A. Tsyb Medical Radiological Research Center (MRRC) (Protocol No. 310, dated 30.08.2018) and by the Scientific Council of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, dated 23.10.2018. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Скоропад В.Ю. — идея публикации, разработка дизайна исследования, оценка результатов исследования, анализ и интерпретация данных, статистический анализ;

Миронова Д.Ю. — обработка материала, оценка результатов исследования, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование;

Кудрявцев Д.Д. — ведение и оперативное лечение пациентов, сбор материала исследования;

Иванов С.А. — статистический анализ, научное редактирование;

Каприн А.Д. — научное редактирование.

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

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

Authors' contributions

The authors declare the conformity of their authorship in accordance with the international ICMJE criteria.

Skoropad V.Yu. — provided the idea for the publication, developed the research design, assessed the results, analysed and interpreted the data, performed statistical analysis;

Mironova D.Yu. — processed the material, assessed the results, drafted the article, analysed and interpreted the data, reviewed the publications on the topic of the article, performed technical editing;

Kudryavtsev D.D. — managed patients, performed surgical treatment, collected study materials;

Ivanov S.A. — performed statistical analysis and scientific editing;

Kaprin A.D. performed the scientific editing.

All authors contributed equally to the preparation of the publication: conceptualized the article, collected and analyzed data, drafted and edited the text of the article, and reviewed and approved the text of the article.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. *Сибирский онкологический журнал*. 2023; 22(5): 5-13.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13>. [Shakhzadova A.O., Starinsky V.V., Lisichnikova I.V. Cancer care to the population of Russia in 2022. *Siberian Journal of Oncology*. 2023; 22(5): 5-13.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13>. (In Rus)].
2. Al-Batran S.E., Hofheinz R.D., Pauligk C., et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(12): 1697-1708.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30531-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30531-9).
3. Leong T., Smithers B.M., Haustermans K., et al. TOPGEAR: A randomized, phase III trial of perioperative ECF chemotherapy with or without preoperative chemoradiation for resectable gastric cancer: interim results from an international, intergroup trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG. *Ann Surg Oncol*. 2017; 24(8): 2252-2258.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-017-5830-6>.
4. Liu X., Jin, J., Cai H., et al. Study protocol of a randomized phase III trial of comparing preoperative chemoradiation with preoperative chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer or esophagogastric junction adenocarcinoma:

- PREACT. *BMC Cancer*. 2019; 19: 606.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5728-8>.
5. Slagter A.E., Jansen E.P.M., van Laarhoven H.W.M., et al. CRITICS-II: a multicentre randomised phase II trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery versus neo-adjuvant chemotherapy and subsequent chemoradiotherapy followed by surgery versus neo-adjuvant chemoradiotherapy followed by surgery in resectable gastric cancer. *BMC Cancer*. 2018; 10: 18(1): 877.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4770-2>.
 6. Becker K., Mueller J.D., Schulmacher C., et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2003; 1; 98(7): 1521-30.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.11660>.
 7. Blank S., Stange A., Sasic L., et al. Preoperative therapy of esophagogastric cancer: the problem of nonresponding patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2013; 398(2): 211-220.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00423-012-1034-5>.
 8. Tomasello G., Petrelli F., Ghidini M., et al. Tumor regression grade and survival after neoadjuvant treatment in gastroesophageal cancer: A meta-analysis of 17 published studies. *Eur J Surg Oncol*. 2017; 43(9): 1607-1616.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.03.001>.
 9. Скоропад В.Ю., Кудрявцев Д.Д., Титова Л.Н., et al. Лечебный патоморфоз после неoadъювантной химиолучевой терапии у больных местно-распространенным раком желудка. *Сибирский онкологический журнал*. 2020; 19(3): 38-46.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-3-38-46>. [Skoropad V.Yu., Kudryavtsev D.D., Titova L.N., et al. Pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2020; 19(3): 38-46.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-3-38-46>. (In Rus)].
 10. Скоропад В.Ю., Афанасьев С.Г., Гамаюнов С.В., et al. Закономерности развития лечебного патоморфоза при комбинированном лечении рака желудка с неoadъювантной химиолучевой терапией (результаты многоцентрового рандомизированного исследования). *Сибирский онкологический журнал*. 2020; 19(5): 21-27.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-5-21-27>. [Skoropad V.Yu., Afanasyev S.G., Gamayunov S.V., et al. Assessment of histopathological response to neoadjuvant chemoradiotherapy in gastric cancer patients: A multi-center randomized study. *Siberian Journal of Oncology*. 2020; 19(5): 21-27.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-5-21-27>. (In Rus)].
 11. Sah B.K., Zhang B., Zhang H., et al. Neoadjuvant FLOT versus SOX phase II randomized clinical trial for patients with locally advanced gastric cancer. *Nat Commun*. 2020; 30; 11(1): 6093.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19965-6>.
 12. Glatz T., Verst R., Kuvendjiska J., et al. Pattern of recurrence and patient survival after perioperative chemotherapy with 5-FU, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) for locally advanced esophagogastric adenocarcinoma in patients treated outside clinical trials. *J Clin Med*. 2020; 16; 9(8): 2654.-DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9082654>.
 13. Sasic L., Crnovrsanin N., Nienhueser H., et al. Perioperative chemotherapy with 5-FU, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for esophagogastric adenocarcinoma: ten years real-life experience from a surgical perspective. *Langenbecks Arch Surg*. 2023; 10; 408(1): 81.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00423-023-02822-7>.
 14. Беляк Н.П., Орлова Р.В., Кутукова С.И., et al. Патоморфологический регресс как показатель эффективности периоперационной FLOT/FOLFOX у пациентов с операбельным раком желудка. *Фарматека*. 2022; 29(7): 78-82.-DOI: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.7.78-82>. [Belyak N.P., Orlova R.V., Kutukova S.I., et al. Pathomorphological regression as an indicator of the effectiveness of perioperative FLOT/FOLFOX in patients with operable gastric cancer. *Pharmateca*. 2022; 29(7): 78-82.-DOI: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.7.78-82>. (In Rus)].
 15. Petrelli F., Tomasello G., Barni S. Surrogate end-points for overall survival in 22 neoadjuvant trials of gastro-oesophageal cancers. *Eur J Cancer*. 2017; 76: 8-16.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.01.032>.
 16. Sinnamon A.J., Savoldy M., Mehta R., et al. Tumor regression grade and overall survival following gastrectomy with preoperative therapy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2023; 30(6): 3580-3589.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-023-13151-w>.
 17. Janczewski L.M., Logan C.D., Vitello D.J., et al. Comparison of perioperative and histopathologic outcomes among neoadjuvant treatment strategies for locoregional gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2024; 129(3): 481-488.-DOI: <https://doi.org/10.1002/jso.27521>.
 18. Zhu Y., Chen J., Sun X., et al. Survival and complications after neoadjuvant chemoradiotherapy versus neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2023; 13: 1177557.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1177557>.

Поступила в редакцию / Received / 02.05.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 28.06.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 29.08.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Виталий Юрьевич Скоропад / Vitaliy Yu. Skoropad / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2136-1994>, SPIN: 2283-1111.

Диана Юрьевна Миронова / Diana Yu. Mironova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6665-5355>, SPIN: 3585-5146.

Дмитрий Дмитриевич Кудрявцев / Dmitriy D. Kudryavtsev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0406-0046>, SPIN: 1680-5735.

Сергей Анатольевич Иванов / Sergey A. Ivanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN-код: 4264-5167.

Андрей Дмитриевич Каприн / Andrey D. Kaprin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN-код: 1759-8101.





© Н.А. Бриш¹, Т.Ю. Семиглазова^{1,2}, А.М. Карачун^{1,2}, Е.В. Ткаченко¹,
 Г.М. Телетаева¹, Л.В. Страх⁴, М.И. Служев^{1,3}, Ю.В. Алексеева¹,
 С.В. Кондратьев¹, К.К. Лебедев^{1,2}, О.И. Понасенко¹, Л.В. Филатова^{1,2}, Б.С. Каспаров¹,
 В.В. Семиглазов^{1,3}, А.М. Беляев^{1,2}

Роль коррекции нутритивной недостаточности в повышении эффективности лечения пациентов с местнораспространенным раком желудка

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

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

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Nadezhda A. Brish¹, Tatyana Yu. Semiglazova^{1,2}, Alexey M. Karachun^{1,2}, Elena V. Tkachenko¹,
 Gulfiya M. Teletaeva¹, Lubov V. Strakh⁴, Maxim I. Sluzhev^{1,3}, Yuliya V. Alekseeva¹,
 Sergey V. Kondratyev¹, Konstantin K. Lebedev^{1,2}, Olga I. Ponasenko¹, Larisa V. Filatova^{1,2},
 Boris S. Kasparov¹, Vladislav V. Semiglazov^{1,3}, Alexey M. Belyaev^{1,2}

The Role of Correcting Nutritional Deficiencies in Increasing the Effectiveness of Treatment in Patients with Locally Advanced Gastric Cancer

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

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

³First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, the Russian Federation

⁴St. Petersburg State University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Известно, что наличие признаков нутритивной недостаточности у пациентов с местнораспространенным раком желудка влечет за собой увеличение частоты осложнений противоопухолевого лечения, ухудшение качества жизни и сокращение ее продолжительности. В связи с этим актуальной является оценка влияния коррекции нутритивной недостаточности на эффективность комплексного лечения пациентов с местнораспространенным раком желудка.

Цель. Оценка прогностической роли коррекции нутритивных нарушений у пациентов с местнораспространенным раком желудка, подлежащих комплексному противоопухолевому лечению.

Материалы и методы. В ходе исследования проанализированы данные 200 пациентов с верифицированным местнораспространенным раком желудка. В группе наблюдения в ходе проспективной части исследования 100 пациентам на фоне противоопухолевого лечения проводилась нутритивная поддержка. В группу исторического контроля были включены ретроспективные данные о 100 пациентах, получавших противоопухолевое лечение без нутритивной поддержки. Оценивалась 5-летняя бессобытийная и общая выживаемость пациентов с местнораспространенным раком желудка, отдельно проанализированы показатели выживаемости в зависимости от исходного нутритивного статуса.

Результаты. 5-летняя бессобытийная выживаемость у пациентов без нутритивной недостаточности в группе наблюдения составила 86,7 % против 52,3 % в группе исторического контроля ($p < 0,001$); у пациентов с нутритивной недостаточ-

Introduction. It is known that the presence of signs of nutritional deficiency in patients with locally advanced gastric cancer is associated with an increase in the frequency of complications of anti-tumor treatment, a deterioration in the quality of life and a reduction in its duration. In this context, it is relevant to assess the impact of correcting nutritional deficiencies on the effectiveness of complex treatment of patients with locally advanced gastric cancer.

Aim. To assess the prognostic role of correcting nutritional deficiencies in patients with locally advanced gastric cancer subject to complex antitumor treatment.

Materials and Methods. The study analyzed data from 200 patients with verified locally advanced gastric cancer. During the prospective part of the study, 100 patients in the observation group received nutritional support as part of their complex antitumor treatment. The historical control group included retrospective data from 100 patients who received only complex antitumor treatment. The 5-year event-free and overall survival of patients with locally advanced gastric cancer was assessed, and survival rates were analyzed separately according to initial nutritional status.

Results. 5-year event-free survival was 86.7 % in patients without nutritional deficiency in the observation group versus 52.3 % in the historical control group ($p < 0.001$); in patients with nutritional deficiency, it was 48.9 % versus 46.6 %

ностью — 48,9 % против 46,6 % соответственно ($p = 0,24$). Пятилетняя общая выживаемость пациентов без нутритивной недостаточности в группе наблюдения составила 92,7 % против 83,5 % в группе исторического контроля ($p < 0,23$); у пациентов с нутритивной недостаточностью — 72,7 % против 70,2 % соответственно ($p < 0,752$). Пациенты в группе наблюдения, не имевшие исходных признаков нутритивной недостаточности, показали лучшие показатели общей выживаемости, в отличие от остальных подгрупп (92,7 %).

Заключение. Наличие исходных признаков нутритивной недостаточности негативно отражается на отдаленных результатах комплексного лечения пациентов с местнораспространенным раком желудка. Профилактическое назначение нутритивной поддержки пациентам, не имеющим исходных нутритивных нарушений, опосредованно позволяет достичь наилучших результатов бессобытийной и общей выживаемости.

Ключевые слова: местнораспространенный рак желудка; нутритивный статус; нутритивная недостаточность; коррекция нутритивной недостаточности

Для цитирования: Бриш Н.А., Семиглазова Т.Ю., Карачун А.М., Ткаченко Е.В., Телетаева Г.М., Страх Л.В., Служев М.И., Алексеева Ю.В., Кондратьев С.В., Лебедев К.К., Понасенко О.И., Филатова Л.В., Каспаров Б.С., Семиглазов В.В., Беляев А.М. Роль коррекции нутритивной недостаточности в повышении эффективности лечения пациентов с местнораспространенным раком желудка. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(5): 957-964.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-957-964

✉ Контакты: Бриш Надежда Александровна, nbrish@list.ru

Введение

Развитие злокачественных новообразований (ЗНО) желудка зачастую сопряжено с явлениями дисфагии и непреднамеренной потери массы тела, которые могут стать первыми признаками манифестации заболевания. Согласно большому количеству международных данных, частота нутритивной недостаточности (НН) у пациентов с местнораспространенным раком желудка (МРРЖ) варьирует от 30 % до 80 %, и в среднем достигает 50 % [1–11]. На момент первичного обращения в клинику около 15 % пациентов уже имеют потерю массы тела более чем на 10 % за последние 6 мес. [1–11]. Результаты многих ретро- и проспективных исследований доказывают, что коррекция нутритивных нарушений является неотъемлемой частью комплексного противоопухолевого лечения и программ реабилитации онкологических пациентов [12–16], т. к. их наличие влечет за собой увеличение частоты осложнений противоопухолевого лечения, ухудшение качества жизни и сокращение ее продолжительности. При этом отмечается, что проведение противоопухолевого лечения ассоциировано с развитием и нарастанием явлений НН, что говорит об их взаимном отягощении [13–21]. В исследованиях зачастую большее внимание уделяется этапу хирургического лечения пациентов с МРРЖ, когда инициация программы нутритивной поддержки (НП) происходит

($p = 0,24$). The 5-year overall survival rate for patients without nutritional deficiency in the observation group was 92.7 % versus 83.5 % in the historical control group ($p < 0.23$); for patients with nutritional deficiency, it was 72.7 % versus 70.2 % ($p < 0.752$). Patients in the observation group who did not show initial signs of nutritional deficiency had a better overall survival rate than other subgroups (92.7 %).

Conclusion. The presence of initial symptoms of nutritional deficiency negatively affects the long-term outcomes of complex treatment of patients with locally advanced gastric cancer. The prophylactic administration of nutritional support to patients without underlying nutritional disorders indirectly allows them to achieve the best results in terms of event-free and overall survival.

Keywords: locally advanced gastric cancer; nutritional status; nutritional deficiency; correction of nutritional deficiency

For Citation: Nadezhda A. Brish, Tatyana Yu. Semiglazova, Alexey M. Karachun, Elena V. Tkachenko, Gulfiya M. Teletaeva, Lubov' V. Strakh, Maxim I. Sluzhev, Yuliya V. Alekseeva, Sergey V. Kondratyev, Konstantin K. Lebedev, Olga I. Ponasenko, Larisa V. Filatova, Boris S. Kasparov, Vladislav V. Semiglazov, Alexey M. Belyaev. The role of correcting nutritional deficiencies in increasing the effectiveness of treatment in patients with locally advanced gastric cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(5): 957-964. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-957-964

незадолго перед оперативным вмешательством [7–9, 1, 14–15, 19, 22]. Однако стоит учесть, что согласно мировым стандартам, комплексное лечение пациентов с МРРЖ включает в себя проведение периоперационной химиотерапии в комплексе с радикальным хирургическим вмешательством. При этом в настоящее время исследования по оценке влияния коррекции НН на эффективность комплексного лечения пациентов с МРРЖ не проводились. Это определило необходимость оценки прогностической роли коррекции НН на фоне комплексного лечения пациентов с МРРЖ, с целью определения единой стратегии НП у данной когорты пациентов.

Материалы и методы

Были проанализированы данные о двухстах пациентах с верифицированным МРРЖ ($T_{2-4}N_{0-3}M_0$), которым проводилось комплексное противоопухолевое лечение на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с 2013 по 2020 г. Средний возраст пациентов составил 57,2 лет (46,1–68,3). Количество мужчин превалировало над количеством женщин: 121 мужчина и 79 женщин. Пациенты в группах подбирались по принципу «случай-контроль», группы были сопоставимы по полу, возрасту, локализации первичной опухоли, стадии, а также по наличию исходных признаков НН (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с местнораспространенным раком желудка

Критерии		Группа наблюдения (n = 100), %	Группа контроля (n = 100), %
Пол	мужчины	56	65
	женщины	44	35
Возраст	средний	57,3 (46,1–68,5)	56,9 (45,9–67,9)
Гистологические типы	Низкодифференцированная аденокарцинома (G3)	29	31
	Умереннодифференцированная аденокарцинома (G2)	19	25
	Высокодифференцированная аденокарцинома (G1)	24	20
	Перстневидноклеточный рак	28	24
Объем оперативного вмешательства	Гастрэктомия	50	52
	Дистальная субтотальная резекция желудка	40	36
	Проксимальная субтотальная резекция желудка	10	12
Схема НАХТ	ECF	0	14
	PF	1	38
	FOLFOX-6	41	48
	FLOT	58	0
Признаки нутритивной недостаточности:		54	47
Непреднамеренная потеря веса > 5 % за 3 мес.		33	32
Непреднамеренная потеря веса > 5 % за 2 мес.		18	14
Непреднамеренная потеря веса > 5 % за 1 мес.		3	1
Продолжение таблицы 1			
Суточное потребление пищи на 50–75 % от потребности за прошедшую неделю		33	32
Суточное потребление пищи на 25–49 % от потребности за прошедшую неделю		18	14
Суточное потребления пищи 0–24 % от потребности		3	1
Общий белок < 60 г/л		77	75
Альбумин < 30 г/л		72	68
С-реактивный белок > 5 мг/л		46	51
Абсолютное число лимфоцитов < 1,5 × 10 ⁹ /л		44	48

Table 1. Clinical characteristics of patients with locally advanced cancer

Criteria		Observation group (n = 100), %	Control group (n = 100), %
Gender	man	56	65
	women	44	35
Age	median	57,3 (46,1–68,5)	56,9 (45,9–67,9)
Histological types	adenocarcinoma G3	29	31
	adenocarcinoma G2	19	25
	adenocarcinoma G1	24	20
	Signet ring cell carcinoma	28	24
Scope of surgery	gastrectomy	50	52
	distal subtotal gastrectomy	40	36
	proximal subtotal gastrectomy	10	12
Scheme of NACT	ECF	0	14
	PF	1	38
	FOLFOX-6	41	48
	FLOT	58	0
Signs of nutritional deficiency:		54	47
Unintentional weight loss > 5 % in 3 months		33	32
Unintentional weight loss > 5 % in 2 months		18	14
Unintentional weight loss > 5 % in 1 months		3	1
Daily food intake is 50–75 % of what was needed in the previous week		33	32
Daily food intake is 25–49 % of what was needed in the previous week		18	14
Daily food intake is 0–24 % of what was needed in the previous week		3	1
Total protein < 60 g/l		77	75
Albumin < 30 g/l		72	68
C-reactive protein > 5 mg/l		46	51
Absolute lymphocyte count < 1.5 × 10 ⁹ /l		44	48

В группе наблюдения ста пациентам на протяжении всего периода специализированного лечения проводилась НП. В ретроспективной части исследования были использованы данные о ста пациентах с МРРЖ, получавших только комплексное противоопухолевое лечение на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в период 2013–2018 гг. (группа исторического контроля).

Число мужчин в обеих группах несколько превалировало над числом женщин: в группе наблюдения 65 и 35 %, в группе исторического контроля — 56 и 44 % соответственно. Средний возраст в группе наблюдения составил 57,3 (46,1–68,5) года; в группе контроля — 56,9 (45,9–67,9) года. Преобладающими локализациями стали ЗНО кардии (в группе наблюдения — 35 %, в группе контроля — 44 %) и ЗНО тела желудка (в группе наблюдения — 34 %, в группе контроля — 45 %). В группе наблюдения исходные признаки НН до начала лечения отмечались в 54 % случаев, в группе исторического контроля — в 47 %.

В группе наблюдения, параллельно с планированием основных этапов противоопухолевого лечения, оценивался нутритивный статус (НС) пациентов. Комплексная диагностика НН включала в себя сбор анамнеза, антропометрические данные (рост, вес, индекс массы тела, площадь поверхности тела), оценку нутриционного риска при помощи специализированных скрининговых шкал (GLIM, NRS2002, MUST, собственной адаптированной шкалы [23]). Также учитывались лабораторно-инструментальные данные: анализ динамики лабораторных показателей белкового обмена, кистевая динамометрия, биоимпедансометрия.

На основании полученных данных определялись индивидуальные белковые и энергетические потребности пациентов с МРРЖ в группе наблюдения. С этой целью использовалась формула Харриса – Бенедикта. Все пациенты, включенные в группу наблюдения, получали специализированные сипинговые смеси в объеме, соответствующем их суточным потребностям в белке и энергии. Оценка состояния НС проводилась при каждом визите (1 раз в 14 дней) и при необходимости план НП корректировался в зависимости от динамики показателей трофологического статуса.

Оценка показателей 5-летней бессобытийной выживаемости (БСВ) и общей выживаемости (ОВ) проводилась методом Каплана – Майера. При анализе показателей за событие принимались местный рецидив, прогрессирование и смерть от любых причин.

Статистическая обработка данных производилась с использованием программы IBM SPSS 20.0. Анализ различий количественных

параметров между подгруппами пациентов проводился по критериям Стьюдента или Манна – Уитни. В случае нормально распределенных выборок применялась параметрическая статистика (проверка нормальности распределения проводилась по критерию Колмогорова – Смирнова). Анализ различий по качественным параметрам выполнялся с использованием критерия χ^2 . Сравнение кривых дожития между подгруппами пациентов проводился при помощи логрангового критерия. Уровень значимости = 0,05.

Результаты

Анализ влияния коррекции НН на отдаленные результаты лечения пациентов с МРРЖ

Проанализированы показатели 5-летней БСВ и ОВ пациентов с МРРЖ в зависимости от исходного НС.

При оценке 5-летней БСВ у пациентов группы наблюдения, которые получали НП на фоне комплексного лечения, было выявлено 29 событий. Из них прогрессирование процесса произошло у 16 пациентов (55,2 %), и 13 (44,8 %) пациентов погибло вследствие различных причин. В контрольной группе, в которой пациенты не получали НП, всего наступило 49 событий: из них рецидив заболевания произошел у 7 (14,3 %) пациентов, прогрессирование процесса — у 14 (28,6 %) пациентов, и 21 (57,1 %) пациентов погибли от разных причин.

Данные анализа свидетельствуют о том, что коррекция НН на фоне комплексного противоопухолевого лечения оказывала значимое влияние на 5-летнюю БСВ и ОВ у пациентов с МРРЖ ($p < 0,05$).

В группе наблюдения 5-летняя БСВ составила 71 % против 51 % в группе контроля (ОР 0,59 [95 % ДИ 0,41–0,85]; $p = 0,004$) (рис. 1).

Показатель 5-летней БСВ у пациентов без НН в группе наблюдения составил 87,6 % против 52,3 % в группе исторического контроля ($p < 0,001$); у пациентов с исходными признаками НН — 48,9 % против 46,6 % соответственно ($p = 0,73$) (рис. 2).

Показатель 5-летней ОВ у пациентов без НН в группе наблюдения составил 92,7 % против 83,5 % в группе исторического контроля ($p = 0,23$); у пациентов с исходными признаками НН — 72,7 % против 70,2 % соответственно ($p = 0,752$). Значимые различия в показателях 5-летней ОВ продемонстрировали пациенты, получавшие НП, но имевшие различный НС на момент начала комплексного лечения: для пациентов без НН 5-летняя ОВ составила 92,7 % против 72,7 % в подгруппе пациентов с НН ($p = 0,028$) (рис. 3).

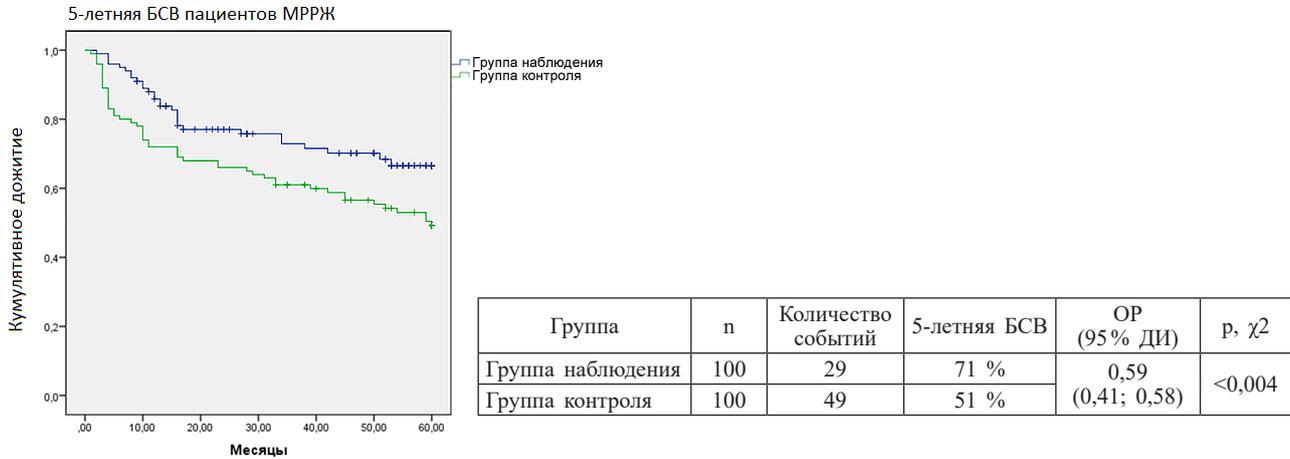


Рис. 1. Пятилетняя БСВ в группах пациентов с МРРЖ (по методу Каплана – Майера)
 Fig. 1. Five-year event-free survival in groups of patients with locally advanced gastric cancer (using the Kaplan – Meier method)

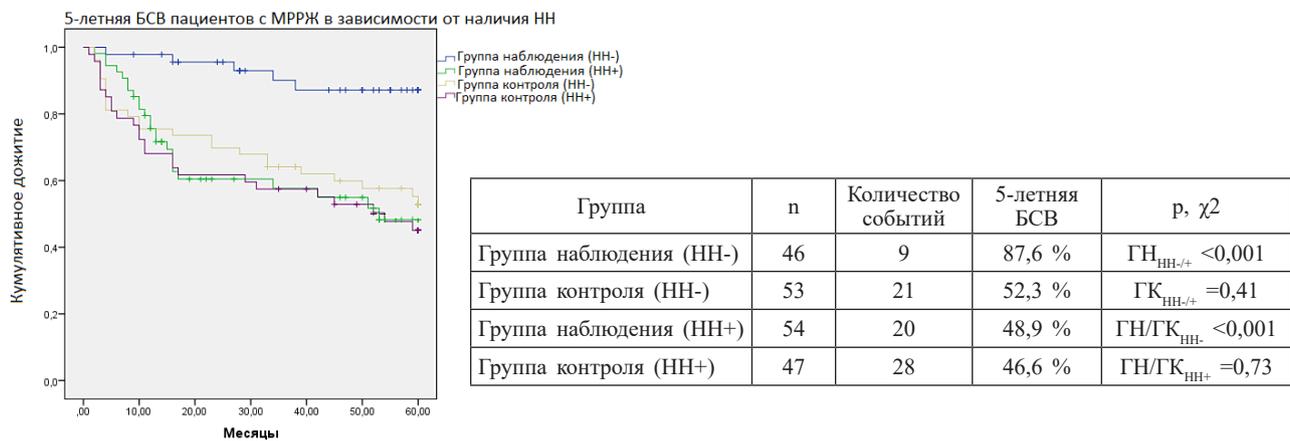


Рис. 2. Пятилетняя БСВ в группах пациентов с МРРЖ в зависимости от наличия исходных признаков НН
 (по методу Каплана – Майера)
 Fig. 2. Five-year event-free survival in groups of patients with locally advanced gastric cancer depending on the presence of initial signs of nutritional deficiency (using the Kaplan – Meier method)

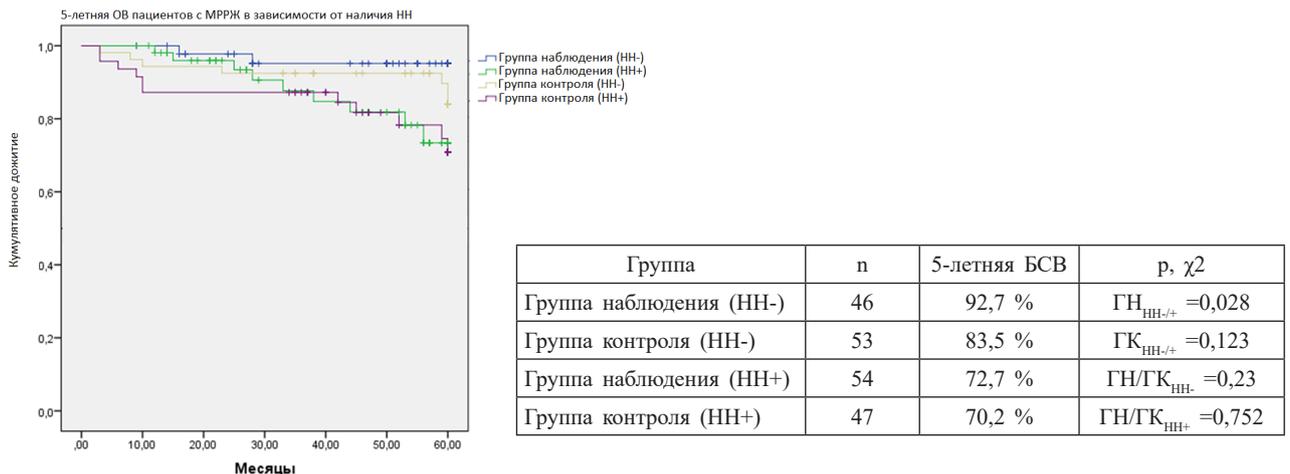


Рис. 3. Пятилетняя ОВ в группах пациентов с МРРЖ в зависимости от наличия исходных признаков НН
 (по методу Каплана – Майера)
 Fig. 3. Five-year overall survival in groups of patients with locally advanced gastric cancer depending on the presence of initial signs of nutritional deficiency (using the Kaplan – Meier method)

Таким образом, наличие исходных признаков НН у пациентов с МРРЖ, подлежащих комплексному противоопухолевому лечению, является неблагоприятным прогностическим фактором, оказывающим влияние на эффективность проводимого лечения. Особенно стоит отметить тот факт, что профилактическое назначение нутритивной поддержки пациентам с МРРЖ, не имеющим исходных признаков нутритивной недостаточности на момент первичной диагностики, позволяет достичь наилучших отдаленных результатов и более высокой эффективности комплексного лечения.

Обсуждение

Несмотря на то, что выраженность нутритивных нарушений на этапе первичной диагностики заболевания у пациентов с МРРЖ варьирует достаточно широко, в исследованиях, изучающих данную проблематику, большее внимание уделяется роли саркопении и кахексии как неблагоприятных факторов исхода противоопухолевого лечения [2–3, 5, 10–11, 17–20]. Исследования зачастую носят ретроспективный характер, а проспективные исследования ограничиваются этапом хирургического лечения или начинаются с него [1, 3–9, 11, 14–20, 22]. Исследования, посвященные роли коррекции НН на фоне всего периода комплексного лечения пациентов с МРРЖ, ранее не проводились. Распространенность НН у пациентов с МРРЖ составила 51 %, что соотносилось с данными ранее проведенных исследований [1, 3–9, 11, 14–20, 22, 24–25].

Во многих исследованиях было доказано наличие негативного влияния лекарственного противоопухолевого лечения на НС онкологических пациентов [10, 13, 17–18, 21, 24–25], что в свою очередь ведет к увеличению токсичности терапии и ухудшению ее переносимости, тем самым оказывая влияние на отдаленные результаты. Несмотря на то, что к моменту постановки диагноза более половины пациентов с МРРЖ имеют НН различной степени выраженности, при проведении проспективных исследований по коррекции НС пациентов с МРРЖ этапу неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) уделяется недостаточно внимания. Однако следует отметить, что ввиду его критического значения в увеличении степени резектабельности процесса и значимого влияния на отдаленные результаты комплексного лечения пациентов [3, 13, 17–19], поиск методов повышения эффективности данного этапа лечения является крайне важной проблемой.

Полученные результаты свидетельствуют о клинической пользе комплексного исследования НС пациентов с МРРЖ, а также о необходимо-

сти профилактики и коррекции уже имеющихся нутритивных нарушений на фоне проведения НАХТ. Согласно проведенному исследованию, у пациентов в группе наблюдения, получавших НП на фоне проведения НАХТ, показатели БСВ и ОВ превышали таковые в группе контроля.

Согласно практическим рекомендациям ESMO по раковой кахексии (2021), при проведении противоопухолевого лечения с высоким риском нутритивного дефицита (комбинированная терапия, высокодозная химиотерапия, применение препаратов с высоким эметогенным потенциалом) [24], с целью предупреждения развития НН рекомендуется назначение профилактической НП. Это подтверждается тем фактом, что по результатам проведенного исследования пациенты, получавшие НП профилактически, продемонстрировали наилучшие отдаленные результаты лечения.

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод о том, что профилактическое проведение НП у пациентов с МРРЖ позволяет достигать более высокой эффективности комплексного лечения, что выражается в увеличении показателей 5-летней БСВ и ОВ.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о том, что НН неблагоприятно влияет на эффективность комплексного лечения пациентов с МРРЖ.

Своевременное выявление нутритивных нарушений с их последующей оптимальной коррекцией позволяют улучшить непосредственные и отдаленные результаты комплексного лечения пациентов с МРРЖ.

Профилактическое назначение НП пациентам с МРРЖ, не имеющим явных признаков НН на момент начала комплексного лечения, в отдаленной перспективе способствует повышению эффективности лечения с достижением наилучших показателей БСВ и ОВ.

Для оптимизации и повышения эффективности лечения онкологических пациентов в работе мультидисциплинарной команды обязательно должны принимать участие врач-онколог, реабилитолог, гастроэнтеролог, нутрициолог, а также врачи других специальностей, если в этом существует необходимость.

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 процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с хельсинкской декларацией по правам

человека в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом при ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России протокол № 13 от 29.10.2018. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics
All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of declaration of helsinki protocol (2013). The study was approved by the ethics committee of the N.N. Petrov national medical research centre of oncology of the ministry of health of russia protocol № 13 dated 29.10.2018. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям icmje.

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Authors declare that their authorship meets ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rosania R., Chiapponi C., Malfetheriner P., Venerito M. Nutrition in patients with gastric cancer: an update. *Gastrointestinal Tumors*. 2016; 2(4): 178-87.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000445188>.
- Weimann A., Braga M., Carli F., et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr*. 2017; 36(3): 623-650.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.02.013>.
- Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P., et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355: 11-20.
- Guenter P., Abdelhadi R., Anthony P., et al. Malnutrition diagnoses and associated outcomes in hospitalized patients: United States, 2018. *Nutr Clin Pract*. 2021; 36(5): 957-969.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ncp.10771>.
- Brown T., Edwards A., Pashley A., et al. Nutritional status and post-operative complications in patients undergoing surgery for advanced pharyngeal or laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2023; 280(12): 5531-5538.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00405-023-08139-x>.
- Lozano E.C., Zárate V.O., Del Portillo R.C. Manejo nutricional del paciente con cáncer gástrico. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 2021; 68(6): 428-438.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.endien.2020.09.005>.
- Rui Xu M.S., Xiao-Dong Chen M.D., Zhi Ding B.S. Perioperative nutrition management for gastric cancer. *Nutrition*. 2022; 93: 111492.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111492>.
- Wang H., Wang T., Huang C. Nutritional status and related factors in patients with gastric cancer after gastrectomy: a cross-sectional study. *Nutrients*. 2022; 14(13): 2634.-DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14132634>.
- Matsui R., Inaki N., Tsuji T. Impact of GLIM defined malnutrition on long term prognosis in patients with gastric cancer after gastrectomy. *Anticancer Res*. 2022; 42(9): 4611-4618.-DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancer.15965>.
- Correia M., Moreira I., Cabral S., et al. Neoadjuvant gastric cancer treatment and associated nutritional critical domains for the optimization of care pathways: a systematic review. *Nutrients*. 2023; 15(10): 2241.-DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15102241>.
- Deftereos I., Kiss N., Isenring E., et al. A systematic review of the effect of preoperative nutrition support on nutritional status and treatment outcomes in upper gastrointestinal cancer resection. *Eur J Surg Oncol*. 2020; 46(8): 1423-1434.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.04.008>.
- Duran P.M., Suarez-de-la-Rica A., Cancer M.E., et al. The prevalence and impact of nutritional risk and malnutrition in gastrointestinal surgical oncology patients: a prospective, observational, multicenter, and exploratory study. *Nutrients*. 2023; 15(14): 3283.-DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15143283>.
- Бриш Н.А., Семиглазова Т.Ю., Карачун А.М., et al. Влияние коррекции нутритивной недостаточности на эффективность неоадьювантной химиотерапии у больных местно-распространенным раком желудка. *Современная Онкология*. 2021; 23 (3): 519-524.-DOI: <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.3.201075>. [Brish N.A., Semiglazova T.Yu., Karachun A.M., et al. Influence of correction of nutritive deficiency on the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2021; 23 (3): 519-524.-DOI: <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.3.201075>. (In Rus)].
- Хагажеева М.Н., Снеговой А.В., Келеметов А.М., et al. Изучение влияния высокобелковой нутритивной поддержки на послеоперационные исходы и в процессе адьювантной химиотерапии у больных первичным раком желудка. *Медицинский совет*. 2023; 17(23): 110-120.-DOI: <https://doi.org/10.21518/ms2023-455>. [Khagazheeva M.N., Snegovoy A.V., Kelemetov A.M., et al. Studying the effect of high-protein nutritional support on postoperative outcomes and during adjuvant chemotherapy in patients with primary gastric cancer. *Medical Council = Meditsinskiy Sovet*. 2023; 17(23): 110-120.-DOI: <https://doi.org/10.21518/ms2023-455>. (In Rus)].
- Гамеева Е.В., Степанова А.М., Хороненко В.Э., et al. Нутритивная поддержка на периоперационном этапе лечения пациентов онкологического профиля. *Современная Онкология*. 2022; 24(1): 125-132.-DOI: <https://doi.org/10.26442/18151434.2022.1.201479>. [Gameeva E.V., Stepanova A.M., Khoronenko V.E., et al. Nutritional support in the perioperative period of treatment of cancer patients: Retrospective cohort study. *Journal of Modern Oncology*. 2022; 24(1): 125-132.-DOI: <https://doi.org/10.26442/18151434.2022.1.201479>. (In Rus)].

16. Stout N.L., Santa M.D., Lyons K.D., et al. A systematic review of rehabilitation and exercise recommendations in oncology guidelines. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(2): 149-75.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21639>.
17. Mirkin K.A., Luke F.E., Gangi A., et al. Sarcopenia related to neoadjuvant chemotherapy and perioperative outcomes in resected gastric cancer: a multi-institutional analysis. *J Gastrointest Oncol.* 2017; 8(3): 589-95.-DOI: <https://doi.org/10.21037/jgo.2017.03.02>.
18. Palmela C., Velho S., Agostinho L., et al. Body composition as a prognostic factor of neoadjuvant chemotherapy toxicity and outcome in patients with locally advanced gastric cancer. *J Gastric Cancer.* 2017; 17(1): 74-87.-DOI: <https://doi.org/10.5230/jgc.2017.17.e8>.
19. Kawamura T., Makuuchi R., Tokunaga M., et al. Long-term outcomes of gastric cancer patients with preoperative sarcopenia. *Ann Surg Oncol.* 2018; 25(6): 1625-32.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6452-3>.
20. Bossi P., Delrio P., Mascheroni A., Zanetti M. The spectrum of malnutrition/cachexia/sarcopenia in oncology according to different cancer types and settings: a narrative review. *Nutrients.* 2021; 13(6): 1980.-DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13061980>.
21. Cederholm T., Jensen G.L., Gonzalez M.C., et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr.* 2019; 38(1): 1-9.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.002>.
22. Сергиенко А.Д., Хороненко В.Э., Гамеева Е.В., et al. Влияние нутритивной терапии на показатели качества жизни больных раком желудка на этапе хирургического лечения. *Исследования и практика в медицине.* 2019; 6(3): 108-114.-DOI: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-3-10>.
- [Sergienko A.D., Khoronenko V.E., Gameeva E.V., et al. The effect of nutritional therapy on quality of life indicators for patients with gastric cancer at the stage of surgical treatment. *Research and Practical Medicine Journal.* 2019; 6(3): 108-114.-DOI: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-3-10>. (In Rus)].
23. Бриш Н.А., Семиглазова Т.Ю., Филатова Л.В., et al. Патент на изобретение RU 2776490 C1. Способ прогнозирования нутриционной недостаточности у больных злокачественными новообразованиями. Рос. Фед.на: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Дата приоритета 2022-01-21. 2022.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49218056>. [Brish N.A., Semiglasova T.Yu., Filatova L.V., et al. Patent RU 2776490 C1. A method for predicting nutritional deficiency in patients with malignant neoplasms. N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia. Priority date 2022-01-21. 2022.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49218056>. (In Rus)].
24. Arends J., Strasser F., Gonella S., et al. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *ESMO Open.* 2021; 6(3): 1-18.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100092>.
25. Muscaritoli M., Arends J., Bachmann P., et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr.* 2021; 40: 2898-2913.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005>.

Поступила в редакцию / Received / 04.09.2023

Прошла рецензирование / Reviewed / 02.10.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 07.11.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Надежда Александровна Бриш / Nadezhda A. Brish / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6995-1048>, SPIN: 4291-9496.

Татьяна Юрьевна Семиглазова / Tatyana Yu. Semiglasova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>, SPIN: 9773-3759.

Алексей Михайлович Карачун / Alexey M. Karachun / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6641-7229>.

Елена Викторовна Ткаченко / Elena V. Tkachenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6375-8335>, SPIN: 7290-0534.

Гульфия Мидхатовна Телетаева / Gulfiya M. Teletaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9365-8554>.

Любовь Владимировна Страх / Lubov' V. Strakh / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5943-1081>.

Максим Иванович Служев / Maxim I. Sluzhev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6346-1029>, SPIN: 7816-5007.

Юлия Владимировна Алексеева / Yuliya V. Alekseeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5609-1237>, SPIN: 5787-5740.

Сергей Валерьевич Кондратьев / Sergey V. Kondratyev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7266-1604>.

Константин Константинович Лебедев / Konstantin K. Lebedev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1456-327X>, SPIN-код: 6181-0651.

Ольга Игоревна Понасенко / Olga I. Ponasenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-1517-8228>.

Лариса Валентиновна Филатова / Larisa V. Filatova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0728-4582>.

Борис Сергеевич Каспаров / Boris S. Kasparov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0341-3823>.

Владислав Владимирович Семиглазов / Vladislav V. Semiglasov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>, SPIN: 7816-5007.

Алексей Михайлович Беляев / Alexey M. Belyaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4636-4200>.





© А.В. Козлов, П.Г. Таразов, Л.И. Корытова, Д.А. Скляр, С.А. Попов,
 А.В. Павловский, А.В. Мешечкин, Д.А. Гранов

Регионарная химиотерапия в сочетании с лучевой терапией в качестве неoadьювантного этапа лечения больных раком головки поджелудочной железы

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© *Aleksej V. Kozlov, Pavel G. Tarazov, Luiza I. Korytova, Dmitrij A. Skljjar, Sergej A. Popov, Aleksandr V. Pavlovskij, Aleksej V. Meshechkin, Dmitrij A. Granov*

Regional Chemotherapy in Combination with Radiotherapy as Adjuvant Treatment of Patients with Pancreatic Head Cancer

Federal State Budgetary Institution Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies Named after A.M. Granov of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. В настоящее время получены неоднозначные результаты системной неoadьювантной химио- и/или лучевой терапии (ЛТ) резектабельного и погранично резектабельного рака поджелудочной железы (РПЖ).

Цель. Оценить ближайшие и отдаленные результаты предоперационной регионарной химиотерапии (РХТ) в комбинации с конформной ЛТ у больных раком головки поджелудочной железы (ПЖ).

Материал и методы. За период 2011–2022 гг. неoadьювантная терапия проведена у 435 больных РПЖ. В исследование включено 57 пациентов. В основную группу исследования, которой провели неoadьювантную химиолучевую терапию (ХЛТ), вошло 28 больных. Первым этапом выполняли РХТ в виде химиоэмболизации головки ПЖ суспензией гемцитабина и липиодола с последующей внутриартериальной химиоинфузией гемцитабина и оксалиплатина. Через 3–5 сут. проводили ЛТ в режиме мультифракционирования: РОД 2 Гр (4 Гр в сут.), до физической СОД 50 Гр. Радикальную операцию в объеме пилоросохраняющей панкреатодуоденальной резекции выполняли в среднем через 9 (от 1 до 26) сут. после ЛТ. В контрольной группе без ЛТ проводили только неoadьювантную РХТ по той же схеме без ЛТ у 29 больных. Удаление опухоли осуществляли через 3–5 сут.

Результаты. Статистически значимых различий в продолжительности хирургического вмешательства и объеме кровопотери в группе ХЛТ и в контрольной группе выявлено не было ($p < 0,05$). Летальных исходов, а также нежелательных явлений выше 2 ст. по СТСАЕ, v. 5.0. в обеих группах перед операцией не было. Нежелательные явления у 24 (85,7 %) в группе ХЛТ и у 23 (79,3%) в контрольной не являлись причиной переноса даты операции. Осложнения по Clavien-Dindo в обеих группах не превышали III степени. Медиана безрецидивной выживаемости в группе исследования составила 12,3 (95 % ДИ 5,3–21,2) мес., в контрольной — 6,7 (95 % ДИ 5,0–9,1) ($p < 0,05$). Медиана общей и 1-летней выживаемости были: 26,1 (95 % ДИ 10,2–29,3) мес. и 63 %, против 10,7 (95 % ДИ 8,5–13,9) мес. и 45 % соответственно ($p < 0,05$).

Introduction. The results of systemic neoadjuvant chemotherapy and/or radiotherapy (RT) for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PCa) are currently controversial.

Aim. Aim of this study is to evaluate the immediate and long-term outcomes of preoperative regional chemotherapy (RCT) combined with conformal radiotherapy (CRT) in patients with pancreatic head cancer (PHC).

Materials and Methods. Between 2011 and 2022, 435 PHC patients received neoadjuvant therapy. The study included 57 patients. The main study group included 28 patients who received neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT). The first step was RCT in the form of chemoembolization of the pancreatic head with gemcitabine and lipiodol suspension, followed by intra-arterial chemoinfusion of gemcitabine and oxaliplatin. After 3–5 days CRT was performed using a multifractionation regimen: 2 Gy in single fraction 4 times a day, up to a dose of 50 Gy. Radical pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy was performed on average 9 (from 1 to 26) days after CRT. In the control group without CRT, only neoadjuvant RCT with the same regimen without CRT was performed in 29 patients. Operation was performed after three to five days after neoadjuvant therapy.

Results. There were no statistically significant differences in operative time and blood loss between the CRT and control groups ($p < 0.05$). There were no deaths and no adverse events greater than grade 2 by CTSAE v. 5.0 in either group before surgery. In 24 patients (85.7 %) in the CRT group and 23 (79.3 %) in the control group, adverse events did not require a delay in surgery. Clavien-Dindo complications did not exceed grade III in either group. Disease-free survival was 12.3 (95 % CI 5.3–21.2) months in the main group and 6.7 (95 % CI 5.0–9.1) months in the control group ($p < 0.05$). Median overall survival and 1-year overall survival were 26.1 (95 % CI 10.2–29.3) months and 63 % vs 10.7 (95 % CI 8.5–13.9) months and 45 %, respectively ($p < 0.05$).

Выводы. Преоперационная комбинация внутриартериальной ХЭ и ХИ с конформной ЛТ не сопровождается серьезными осложнениями и позволяет в два раза увеличить выживаемость больных после пПДР.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы; неoadъювантная терапия; регионарная химиотерапия; лучевая терапия; панкреатодуоденальная резекция

Для цитирования: Козлов А.В., Таразов П.Г., Коротова Л.И., Скляр Д.А., Попов С.А., Павловский А.В., Мешечкин А.В., Гранов Д.А. Регионарная химиотерапия в сочетании с лучевой терапией в качестве неoadъювантного этапа лечения больных раком головки поджелудочной железы. *Вопросы онкологии.* 2024; 70(5): 965-973.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-965-973

✉ Контакты: Козлов Алексей Владимирович, av_kozlov@mail.ru

Введение

Разработка новых комбинированных методов лечения резектабельного и погранично резектабельного РПЖ представляется актуальной задачей. В настоящее время получены неоднозначные результаты неoadъювантной химио- и/или лучевой терапии (ЛТ) [1–4]. Это связано с изначально тяжелым состоянием больных, не позволяющим пройти жесткие гематологические и общесоматические критерии отбора.

Регионарная химиотерапия (РХТ) широко используется при первичном и метастатическом раке печени, а в последние годы и при РПЖ. Наиболее привлекательной стороной метода является интенсификация лекарственного воздействия на опухоль при уменьшении общей токсичности лечения [5–7].

В литературе встречаются лишь единичные работы сочетания внутриартериальной химиотерапии и облучения в лечении больных РПЖ. В имеющихся исследованиях частично отражены технические аспекты выполнения рентгенэндоваскулярных процедур различными химиопрепаратами; авторы проводили ЛТ с разными режимами облучения, а ближайшие результаты изучены на небольших группах неоперабельных пациентов. Целью настоящего исследования являлась оценка безопасности и эффективности неoadъювантной комбинации РХТ с конформной ЛТ у больных аденокарциномой головки ПЖ.

Материал и методы

За период 2011–2022 гг. неoadъювантная терапия проведена у 435 больных РПЖ. В исследовательскую работу включено 57 пациентов.

Критерии включения: операбельные больные аденокарциномой головки ПЖ; стадия заболевания T2-4N0-1M0 IB-III; резектабельный или погранично резектабельный РПЖ; состояние тяжести пациента по шкале ECOG 0-1. При планировании неoadъювантной терапии допускались пациенты с купированной механической желту-

Conclusion. Preoperative combination of RCT (intra-arterial embolization and intra-arterial infusion) with CRT is associated with no serious complications and allows doubling of survival in patients after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy.

Keywords: pancreatic cancer; neoadjuvant therapy; regional chemotherapy; radiation therapy; pancreaticoduodenectomy

For Citation: Aleksey V. Kozlov, Pavel G. Tarazov, Luiza I. Korytova, Dmitrij A. Skljjar, Sergej A. Popov, Aleksandr V. Pavlovskij, Aleksey V. Meshechkin, Dmitrij A. Granov. Regional chemotherapy in combination with radiotherapy as adjuvant treatment of patients with pancreatic head cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024; 70(5): 965-973. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-965-973

хой в анамнезе. Всем больным была проведена адъювантная химиотерапия по схеме GEMOX.

Критерии исключения: механическая желтуха, развившаяся в течение неoadъювантной терапии, или её рецидив (общий билирубин > 60 мкмоль/л); острая или хроническая в стадии обострения язва желудка и двенадцатиперстной кишки; сопутствующая соматическая патология в стадии суб- или декомпенсации.

Из исследования были исключены пациенты, получившие неoadъювантную системную химиотерапию как в монорежиме, так и в комбинации с ЛТ; РХТ другим схемами; больные со сроком наблюдения меньше трех месяцев.

В основной группе исследования первым этапом комбинированного лечения выполняли РХТ, включающую ХЭ головки ПЖ и артериальную ХИ. С целью селективной катетеризации общей печеночной и гастродуоденальной артерии (ГДА) использовали катетер конфигурации «cobra». Суперселективную катетеризацию ГДА и опухолевых сосудов осуществляли с помощью микрокатетера 3F («Cordis», «Boston», «Terumo»). При наличии множественных артерий малого диаметра, питающих опухоль от проксимальной части ГДА, применяли перераспределительную эмболизацию дистальной части ГДА металлическими спиралями. После этого катетер устанавливали проксимальней и вводили химиоэмболизат. Суспензию готовили непосредственно перед введением: гемцитабин в расчетной дозе 300–600 мг/м² растворяли в смеси 1:5 дистиллированной воды и 60 % водорастворимого контрастного вещества (ультра-вист, омнипак). К этому раствору добавляли 2–4 мл сверхжидкого липиодола и готовили суспензию ручным встряхиванием шприца в течение 3–5 мин. Химиомасляный эмболизат вводили медленно для предупреждения рефлюкса по артериальным анастомозам. Заполнение сосудов опухоли контролировали с помощью рентгеноскопии.

После выполнения ХЭ катетер «cobra» располагали в общей печеночной артерии для про-

ведения ХИ. При технических сложностях и варианте сосудистой анатомии использовали модификацию «hook» с целью надежной катетеризации чревного ствола. Кончик катетера располагали дистальнее левой желудочной артерии для профилактики развития токсического гастрита и язвенной болезни. ХИ осуществляли препаратом гемцитабин $1\ 000\ \text{мг}/\text{м}^2$ в течение 30 мин., после чего сразу добавляли оксалиплатин $75\ \text{мг}/\text{м}^2$ в течение 120 мин. (схема GEMOX).

Через 3–5 сут. после РХТ проводили ЛТ в режиме мультифракционирования: применяли дробление суточной дозы на две фракции с 6 часовым интервалом между ними, РОД за один сеанс составляла 2 Гр (4 Гр в сут.), до физической СОД 50 Гр.

Хирургическое лечение осуществляли в среднем через 9 (от 1 до 26) сут. после облучения. Радикальное удаление опухоли в обеих группах проводили в объеме пПДР со стандартной лимфодиссекцией. У больных с погранично резектабельным раком ПЖ (опухольная инфильтрация $\leq 180^\circ$ верхней брыжеечной артерии, инвазия на небольшом протяжении в чревный ствол и/или общую печеночную артерию, вовлечение короткого сегмента системы воротной вены) выполняли скелетизацию артерий и пластику верхней брыжеечной вены. Во всех случаях оценивали объем интраоперационной кровопотери и длительность хирургического вмешательства.

В контрольной группе без ЛТ выполняли только неoadъювантную РХТ по такой же схеме GEMOX. Радикальное удаление опухоли осуществляли через 3–5 сут. после химиотерапии.

Оценку эффективности лечения проводили с использованием данных показателя онкомаркера СА 19-9 с частотой 1 раз в 4 недели и стандартных методов лучевой диагностики по критериям RECIST 1.1.

Статистический анализ производили с применением пакета программ статистической обработки данных Medcalc версия 19.1.3. (2019). Для установления закономерностей использовали следующие методы аналитической статистики: тест независимости хи-квадрат для категориальных показателей (в т. ч. хи-квадрат Пирсона и точный тест Фишера для таблиц сопряженности 2×2 при ожидаемой частоте признака меньше 10); тест Кокрана – Армиджа для тренда для оценки связи между переменной с двумя категориями и порядковой переменной с k категориями; параметрический t-критерий Стьюдента в независимых выборках и непараметрический критерий Манна – Уитни для определения различий между двумя группами. Для оценки показателей общей и безрецидивной выживаемости на всем протяжении

наблюдения использовали метод построения таблиц дожития методом Каплана – Майера. Сравнения выживаемости между группами проводилось с помощью критерия лог-ранг. В исследовании использовался порог статистической значимости $p=0,05$.

Результаты

В исследование включено 57 пациентов, охарактеризованных по возрасту, состоянию ECOG, показателям онкомаркера СА 19-9, степени дифференцировки опухоли и стадии заболевания (табл. 1). По всем параметрам не было статистически значимых различий между основной и контрольной группами ($p > 0,05$).

Основная группа исследования состояла из 28 больных (15 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 41 до 79 (медиана — 61 год) лет, с соматическим статусом пациентов по шкале ECOG 0-1 (преимущественно (71,4 %) составил 0 баллов), у которых провели неoadъювантную химиолучевую терапию.

В контрольной группе без ЛТ выполняли только неoadъювантную РХТ по такой же схеме GEMOX у 29 больных (13 мужчин и 16 женщин) в возрасте от 40 до 81 (медиана — 61) лет, с соматическим статусом пациентов по шкале ECOG 0-1 (преимущественно (62,1 %) составил 0 баллов).

Летальных исходов, а также нежелательных явлений выше 2 степени по критериям NCI CTCAE, v. 5.0. в обеих группах перед операцией не было. Нежелательные явления при проведении химиолучевой терапии выявлены у 24 пациентов (85,7 %) группы исследования и включали: гематологические 1–2 степени (82,1 %), желудочно-кишечные 1–2 степени (28,6 %).

В контрольной группе нежелательные явления отмечены у 23 (79,3 %): гематологические 1–2 степени — у 55,2 %, желудочно-кишечные 1–2 степени — у 20,7 %. Гематологическая токсичность не требовала лечения; желудочно-кишечная купирована с помощью медикаментозной терапии. Нежелательные явления в обеих группах не являлись причиной переноса даты операции.

Радикальное удаление опухоли выполнили в РНЦ РХТ всем больным, включенным в исследование. Погранично резектабельный РПЖ с инвазией на небольшом протяжении в чревный ствол и/или общую печеночную артерию был диагностирован в 4 (14,3 %) случаях основной группы и 3 (10,3 %) контрольной ($p = 0,7$). По данным заключения патоморфологической лаборатории, R0-резекции были выполнены у 26 (92,9 %) и 27 (93,1 %) пациентов соответственно.

Таблица 1. Характеристика групп больных в группах неoadъювантной терапии
Table 1. Characteristics of patient groups in neoadjuvant therapy groups

Критерий	Основная группа исследования (n = 28), n (%)	Контрольная группа (n = 29), n (%)	p
Пол мужчины женщины	15 (53,6) 13 (46,4)	13 (44,8) 16 (55,2)	0,51
Средний возраст, лет	61,2	61,1	0,9
Состояние по шкале ECOG 0 1	20 (71,4) 8 (28,6)	18 (62,1) 11 (37,9)	0,46
Механическая желтуха в анамнезе	19 (67,9)	25 (86,2)	0,1
Средний размер опухоли, мм	39,3 ± 1,9	38,8 ± 2,1	0,4
T стадия T2 T3 T4	7 (25) 17 (60,7) 4 (14,3)	6 (20,7) 20 (69) 3 (10,3)	0,76 0,59 0,71
N N0 N1	16 (57,1) 12 (42,9)	16 (55,2) 13 (44,8)	0,88
Стадия заболевания IB IIA IIB III	5 (17,9) 10 (35,7) 9 (32,1) 4 (14,3)	2 (6,9) 13 (44,8) 11 (37,9) 3 (10,3)	0,25 0,49 0,78 0,71
Степень дифференцировки опухоли G1 G2 G3	3 (10,7) 20 (71,4) 5 (17,9)	3 (10,3) 18 (62,1) 8 (27,6)	1,0 0,58 0,53
Погранично резектабельный рак: сосудистая инвазия артериальная (ВБА, ОПА) система воротной вены	4 (14,3) 7 (25)	3 (10,3) 11 (37,9)	0,7 0,4
R0-резекция	26 (92,9)	27 (93,1)	1,0
Онкомаркер СА 19-9, ед/мл < 1000 > 1000	20 (71,4) 8 (28,6)	21 (72,4) 8 (27,6)	1,0

Примечания: ВБА — верхняя брыжечная артерия; ОПА — общая печеночная артерия.

Таблица 2. Результаты хирургического лечения в группах неoadъювантной терапии
Table 2. Results of surgical treatment in the neoadjuvant groups

Критерий	Основная группа исследования (n = 28), n (%)	Контрольная группа (n = 29), n (%)	p
Длительность операции, мин.	517,9 ± 22,5	472,8 ± 17,4	0,2
Средний объем кровопотери, мл	746,4 ± 97,7	679,3 ± 53,0	0,8
Осложнения по Clavien-Dindo, стадия (лечение) I (дополнительная терапия; лечение раневой инфекции) II (гемотрансфузия, парентеральное питание) IIIa (хирургия без наркоза) IIIb (хирургия под наркозом)	16 (57,1) 8 (28,6) 2 (7,1) 2 (7,1) 4 (14,3)	21 (72,4) 13 (44,8) 6 (20,7) 2 (6,9) 0 (0)	0,3 0,3 0,3 1 0,05
Панкреатическая фистула A B C	5 (17,9) 3 (10,7) 2 (7,1) 0	7 (24,1) 3 (10,3) 3 (10,3) 1 (3,5)	0,8
Патоморфологический регресс опухоли по классификации Е.Ф. Лушников, степень нет I II	4 (14,3) 16 (57,1) 8 (28,6)	23 (79,3) 6 (20,7) 0	< 0,05 < 0,05 < 0,05
Медиана безрецидивного периода, мес. 95 % доверительный интервал	12,3 5,3–21,2	6,7 5,0–9,1	< 0,05
Местный рецидив Отдаленное метастазирование Нет/нет информации	2 (7,1) 21 (75) 5 (17,9)	11 (37,9) 14 (48,3) 4 (13,8)	< 0,05 0,2 0,3
Однолетняя выживаемость, %	63	45	< 0,05
Медиана общей выживаемости, мес. 95 % доверительный интервал	26,1 10,2–29,3	10,7 8,5–13,9	< 0,05

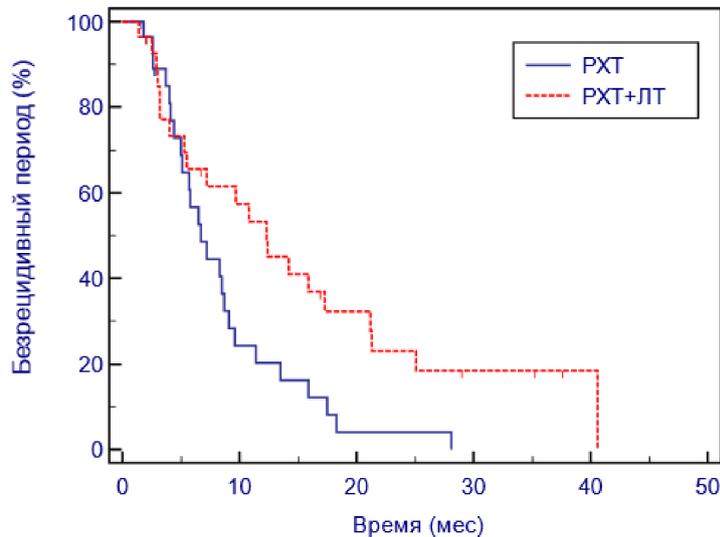


Рис. 1. Безрецидивный период по Каплану – Майеру: красная линия — PXT + ЛТ (группа исследования), синяя линия — PXT (контрольная группа)
 Fig. 1. Kaplan – Meier disease-free survival: red line — neoadjuvant chemoradiotherapy (study group), blue line — neoadjuvant regional chemotherapy (control group)

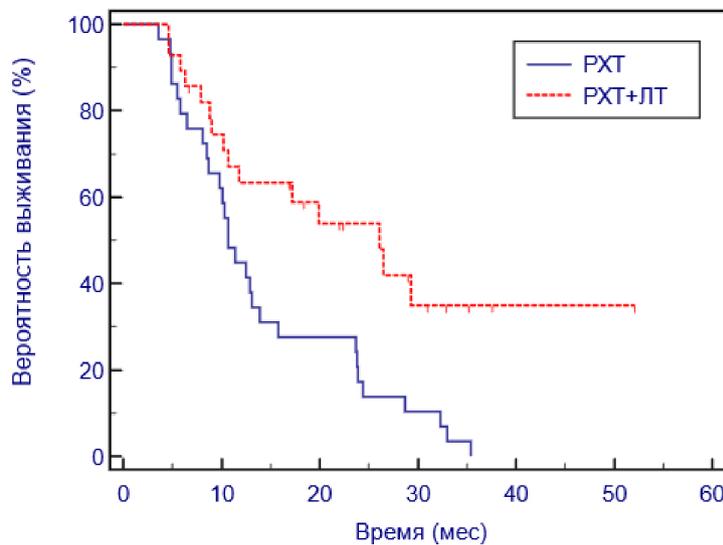


Рис. 2. Общая выживаемость по Каплану – Майеру: красная линия — PXT + ЛТ (группа исследования), синяя линия — PXT (контрольная группа)
 Fig. 2. Kaplan-Meier overall survival: red line — neoadjuvant chemoradiotherapy (study group), blue line — neoadjuvant regional chemotherapy (control group)

Хирургическое вмешательство в основной группе исследования продолжалось дольше, однако данные не оказались статистически значимыми: время операции составило $517,9 \pm 22,5$ мин. против $472,8 \pm 17,4$ мин. соответственно ($p = 0,1$). Средний объем кровопотери в основной группе также был незначительно больше $746,4 \pm 97,7$ мл против $679,3 \pm 53,0$ мл ($p = 0,8$) (табл. 2).

В раннем и позднем послеоперационном периоде летальных исходов не было. Осложнения по Clavien-Dindo в обеих группах не превышали III степени. В основной группе нежелательные явления встречались реже, чем в контрольной группе (57,1 % против 72,4 % соответственно), хотя коррекция осложнений под наркозом (IIIb степени)

потребовалась только пациентам из группы химиолучевой терапии (14,3 % и 0 % соответственно).

Послеоперационные панкреатические фистулы образовывались в основной группе исследования реже (17,9 % против 24,1 %), с меньшим числом хирургической коррекции (фистулы В и С стадии по классификации C. Bassi с соавт., 2005 [8]: 2 (7,1 %) и 0 против 3 (10,3 %) и 1 (3,5 %) соответственно).

В основной группе исследования патоморфологический регресс опухоли на лечение по классификации Е.Ф. Лушников в резецированной ткани был выше: патоморфоз I степени отмечен у 16 (57,1 %) против 6 (20,7 %), а II степени был только после химиолучевого лечения в 8 (28,6 %) случаях.

База данных пациентов закрыта для анализа в октябре 2023 г. Живы 13 пациентов основной группы исследования при наблюдении 6,7–52,1 мес. (медиана — 22,4 мес.). В контрольной группе умерли все больные. Медиана безрецидивной выживаемости в основной группе исследования составила 12,3 (95 % ДИ 5,3–21,2) мес., в контрольной — 6,7 (95 % ДИ 5,0–9,1) ($p < 0,05$) (рис. 1). После химиолучевого лечения прогрессирование наступало в 10 раз чаще в виде генерализации процесса, по сравнению с развитием местного рецидива: 75 % против 7,1 % ($p < 0,05$). В группе контроля данные были практически одинаковыми: 48,3 % против 37,9 % ($p = 0,4$).

Анализ выживаемости по Каплану – Майеру показал двукратное увеличение продолжительности жизни в группе неoadъювантной химиолучевой терапии: медиана общей и 1-летней выживаемости составили: 26,1 (95 % ДИ 10,2–29,3) мес. и 63 %, против 10,7 (95 % ДИ 8,5–13,9) мес. и 45 % соответственно ($p < 0,05$) (рис. 2).

Обсуждение

Традиционно резекция является основным методом лечения аденокарциномы ПЖ, позволяющим достичь наилучшей выживаемости, однако из-за распространения опухоли осуществления лишь у 10–20 % [1, 3]. В то же время радикальная операция возможна только у 80 % больных резектабельным и погранично резектабельным РПЖ. Это связано с тем, что общее состояние необратимо ухудшается в течение предоперационного периода у одних пациентов, а у других — при дополнительном обследовании обнаруживаются отдаленные метастазы. К сожалению, до 50 % больных не получают своевременную и полноценную адъювантную химиотерапию из-за низкого общесоматического статуса после резекции ПЖ, при этом 2-летняя ОВ у больных, которым проведено только оперативное лечение, составляет не более 30–40 % [2, 9].

Таким образом, проведение неoadъювантной терапии повышает число операбельных больных РПЖ, получивших комплексное лечение. В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании PREOPANC было доказано, что после проведения химиолучевой терапии увеличивается частота R0-резекций и время до прогрессирования заболевания. Несмотря на то, что медиана выживаемости была выше всего на 1,4 мес. (15,7 мес. vs 14,3 мес., $p = 0,025$), 5-летняя выживаемость составила 20,5 % против 6,5 % в группе без предоперационного лечения [9].

Из-за небольшого числа рандомизированных исследований и неоднозначных результатов, в РФ не существует единого протокола предоперационной/индукционной терапии РПЖ, а роль ЛТ в рамках индукционной терапии окончательно не определена [10]. Неудовлетворительные результаты лечения связаны с изначально тяжелым состоянием больных, которое не позволяет провести полный цикл противоопухолевого лечения. Поэтому авторами продолжается поиск новых методов и схем терапии РПЖ. Так, например, появление современных методик, таких как конформная, модулированная по интенсивности и контролируемая по изображению ЛТ (IMRT, IGRT), позволило подвести высокие туморицидные дозы на область опухоли и снизить токсичность лечения, по сравнению с конвенциональным облучением.

В настоящее время доказана эффективность комбинации лейковорина, 5-ФУ, иринотекана и оксалиплатина (схема FOLFIRINOX) у больных РПЖ. Однако схема является крайне токсичной, что является основным сдерживающим фактором её широкого применения. По данным M.H.G. Katz с соавт. (2022), при сравнении результатов неoadъювантного применения монотерапии схемы FOLFIRINOX и её комбинации с ЛТ были получены нежелательные явления 3, 4 и 5 (смерть) степени у 57 %, 17 % и 2 % против 64 %, 9 % и 0 соответственно. Осложнения непосредственно ЛТ отмечены лишь у 7 % [11].

В нашем исследовании мы использовали менее токсичную схему химиотерапии GEMOX, а ЛТ проводили с дроблением суточной дозы облучения. Это позволило провести полный цикл неoadъювантного лечения с нежелательными явлениями не выше 2 степени в обеих группах, которые не привели к задержке хирургического этапа.

В последние годы растет число публикаций о применении РХТ у больных РПЖ. Обобщая данные литературы и собственные наблюдения, следует отметить, что селективная внутриартериальная химиотерапия вызывает меньшую системную токсичность из-за снижения дозировки химиопрепаратов и увеличения временных промежутков между циклами, по сравнению с внутривенным введением. РХТ обладает лучшими показателями клинического эффекта и частоты ответа на лечение [7, 12].

Современными авторами был сделан ряд предложений, направленных на повышение интенсивности РХТ. Однако в литературе встречаются лишь единичные работы сочетания РХТ с облучением [13, 14]. Мы обладаем опытом подобного комбинированного химиолучевого лечения у 38 больных нерезектабельным РПЖ [15]. В проведенном исследовании не было ос-

ложнений, в первую очередь, гематологических, потребовавших прекращения специфической терапии или снижения дозировки химиопрепаратов с дополнительными терапевтическими мероприятиями. Мы считаем, что это связано как с использованием меньших доз цитостатиков при РХТ (по сравнению с системной), так и с применением конформной ЛТ. Последняя обладает малой травматичностью, в связи с возможностью регулировать объем области ионизирующего излучения и, соответственно, минимальным воздействием на соседние органы и ткани.

По данным современных исследований, панкреатодуоденальная резекция, несмотря на большую частоту осложнений (33–64 %), сопровождается приемлемым уровнем послеоперационной летальности (2–5 %). В послеоперационном периоде чаще всего развиваются: задержка опорожнения желудка (20–23 %), панкреатические фистулы (5–23 %), абдоминальная инфекция (7–20 %), желчные свищи (5–13 %), кровотечение (3–10 %) [16, 17].

В нашем исследовании летальных исходов в раннем и позднем послеоперационном периоде не было. Хирургические осложнения не превышали III степени и были одинаковыми в обеих группах, за исключением IIIb степени по Clavien-Dindo, которые развились у четырех (14,3 %) пациентов основной группы. Объем кровопотери и длительность операции также были больше у больных с добавлением химиолучевого лечения, однако не являлись статистически значимыми. Мы связываем технические сложности хирургического этапа в основной группе с развитием спаечного процесса в брюшной полости после ЛТ. С одной стороны, это привело к удлинению этапа ревизии брюшной полости и дополнительной кровоточивости окружающих тканей. С другой, облучение способствовало большему повреждающему эффекту на опухоль и развитием соединительных волокон в ткани ПЖ с её уплотнением. Мы связываем эти морфологические изменения с меньшим числом панкреатических фистул в основной группе (17,9 % против 24,1 %). Подобный эффект неoadъювантной терапии отмечен в исследовании С.Г. Marchegiani с соавт. (2018), проанализировавших осложнения после 305 резекций ПЖ: у пациентов, с предоперационным специфическим лечением (n = 99) панкреатические фистулы отмечены реже (9,1 % против 15,6 %, p = 0,05) без развития тяжелой степени С [18].

В нашем исследовании эффективность комбинации РХТ с ЛТ была доказана развитием лечебного патоморфоза опухоли в большинстве случаев, достигшим II степени у 29 % (p < 0,05). По

данным многочисленных исследований, именно этот показатель является независимым предиктором выживаемости [19].

Проведение предоперационной РХТ с конформной ЛТ позволило нам достичь двукратного увеличения медианы общей выживаемости, по сравнению с группой контроля: 26,1 мес. против 10,7 мес. соответственно (p < 0,05). Мы связываем эти обнадеживающие данные с мультидисциплинарным подходом в лечении такого агрессивного заболевания, как РПЖ. Самостоятельная РХТ не является высокоэффективным неoadъювантным методом лечения, однако в режиме радиомодификации потенцирует возможности противоопухолевого воздействия.

Выводы

Предоперационная комбинация внутриартериальной ХЭ и ХИ с конформной ЛТ не сопровождается серьезными осложнениями и позволяет в два раза увеличить выживаемость больных после пПДР.

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 процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проводимые методики были одобрены локальным этическим комитетом ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, протокол № 01-02/2021 от 11 февраля 2021 г. Выполнение диагностических и лечебных процедур, сбор данных, материала и опрос проводили после добровольного письменного согласия больных.

Compliance with principles of bioethics

All procedures involving human subjects were performed in accordance with the Declaration of Helsinki (2013). The study was approved by the Ethics Committee of Federal State Budgetary Institution Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies Named after A.M. Granov of the Ministry of Health of Russia, protocol 01-02/2021 dated 11.02.2021. Diagnosis and treatment procedures, data and material collection and questionnaire were conducted after obtaining written informed consent of the patients.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Козлов А.В. — анализ литературы, написание статьи, набор клинических данных, статистический анализ данных исследования;

Таразов П.Г. — общий дизайн исследования, написание и рецензирование статьи;

Гранов Д.А., Корытова Л.И., Павловский А.В. — общий дизайн исследования, рецензирование статьи;

Попов С.А., Мешечкин А.В., Скляр Д.А. — лечение пациентов, набор клинических данных.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Kozlov A.V. — performed the literature review, collected the clinical data, wrote the article, and performed the statistical analysis of the research data;

Tarazov P.G. — outlined the general design of the study and wrote and reviewed the article;

Granov D.A., Korytova L.I., Pavlovskij A.V. — outlined the general design of the study and reviewed the article;

Popov S.A., Meshechkin A.V., Skljär D.A. — performed patient treatment and collected clinical data.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Хатьков И.Е. Стратегия лечения рака поджелудочной железы на современном этапе. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24(3): 110-114. [Khatkov I.E. Modern treatment strategy for pancreatic cancer. *Annals of HPB surgery*. 2019; 24(3): 110-114. (In Rus)].
- Антонова Е.Ю., Базин И.С., Гарин А.М., et al. Изменения парадигмы лечения больных операбельным раком поджелудочной железы. *Сибирск. онкол. журн*. 2020; 19(3): 156-163.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-3-156-163>. [Antonova E.Ju., Bazin I.S., Garin A.M., et al. A paradigm shift in the treatment of patients with resectable pancreatic cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2020; 19(3): 156-163.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-3-156-163>. (In Rus)].
- Fiore M., Coppola A., Petrianni G.M., et al. Advances in pre-treatment evaluation of pancreatic ductal adenocarcinoma: a narrative review. *J Gastrointest Oncol*. 2023; 14(2): 1114-1130.-DOI: <https://doi.org/10.21037/jgo-22-1034>.
- Ren X., Wei X., Ding Y., et al. Comparison of neoadjuvant therapy and upfront surgery in resectable pancreatic cancer: a meta-analysis and systematic review. *Onco Targets Ther*. 2019; 12: 733-744.-DOI: <https://doi.org/10.2147/OTT.S190810>.
- Гранов А.М., Гранов Д.А., Винокуров В.Л., et al. Интервенционная радиология в онкологии (пути развития и технологии). Изд. 2-е, дополненное. Гл. ред. Гранов А.М., Давыдов М.И. СПб.: «Фолиант». 2013; 560. SBN 978-5-93929-234-4. [Granov A.M., Granov D.A., Vinokurov V.L., et al. Interventional radiology in oncology. Edition 2-ed. Ed. by Granov A.M., Davydov M.I. SPb.: «Foliant». 2013; 560. ISBN 978-5-93929-234-4. (In Rus)].
- Таразов П.Г. Методы регионарной терапии опухолей различных локализаций. *Практ. онкол*. 2015; 16(4): 131-139. [Tarazov P.G. Methods of endovascular therapy in oncological diseases. *Practical Oncology*. 2015; 16(4): 131-139. (In Rus)].
- Aigner K.R., Gailhofer S., Selak E., Aigner K. Intra-arterial infusion chemotherapy versus isolated upper abdominal perfusion for advanced pancreatic cancer: a retrospective cohort study on 454 patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019; 145(11): 2855-2862.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00432-019-03019-6>.
- Bassi C., Dervenis C., Butturini G., et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. 2005; 138(1): 8-13.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2005.05.001>.
- Versteijne E., van Dam J.L., Suker M., et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy versus upfront surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: long-term results of the dutch randomized PREOPANC trial. *J Clin Oncol*. 2022; 40(11): 1220-1230.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02233>.
- Покатаев И.А., Гладков О.А., Загайнов В.Е., et al. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. *Злокачественные опухоли*. 2023; 13,#3s2: 555-572. [Pokataev I.A., Gladkov O.A., Zagajnov V.E., et al. Practical recommendations for the drug treatment of pancreatic cancer. Practical recommendations of RUSSCO, part 1. Malignant Tumors. 2023; 13,#3s2: 555-572. (In Rus)].
- Katz M.H.G., Shi Q., Meyers J., et al. Efficacy of preoperative mFOLFIRINOX vs mFOLFIRINOX plus hypofractionated radiotherapy for borderline resectable adenocarcinoma of the pancreas: The A021501 Phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2022; 8(9): 1263-1270.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.2319>.
- Каприн Д.А. Внутриаартериальная регионарная химиотерапия рака поджелудочной железы (обзор литературы). *Трансляц. мед*. 2022; 9(6): 16-25.-DOI: <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2022-9-6-16-25>. [Kaprin D.A. Intra-arterial regional chemotherapy for pancreatic cancer (review). *Translational medicine*. 2022; 9(6): 16-25.-DOI: <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2022-9-6-16-25>. (In Rus)].
- Morak M.J., van der Gaast A., Incrocci L., et al. Adjuvant intra-arterial chemotherapy and radiotherapy versus surgery alone in resectable pancreatic and periampullary cancer: a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2008; 248(6): 1031-41.-DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318190c53e>.
- Tanaka T., Nishiofuku H., Tamamoto T., et al. Intra-arterial chemoinfusion prior to chemoradiotherapy with full-dose systemic gemcitabine for management of locally advanced pancreatic cancer. *Anticancer Res*. 2011; 31(11): 3909-3912.
- Козлов А.В., Гранов Д.А., Таразов П.Г., et al. Внутриаартериальная химиотерапия у больных нерезектабельным раком поджелудочной железы. *Анн. хир. гепатол*. 2019; 24(3): 73-86.-DOI: <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019373-86>. [Kozlov A.V., Granov D.A., Tarazov P.G., et al. *Annals of HPB Surgery*. 2019; 24(3): 73-86.-DOI: <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019373-86>. (In Rus)].
- Котельников А.Г., Патютко Ю.И., Подлужный Д.В., et al. Функциональные результаты панкреатоудоденальной резекции. *Анн. хир. гепатол*. 2023; 28(1): 71-79.-DOI: <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2023-1-71-79>. [Kotel'nikov A.G., Patjutko Ju.I., Podluzhnyj D.V., et al. Functional outcomes of pancreaticoduodenectomy. *Annals of HPB Surgery*. 2023; 28(1): 71-79.-DOI: <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2023-1-71-79>. (In Rus)].
- Kolbeinsson H.M., Chandana S., Wright G.P., Chung M. Pancreatic cancer: a review of current treatment and novel

- therapies. *J Invest Surg.* 2023; 36(1): 2129884.-DOI: <https://doi.org/10.1080/08941939.2022.2129884>.
18. Marchegiani G., Andrianello S., Nesi C., et al. Neoadjuvant therapy versus upfront resection for pancreatic cancer: the actual spectrum and clinical burden of post-operative complications. *Ann Surg Oncol.* 2018; 25(3): 626-637.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-017-6281-9>.
19. Alva-Ruiz R., Yohanathan L., Yonkus J.A., et al. Neoadjuvant chemotherapy switch in borderline resectable/locally advanced pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol.* 2022; 29(3): 1579-1591.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-021-10991-2>.

Поступила в редакцию / Received / 11.12.2023
Прошла рецензирование / Reviewed / 05.02.2024
Принята к печати / Accepted for publication / 11.04.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Алексей Владимирович Козлов / Aleksey V. Kozlov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6878-6762>, SPIN-code: 3790-3030.

Павел Гадельгараевич Таразов / Pavel G. Tarazov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9190-116X>, SPIN-code: 7089-7542.

Луиза Ибрагимовна Корытова / Luiza I. Korytova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0182-4856>, SPIN-code: 5360-1252.

Дмитрий Александрович Скляр / Dmitrij A. Skljar / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1264-7296>, SPIN-code: 8373-6444.

Сергей Александрович Попов / Sergej A. Popov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9567-3376>, SPIN-code: 2615-8848.

Александр Васильевич Павловский / Aleksandr V. Pavlovskij / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3994-1329>, AuthorID: 128941.

Алексей Владимирович Мешечкин / Aleksey V. Meshechkin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8690-3782>, SPIN-code: 1805-8980.

Дмитрий Анатольевич Гранов / Dmitrij A. Granov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>, SPIN-code: 5256-2744.





© В.Н. Жуйков, Д.А. Гранов, А.А. Поликарпов, И.И. Тилеубергенов,
И.О. Руткин, А.Р. Шералиев

Влияние предоперационной химиоэмболизации печеночной артерии на отдаленные онкологические результаты после резекции печени при гепатоцеллюлярной карциноме и оценка предикторов развития рецидива

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Vladimir N. Zhuikov, Dmitrii A. Granov, Aleksey A. Polikarpov, Inhat I. Tileubergenov,
Igor O. Rutkin, Aslan R. Sheraliev

Influence of Preoperative Hepatic Artery Chemoembolization on Long-Term Oncological Outcomes after Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma and Assessment of Predictors of Recurrence

A.M. Granov Russian research Center for Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Гепатоцеллюлярная карцинома — злокачественная опухоль печени с неблагоприятным прогнозом. При радикальном хирургическом лечении частота рецидивов составляет 35–55 % в течение трех лет.

Цель. Оценить роль предоперационной химиоэмболизации печеночной артерии и выявить предикторы развития рецидива гепатоцеллюлярной карциномы после радикальных резекций.

Материалы и методы. С 2011 по 2022 гг. выполнено 80 резекций печени по поводу гепатоцеллюлярной карциномы на фоне цирроза печени А. Чайлд-Пью. У 36 пациентов хирургическому вмешательству предшествовала химиоэмболизация печеночной артерии от одного до 4 циклов с последующей оценкой ответа по m-RECIST и динамики альфа-фетопротейна. У 44 пациентов резекция выполнена без неoadъювантного лечения. У всех пациентов оценивалась степень дифференцировки опухоли.

Результаты. Частота пострезекционной печеночной недостаточности и послеоперационных осложнений в двух группах достоверно не различалась ($p = 0,270$). В обеих группах при низкодифференцированной опухоли рецидив возник в 100 % случаев, умеренно дифференцированной — в 84 %, высоко дифференцированной — в 50 % ($p = 0,0008$). В основной группе рост АФП приводил к рецидиву в 100 % случаев, у пациентов со снижением онкомаркера — в 59 % ($p = 0,021$). В основной группе при полном ответе по mRECIST рецидива не отмечено, при частичном ответе — рецидив в 45 % случаев, при стабилизации заболевания — 82 %, при прогрессировании — в 100 % ($p = 0,001$). Медианы безрецидивной и общей выживаемости в группах с предоперационным лечением и без него составили 10 и 72 месяцев, 15,5 и 48 месяцев соответственно.

Выводы. Предоперационная химиоэмболизация при гепатоцеллюлярной карциноме безопасна, увеличивает медиану общей выживаемости после резекции. Рост АФП, отсутствие полного или частичного ответа по mRECIST в группе с предоперационным лечением и низкая степень дифференцировки в обеих группах являются предикторами рецидива после радикальных резекций печени.

Introduction. Hepatocellular carcinoma is a malignant liver tumor with a poor prognosis. Radical surgical treatment gives a 35–55 % recurrence rate within three years.

Aim. To evaluate the role of neoadjuvant hepatic artery chemoembolization and to identify predictors of recurrence of hepatocellular carcinoma after radical hepatectomy.

Materials and Methods. From 2011 to 2022, 80 hepatectomies were performed for hepatocellular carcinoma in the setting of Child-Pugh class A cirrhosis. In 36 patients, surgery was preceded by one to four cycles of hepatic artery chemoembolization, followed by assessment of m-RECIST response and alpha-fetoprotein dynamics. In 44 patients, resection was performed without neoadjuvant treatment. The degree of tumor differentiation was assessed in all patients.

Results. The incidence of post-resection liver failure and postoperative complications in both groups did not differ significantly ($p = 0,270$). In both groups, low-differentiated tumor recurrence occurred in 100 % of cases, moderately differentiated in 84 %, and highly differentiated in 50 % ($p = 0,0008$). In the main group, an increase in AFP led to recurrence in 100 % of cases, compared to 59 % of patients with a decrease in AFP ($p = 0,021$). In the main group, no recurrence was noted in the complete response by mRECIST, while partial response resulted in 45 % recurrence, disease stabilization in 82 %, and progression in 100 % ($p = 0,001$). Median recurrence-free survival and overall survival in the main and control groups were 10 and 72 months, 15,5 and 48 months, respectively.

Conclusion. Preoperative chemoembolisation for hepatocellular carcinoma is safe and increases median overall survival after resection. An increase in AFP, the absence of a complete or partial response according to mRECIST in the main group and a low degree of differentiation in both groups are predictors of recurrence after radical liver resection.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома; химиоэмболизация печеночной артерии; резекция печени; альфа-фетопротеин; m-RECIST; степень дифференцировки

Для цитирования: Жуйков В.Н., Гранов Д.А., Поликарпов А.А., Тилеубергенов И.И., Руткин И.О., Шералиев А.Р. Влияние предоперационной химиоэмболизации печеночной артерии на отдаленные онкологические результаты после резекции печени при гепатоцеллюлярной карциноме и оценка предикторов развития рецидива. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(5): 974-981.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-974-981

Keywords: hepatocellular carcinoma; hepatic artery chemoembolization; hepatectomy; alpha-fetoprotein; m-RECIST; degree of differentiation

For Citation: Vladimir N. Zhuikov, Dmitrii A. Granov, Aleksey A. Polikarpov, Inhat I. Tileubergenov, Igor O. Rutkin, Aslan R. Sheraliev. Influence of preoperative hepatic artery chemoembolization on long-term oncological outcomes after liver resection for hepatocellular carcinoma and assessment of predictors of recurrence. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(5): 974-981. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-974-981

✉ Контакты: Жуйков Владимир Николаевич, zhuikov.v@mail.ru

Введение

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) — наиболее распространённая (около 80 % случаев) злокачественная опухоль печени агрессивного течения с крайне неблагоприятным прогнозом — 5-летняя выживаемость не превышает 18 % [1]. ГЦК является седьмым по частоте онкологическим заболеванием в мире и третьим по частоте причиной смертности от злокачественных новообразований [2]. Согласно статистическим подсчетам, к 2025 г. заболеваемость по данной нозологии превысит один миллион человек по всему миру [2]. Летальный исход в течение года с момента установки диагноза злокачественного новообразования печени регистрируется в 62 %. Более половины пациентов при первичном выявлении заболевания имеют IV стадию [3]. Популяция пациентов с ГЦК представляется крайне гетерогенной. Особенности возникновения заболевания в печени с фоновым хроническим повреждением гепатоцитов в результате различных этиологических факторов (хронические вирусные гепатиты, фоновый цирроз) диктует необходимость оценки характеристик как опухолевого узла, так и степени компенсации функции печени при определении тактики лечения. Классическое определение стадии TNM в контексте ГЦП не несет в себе полноценной картины развития заболевания и не позволяет выбрать оптимальную стратегию. На сегодняшний день наиболее оптимальной для клинической практики является классификация BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) [4], позволяющая производить оценку распространенности опухолевого процесса, функционального состояния печени и объективного состояния пациента. Существенной отличительной чертой BCLC являются предлагаемые алгоритмы лечения для каждой стадии заболевания. Несмотря на технически успешно выполненное радикальное хирургическое вмешательство, частота рецидивов остается на довольно высоком уровне: 10–15 % в первый год, 35–55 % в течение трех лет и достигает 70–80 % через пять лет [5]. В современной литературе прослеживается

отчетливая тенденция к стратификации рисков, учитывая биологическую агрессивность опухоли для улучшения отдаленных онкологических результатов. К примеру, группа испанских авторов рекомендует рассматривать потенциальную возможность выполнения трансплантации печени ab initio у пациентов на ранних стадиях после радикально выполненных резекций, не дожидаясь появления рецидива, если морфологический профиль резецированного узла ГЦК (микроваскулярная инвазия, наличие узлов-сателлитов) указывает на высокие риски развития рецидива [6]. Ограниченная доступность органов, длительность нахождения в листе ожидания и экономическая составляющая диктуют необходимость поиска альтернативных методов снижения рисков возникновения рецидива. Применение химиоэмболизации печеночной артерии (ХЭПА) у пациентов с ГЦК на фоне цирроза печени в качестве терапии «снижения стадии» (downstaging therapy) перед трансплантацией является эффективным и широко применяемым методом [7]. Использование ХЭПА в качестве неоадьювантного лечения перед резекцией печени в настоящее время находится в процессе изучения. Результаты опубликованных работ различаются. К примеру, в систематическом обзоре 2009 г. [8] не было получено улучшения БРВ среди пациентов, получивших «неоадьювантную ТАХЭ», по сравнению с пациентами, прооперированными без нее. Однако более свежий метаанализ 12 исследований демонстрирует лучшую БРВ у пациентов предоперационной ХЭПА при резектабельной ГЦК [9]. *Цели исследования* — оценить роль предоперационной ХЭПА и выявить предикторы развития рецидива ГЦК после радикально выполненных резекций печени.

Материалы и методы

В одноцентровое ретроспективное исследование включено 80 пациентов с радикально выполненным хирургическим лечением по поводу ГЦК BCLC A/B на фоне цирроза печени Child-Pugh A в период с 2011 по 2022 гг. на базе ФГБУ «РНЦПХТ им. ак. А.М. Гранова» МЗ

РФ. Основную группу составили 36 пациентов, получившие комбинированное лечение в объеме предоперационной селективной ХЭПА от одного до четырех циклов с интервалом в один месяц с последующим оперативным лечением в виде резекции печени. Контрольная группа больных включала в себя 44 пациента, которым было проведено только оперативное лечение без неoadъювантной терапии. В обеих группах до начала лечения выполнялась компьютерная томография (КТ) брюшной полости с внутривенным контрастированием. На полученных компьютерных томограммах оценивали плотность паренхимы печени, ее контур, количество и размеры опухолевых узлов, характер их контрастирования, локализацию, согласно сегментарному строению печени (Couinaud, 1952) и отношение опухоли (прилежание, инвазия) к близлежащим крупным сосудам (главному стволу воротной вены, правой и левой долевым ветвям воротной вены, общей, собственной, правой и левой печеночным артериям, правой, средней и левой печеночным венам, нижней полой вене), наличие тромбов в вышеописанных сосудах. Распределение пациентов по количеству опухолевых узлов представлено в табл. 1.

Также в обеих группах производилась оценка уровня онкомаркера АФП до начала лечения. Распределение пациентов по уровню АФП представлено в табл. 2.

Методика выполнения ХЭПА в основной группе: во время выполнения целиакографии, артериогепатикографии при диагностировании гиперваскулярных очагов печени выполняли химиоэмболизацию микросферами (при наличии одного питающего сосуда в опухоли размером не более 5 см) или масляную химиоэм-

болизацию печеночной артерии (при рассыпном типе кровоснабжения и диаметре опухоли более 5 см). Для выполнения последней селективно устанавливали катетер в собственной печеночной артерии и вводили заранее приготовленный концентрат из химиопрепарата и сверхжидкого липиодола. Для приготовления концентрата смешивали курсовую дозу выбранного цитостатика с дистиллированной водой в пропорции 1/5, 60 % контрастным препаратом и 6–20 мл липиодола. Для выполнения химиоэмболизации микросферами инфузионный микрокатетер селективно устанавливали в собственной печеночной артерии и вводили насыщенные цитостатиком микросферы с помощью интервенционного проводника до появления рентгенологического рефлюкса эмболизата. Диаметр микросфер подбирался в зависимости от диаметра артерии. Перед процедурой производили насыщение микросфер выбранным цитостатиком в течение 60 мин. Разовая доза химиопрепаратов для эмболотерапии: митомицин С — 1–20 мг, доксорубин — 50–80 мг. Для полной окклюзии артерии, питающей опухоль печени, процедуру завершали введением аутогемостатиков и мелко нарезанных частиц, диаметром до 1 мм, гемостатической губки. В основной группе исследования уровень онкомаркера оценивался также через месяц после проведения процедуры ХЭПА. Если у пациента было выполнено несколько этапов рентгенэндоваскулярного лечения, оценка онкомаркера проводилась через месяц после каждого вмешательства. Также всем пациентам основной группы через месяц после эндоваскулярного лечения выполняли КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием и оценкой ответа на проведенное лечение, согласно критериям mRECIST. При пол-

Таблица 1. Распределение пациентов по количеству опухолевых узлов ГЦР (n = 80)

Table 1. Distribution of patients by the number of HCC tumor nodes (n = 80)

Количество опухолевых узлов	Основная группа (n = 36)		Контрольная группа (n = 44)		Критерий Пирсона χ^2
	Абс.	%	Абс.	%	
Один узел ГЦР	26	72,2	38	86,4	p = 0,037
Два узла ГЦР	5	13,9	6	13,6	
Три узла ГЦР	5	13,9	-	-	
Всего	36	100,0	44	100,0	

Таблица 2. Распределение пациентов групп по уровню онкомаркера АФП (n = 80)

Table 2. Distribution of patients in groups by AFP level (n = 80)

Уровень АФП (МЕ/мл)	Основная группа (n = 36)		Контрольная группа (n = 44)		Критерий Пирсона χ^2
	Абс.	%	Абс.	%	
N	3	8,3	19	43,2	p = 0,0005
Повышен	33	91,7	25	56,8	
Всего	36	100	44	100	

ном (CR) и частичном (PR) ответе, снижении уровня онкомаркера производилось выполнение хирургического лечения в объеме резекции печени. При иных вариантах ответа производились повторные процедуры ХЭПА (до 4 процедур) с последующей оценкой онкомаркера и mRECIST, после чего также выполнялось хирургическое лечение. Непосредственно перед выполнением резекции печени производили оценку степени тяжести цирроза по шкале Child-Turcotte-Pugh. При планировании обширных резекций печени (три и более сегментов) в обеих группах выполняли КТ-волюметрию с оценкой объема будущего остатка паренхимы печени (Future Liver Remnant, FLR) после выполнения планируемого оперативного вмешательства, который рассчитывали, как долю от общего объема печени по формуле Vauthey [10]. При значении FLR менее 40 % резекция печени не выполнялась ввиду крайне высоких рисков развития пострезекционной печеночной недостаточности (ПРПН) и летального исхода. Дополнительным методом, оценивающим риски развития ПРПН, являлось определение скорости элиминации индоциана зеленого из плазмы — plasma disappearance rate (PDR). При значении менее 15 %/мин выполнение обширной резекции печени также считалось небезопасным и не производилось.

В основной группе обширные резекции печени выполнены у 16 пациентов (табл. 3), из них у 8 пациентов выполнена правосторонняя гемигепатэктомия (ПГГЭ), у 2 пациентов — расширенная ПГГЭ, у 4 больных — левосторонняя гемигепатэктомия (ЛГГЭ), у 2 — расширенная ЛГГЭ. В контрольной группе также выполнено 16 обширных резекций печени. Из них ПГГЭ — 9, РПГГЭ — 3, ЛГГЭ — 4. Экономные резекции

(паратуморальные резекции, сегментэктомии, бисегментэктомии) в основной и контрольной группах выполнены у 20 и 28 пациентов соответственно.

У всех пациентов производилось гистологическое исследование удаленного препарата с оценкой степени дифференцировки опухоли (табл. 4).

После завершения стационарного этапа лечения производилось амбулаторное наблюдение с выполнением ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости, определением онкомаркера АФП раз в месяц и КТ органов брюшной полости и грудной клетки с внутривенным контрастированием раз в три-шесть месяцев. В исследовании оценивали безрецидивную (БРВ) и общую выживаемость (ОВ) в двух группах. В основной группе оценивали влияние динамики АФП, ответа по mRECIST на фоне проводимого лечения на риски возникновения рецидива. В обеих группах исследования оценивали влияние степени дифференцировки опухоли на риски возникновения рецидива. Статистический анализ проводился при помощи программного обеспечения STATISTICA 10 for WINDOWS.

Результаты

Госпитальной летальности после выполнения ХЭПА и резекции печени отмечено не было. Среднее время пребывания в стационаре значимо не отличалось: 16,54 дней — в основной группе, 15,16 — в контрольной группе ($p > 0,05$). При анализе послеоперационных осложнений, согласно классификации Clavien-Dindo, в двух группах исследования достоверных различий получено не было (табл. 5).

Таблица 3. Распределение пациентов в группах исследования по объему резекции печени (n = 80)

Table 3. Distribution of patients in the study groups by liver resection volume (n = 80)

Объем резекции	Основная группа (n = 36)		Контрольная группа (n = 44)		Критерий Пирсона χ^2
	Абс.	%	Абс.	%	
Обширные (3 и более сегментов)	16	44,4	16	36,4	p = 0,463
Экономные резекции (паратуморальные резекции, сегментэктомии, бисегментэктомии)	20	55,6	28	63,6	
Всего	36	100,0	44	100,0	

Таблица 4. Распределение пациентов в группах исследования по степени дифференцировки ГЦР (n = 80)

Table 4. Distribution of patients in study groups by the degree of differentiation of HCC (n = 80)

Степень дифференцировки	Основная группа (n = 36)		Контрольная группа (n = 44)		Критерий Пирсона χ^2
	Абс.	%	Абс.	%	
Низко дифференцированный ГЦР	10	27,8	8	18,2	p = 0,4
Умеренно дифференцированный ГЦР	20	55,5	24	54,5	
Высоко дифференцированный ГЦР	6	16,7	12	27,3	
Всего	36	100,0	44	100,0	

Таблица 5. Сравнение частоты развития хирургических осложнений, согласно классификации Clavien-Dindo, в группах исследования

Table 5. Comparison of the incidence of surgical complications according to the Clavien-Dindo classification in the study groups

Класс Clavien-Dindo	Основная группа (n = 36)		Контрольная группа (n = 44)		Критерий Пирсона χ^2
	Абс.	%	Абс.	%	
I	0	0	2	4,55	p = 0,317
II	3	8,33	2	4,55	
IIIА	0	0	0	0	
IIIВ	2	5,56	0	0	
IVА	1	2,78	2	4,55	
IVВ	0	0	0	0	
V	0	0	0	0	
Всего	6	16,67	6	13,65	

Таблица 6. Сравнение частоты развития пострезекционной печеночной недостаточности, согласно классификации ISGLS, в группах исследования

Table 6. Comparison of the incidence of post-hepatectomy liver failure according to the ISGLS classification in the study groups

Класс ISGLS	Основная группа (n = 36)		Контрольная группа (n = 44)		Критерий Пирсона χ^2
	Абс.	%	Абс.	%	
A	13	36,11	9	20,45	p = 0,270
B	2	5,56	2	4,55	
C	0	0	0	0	
Всего	15	41,67	11	25	

При анализе структуры осложнений в основной группе отмечались: нагноение послеоперационной раны (1), послеоперационный асцит (2), абсцесс брюшной полости (1), пневмония с гидротораксом (1). В контрольной группе были отмечены: нагноение послеоперационной раны (2), выраженная лимфорея (2), внутрибрюшное кровотечение (1), пневмония с гидротораксом (1). Частота развития ПРПН, согласно критериям ISGLS, в обеих группах достоверно не различалась ($p > 0,05$) (табл. 6).

При анализе онкологических результатов в обеих группах исследования при низкодифференцированной опухоли рецидив возник в 100 % случаев, умеренно дифференцированной — в 84 %, высоко дифференцированной — в 50 % ($p < 0,05$). В основной группе исследования при росте АФП в динамике на фоне лечения рецидив возник в 100 % случаев, у пациентов со снижением онкомаркера — в 59 % ($p < 0,05$). В основной группе при полном ответе по mRECIST после ХЭПА рецидива не отмечено, при частичном ответе — рецидив в 45 % случаев, при стабилизации заболевания — 82 %, при прогрессировании — в 100 % случаев ($p < 0,05$). При анализе БРВ (график 1) и ОВ

(график 2), исходя из кривых Каплана – Мейера, имеется отчетливая положительная динамика в увеличении показателей основной группы. Медианы БРВ и ОВ в группах с неoadьювантным лечением и без него составили 10 и 15,5 мес., 72 и 48 мес. соответственно.

Обсуждение

В настоящее время нет общепринятого оптимального инструмента стратификации риска развития рецидива ГЦК после радикально выполненного оперативного лечения. Тактика лечения пациентов с потенциально резектабельной ГЦК варьируется в зависимости от количества опухолевых узлов, степени нарушения функции печени и требует мультипараметрического подхода. На наш взгляд, парадигму стратегии лечения ГЦК следует сместить с концепции определения числа и размеров опухолевых узлов в русло оценки биологической агрессивности онкологического процесса. Несколько моделей, в т. ч. сингапурская шкала оценки рецидива рака печени (SLICER) [11], корейская модель, Surgery-Specific Cancer of the Liver Italian Program (SS-CLIP) [12], были разработаны специально для

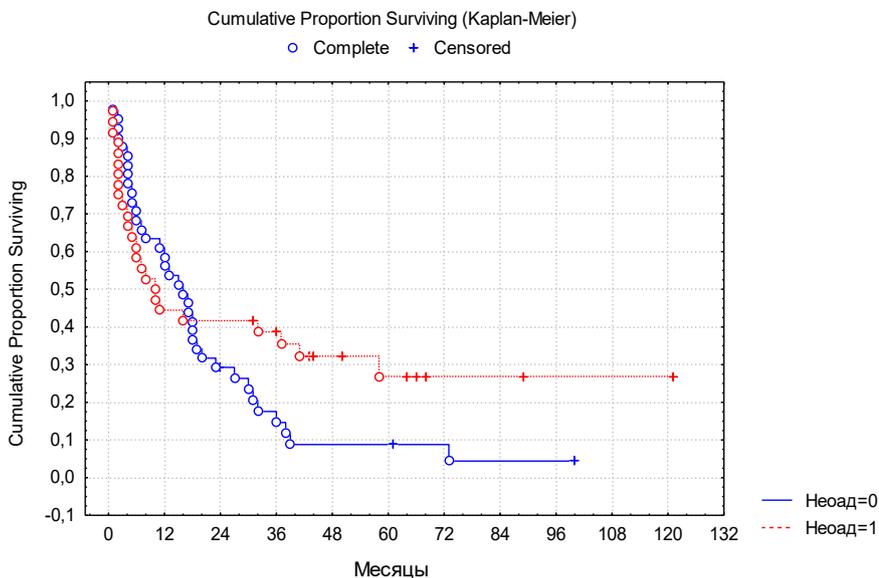


График 1. Безрецидивная выживаемость в группах исследования. Синей кривой продемонстрирована выживаемость в группе без неoadьювантного лечения. Красной кривой продемонстрирована выживаемость в группе с неoadьювантным лечением
Graph 1. Recurrence-free survival in the study groups. The blue curve shows survival in the group without neoadjuvant treatment. The red curve shows survival in the neoadjuvant treatment group

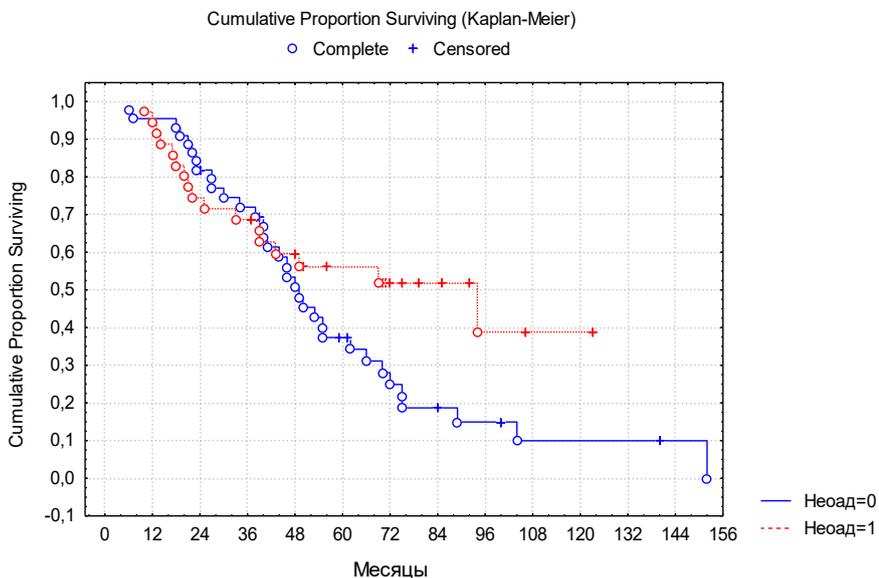


График 2. Общая выживаемость в группах исследования. Синей кривой продемонстрирована выживаемость в группе без неoadьювантного лечения. Красной кривой продемонстрирована выживаемость в группе с неoadьювантным лечением
Graph 2. Overall survival in the study groups. The blue curve shows survival in the group without neoadjuvant treatment. The red curve shows survival in the neoadjuvant treatment group

выявления рецидива опухоли после хирургической резекции, но ни одна из них не подтвердилась внешней валидацией. Микроваскулярная инвазия является важным компонентом моделей AJCC TNM, SLICER, SS-CLIP и Korean, но ее можно оценить только патологически в резецированном образце после операции. Прогностические параметры, доступные до операции, дополненные морфологическим профилем резецированной опухоли (определение степени дифференцировки) могут помочь детальнее стратифицировать риски развития рецидивов. Оптимальным безопасным вариантом может являться выполнение ХЭПА в неoadьювантном ре-

жиме, сочетающая в себя как лечебную опцию, так и способ оценки биологической активности опухоли в виде ответа на проводимое лечение. Данный тезис подтверждает мета-анализ, в котором при оценке группы пациентов с циррозом печени ОВ была статистически значимо лучше в подгруппе резекции печени с предоперационной ХЭПА, чем в подгруппе резекции печени без предоперационной ХЭПА, а дополнительная стратификация продемонстрировала лучшую БРВ у пациентов с полным некрозом опухоли после неoadьювантной ХЭПА [13]. В проведенном нами исследовании косвенным маркером некроза опухоли в основной группе являлся

полный или частичный ответ по mRECIST. Также следует отметить, что в когорте пациентов с неoadьювантным лечением количество опухолевых узлов и число пациентов с повышенным онкомаркером АФП были достоверно выше, чем в контрольной группе. Доподлинно известно, что высокий уровень АФП может быть косвенным показателем опухолевой нагрузки. Прогностическое значение высокого онкомаркера и множественные опухолевые узлы считаются доказанными риск-факторами для развития рецидивов и уменьшения ОВ, что подтверждено множеством исследований [14, 15, 16]. Тем не менее, несмотря на исходно прогностически более неблагоприятный профиль пациентов основной группы, согласно графику Каплана – Майера, имеется отчетливая тенденция к улучшению онкологических результатов.

Выводы

Предоперационная ХЭПА при ГЦК перед выполнением резекции печени безопасна, не увеличивает риски развития послеоперационных осложнений, ПРПН. Данная методика увеличивает медиану общей выживаемости. Рост АФП в динамике, отсутствие полного или частичного ответа по mRECIST на фоне проводимого лечения в группе с неoadьювантной ХЭПА и низкая степень дифференцировки в обеих группах являются достоверно значимыми предикторами рецидива ГЦК после радикальных резекций

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Conflict of interest

The authors declare no apparent and potential conflict of interest related to the publication of this article.

Соответствие нормам этики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А. М. Гранова» Минздрава России. Протокол № 01-20 от 21.01.2020 г.

Compliance with ethical standards

The study protocol was approved by the Local Ethics Committee for Biomedical Ethics of the A.M. Granov Russian Scientific Centre for Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of Russia. Protocol No. 01-20 dated 21.01.2020.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the preparation of this publication: conception of the article, acquisition and analysis of data, drafting and editing of the manuscript, and checking and approving the text of the article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2019; 69(1): 7-34.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21551>.
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209-249.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
3. 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 (илл.). ISBN 978-5-85502-275-9. [Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. State of oncological care for the Russian population in 2021. M.: P. Hertsen MORI – branch of the FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia. 2022; 239 (ill.). ISBN 978-5-85502-275-9. (in Rus)].
4. Reig M., Forner A., Rimola J., et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022; 76(3): 681-693.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>.
5. Xu X.F., Xing H., Han J., et al. Risk factors, patterns, and outcomes of late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: a multicenter study from China. *JAMA Surg.* 2019; 154(3): 209-217.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2018.4334>.
6. Ferrer-Fàbrega J., Forner A., Llicioni A., et al. Prospective validation of ab initio liver transplantation in hepatocellular carcinoma upon detection of risk factors for recurrence after resection. *Hepatology.* 2016; 63(3): 839-49.-DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.28339>.
7. Руммо О.О. Трансплантация печени в Республике Беларусь: 10-летний опыт. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2018; 20 (S1):71.-DOI: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2015-2-100-104>. [Rummo O.O. 7 years of liver transplantation in the Republic of Belarus. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2018; 20 (S1):71.-DOI: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2015-2-100-104>. (in Rus)].
8. Chua T.C., Liauw W., Saxena A., et al. Systematic review of neoadjuvant transarterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2010; 30(2): 166-74.-DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2009.02166.x>.
9. Chan K.S., Tay W.X., Cheo F.Y., Shelat V.G. Preoperative transarterial chemoembolization (TACE) + liver resection versus upfront liver resection for large hepatocellular carcinoma (≥5 cm): a systematic review and meta-analysis. *Acta Chir Belg.* 2023; 123(6): 601-617.-DOI: <https://doi.org/10.1080/00015458.2023.2256539>.
10. Vauthey J.N., Chaoui A., Do K.A., et al. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery.* 2000; 127(5): 512-9.-DOI: <https://doi.org/10.1067/msy.2000.105294>.
11. Ang S.F., Ng E.S., Li H., et al. The Singapore Liver Cancer Recurrence (SLICER) Score for relapse prediction in patients

- with surgically resected hepatocellular carcinoma. *PLoS One*. 2015; 10(4): e0118658.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118658>.
12. Huang S., Huang G.Q., Zhu G.Q., et al. Establishment and validation of SSCLIP scoring system to estimate survival in hepatocellular carcinoma patients who received curative liver resection. *PLoS One*. 2015; 10(6): e0129000.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129000>.
 13. Qi X., Liu L., Wang D., et al. Hepatic resection alone versus in combination with pre- and post-operative transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2015; 6(34): 36838-59.-DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5426>.
 14. Гранов Д.А., Полехин А.С., Таразов П.Г., et al. Химиоэмболизация печеночных артерий у больных гепатоцеллюлярным раком на фоне цирроза перед трансплантацией печени: прогностическое значение концентрации альфафетопротейна. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22(4): 52-57.-DOI: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-4-52-57>. [Granov D.A., Polehin A.S., Tarazov P.G., et al. Transcatheter hepatic arterial chemoembolization in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma before liver transplantation: the prognostic value of alpha-fetoprotein concentrations. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2020; 22(4): 52-57.-DOI: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-4-52-57>. (In Rus)].
 15. Force M., Park G., Chalikonda D., et al. Alpha-Fetoprotein (AFP) and AFP-L3 is most useful in detection of recurrence of hepatocellular carcinoma in patients after tumor ablation and with low AFP level. *Viruses*. 2022; 14(4): 775.-DOI: <https://doi.org/10.3390/v14040775>.
 16. Tsilimigras D.I., Mehta R., Paredes A.Z., et al. Overall tumor burden dictates outcomes for patients undergoing resection of multinodular hepatocellular carcinoma beyond the milan criteria. *Ann Surg*. 2020; 272(4): 574-581.-DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004346>.
- Поступила в редакцию / Received / 12.01.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 08.04.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 11.04.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Владимир Николаевич Жуйков / Vladimir N. Zhuikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1143-6654>, SPIN: 8719-2756.

Дмитрий Анатольевич Гранов / Dmitrii A. Granov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>, SPIN: 5256-2744.

Инхат Ибрагимович Тилеубергенов / Inhat I. Tileubergenov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8757-1361>, SPIN: 6077-6765.

Игорь Олегович Руткин / Igor O. Rutkin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9018-0433>, SPIN: 8471-4559.

Алексей Александрович Поликарпов / Aleksey A. Polikarpov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7683-5042>, SPIN: 4641-0720.

Аслан Рахимджонович Шералиев / Aslan R. Sheraliev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9103-975X>, SPIN: 5902-1326.





© Л.Ю. Владимирова, А.А. Льянова, И.Л. Попова

Клинический случай успешного лечения рамуцирумабом в комбинации с химиотерапией у коморбидного пожилого больного диссеминированным метастатическим раком желудка

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

© Lyubov Yu. Vladimirova, Aza A. Lyanova, Irina L. Popova

A Clinical Case of Successful Treatment with Ramucirumab in Combination with Chemotherapy in a Comorbid Elderly Patient with Disseminated Metastatic Gastric Cancer

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, the Russian Federation

Введение. Применение таргетного препарата рамуцирумаба — ингибитора сосудистого эндотелиального фактора роста 2 типа (VEGF2), в комбинации с химиотерапией (ХТ) паклитакселом/FOLFIRI является стандартом лечения второй линии больных метастатическим раком желудка.

Описание случая. Больной, 72 лет, с диссеминированным раком желудка (ДРЖ) и отягощенным кардиологическим диагнозом, получает во второй и последующей линии таргетную терапию рамуцирумабом в комбинации с ХТ иринотеканом и последующим переходом на паклитаксел (суммарно 45 циклов). Продолжительность ответа таргетной терапии рамуцирумабом в комбинации с ХТ составляет 24 мес. при отсутствии выраженных нежелательных явлений. Общая продолжительность жизни пожилого больного ДРЖ составила 28 мес.

Заключение. Применение рамуцирумаба в комбинации с ХТ во второй и последующих линиях является эффективной лечебной опцией с удовлетворительным профилем токсичности у пожилого коморбидного больного ДРЖ.

Ключевые слова: диссеминированный рак желудка; таргетная терапия; рамуцирумаб; VEGF2; паклитаксел; химиотерапия

Для цитирования: Владимирова Л.Ю., Льянова А.А., Попова И.Л. Клинический случай успешного лечения рамуцирумабом в комбинации с химиотерапией коморбидного пожилого больного диссеминированным метастатическим раком желудка. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(5): 982-987. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-982-987

✉ Контакты: Льянова Аза Ахметовна, blackswan-11@mail.ru

Введение

В настоящее время активно изучаются рецепторные проангиогенетические тирозинкиназы факторов роста VEGF, играющие ключевую роль в патогенезе рака желудка (РЖ): VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD и плацентарный фактор роста (PIGF) [1–2]. VEGFA — основной член этого семейства и выполняет свою функцию в

Introduction. The use of the targeted drug ramucirumab, a vascular endothelial growth factor type 2 (VEGF2) inhibitor, in combination with chemotherapy (CT) paclitaxel/FOLFIRI is the standard of care for second-line treatment of patients with metastatic gastric cancer.

Case Description. A 72-year-old patient with disseminated gastric cancer (DGC) and a complex cardiac diagnosis received targeted therapy with ramucirumab in combination with chemotherapy with irinotecan and subsequent transition to paclitaxel (45 cycles in total) in the second and subsequent lines of treatment. In the absence of significant adverse events, the duration of response to targeted therapy with ramucirumab in combination with chemotherapy is 24 months. The mean life expectancy of an elderly patient with disseminated gastric cancer is 28 months.

Conclusion. The combination of ramucirumab with chemotherapy in the second and subsequent lines of treatment represents an effective therapeutic option with a favorable toxicity profile in elderly patients with gastric cancer who also have comorbidities.

Keywords: disseminated gastric cancer; targeted therapy; ramucirumab; VEGF2; paclitaxel; chemotherapy

For Citation: Lyubov Yu. Vladimirova, Aza A. Lyanova, Irina L. Popova. A clinical case of successful treatment with ramucirumab in combination with chemotherapy in a comorbid elderly patient with disseminated metastatic gastric cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(5): 982-987. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-982-987

основном через связывание с VEGFR2 через механизмы аутофосфорилирования и активирует последующие сигнальные пути, участвующие в пролиферации, выживаемости эндотелиальных клеток [3]. Рамуцирумаб — моноклональное антитело IgG1, нацеленное против рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста 2 типа (VEGFR2), одобрен для лечения диссеминированного РЖ во второй линии [4].

Представлен клинический случай, демонстрирующий достаточно длительный ответ при удовлетворительном профиле токсичности у коморбидного больного пожилого возраста дРЖ на терапию рамуцирумабом в комбинации с химиотерапией.

Описание случая

Пациент, 72 лет, с HER2-позитивным диссеминированным раком желудка (дРЖ) и отягощенной кардиологической патологией с 2022 г. находится на обследовании и лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава РФ.

В апреле 2022 г. при эндоскопическом исследовании по месту жительства у пациента был выявлен рак желудка, после чего его направили в клинику-диагностическое отделение НМИЦ онкологии для дообследования. Были выполнены компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства, органов малого таза — рентгенологически обнаружено инфильтративное новообразование выходного отдела желудка. Повторная фиброгастродуоденоскопия в НМИЦ онкологии подтвердила диагноз инфильтративно-язвенного рака антрального отдела желудка с вовлечением привратника. Выполнен пересмотр гистологических препаратов в НМИЦ онкологии: в биоптатах фрагменты слизистой оболочки желудка с умеренно дифференцированной аденокарциномой с изъязвлением, хроническим воспалением.

В мае 2022 г. в отделении абдоминальной онкологии № 1 НМИЦ онкологии пациент был госпитализирован на хирургическое лечение по поводу рака антрального отдела желудка

T3N0M0 IIa стадии. Интраоперационно была обнаружена циркулярная опухоль инфильтративного типа антрального отдела желудка, суживающая просвет привратника, прорастающая головку поджелудочной железы, и множественные метастазы левой доли печени. Консилиумом хирургической бригады случай признан нерезектабельным. С паллиативной целью, учитывая явления пилоростеноза, был наложен обходной гастроэнтероанастомоз с межкишечным соустьем по Брауну.

Установлен окончательный клинический диагноз: рак антрального отдела желудка cT4bN2M1 с переходом на луковицу двенадцатиперстной кишки и инвазией головки, метастазами в печени и забрюшинных лимфатических узлах (ЛУ).

Пациент также отягощен сопутствующей кардиальной патологией: ишемической болезнью сердца (ИБС); постинфарктным кардиосклерозом, состояние после стентирования коронарных артерий (2010, 2011); стенокардией напряжения (ФК 2); плоскостной аневризмой ЛЖ; нарушением ритма сердца по типу желудочковой экстрасистолии; вторичной дилатацией левых отделов сердца; хронической сердечной недостаточностью 2А стадии (ФК 2); гипертонической болезнью 3 стадии и риском сердечно-сосудистых осложнений IV степени. Пациент состоит на учете у кардиолога, кардиохирурга, получает адекватную кардиопротекторную терапию.

Было проведено дополнительное гистологическое и иммуногистохимическое исследование, получено заключение — умеренно дифференцированная аденокарцинома; позитивный HER2 статус (3+) и отрицательный PD-L1 SP263 статус (CPS < 1).



Рис. 1. До начала таргетной терапии рамуцирумабом в комбинации с ХТ (на снимке таргетный очаг печени S2)
Fig. 1. Before starting targeted therapy with ramucirumab in combination with chemotherapy (as shown, the target lesion in the liver is labelled S2)

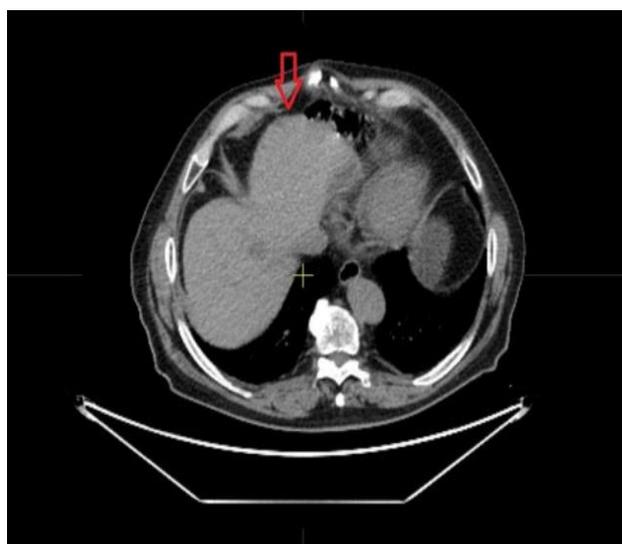


Рис. 2. После 7 циклов рамуцирумаба в комбинации с химиотерапией
Fig. 2. After 7 cycles of ramucirumab in combination with chemotherapy

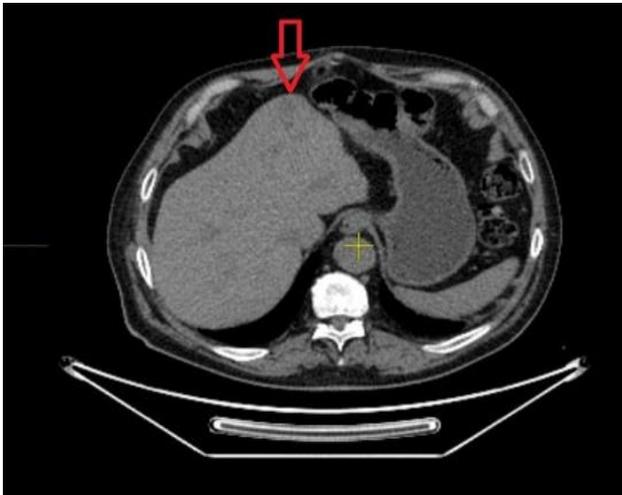


Рис. 3. После 15 циклов рамуцирумаба в комбинации с химиотерапией
Fig. 3. After 15 cycles of ramucirumab in combination with chemotherapy

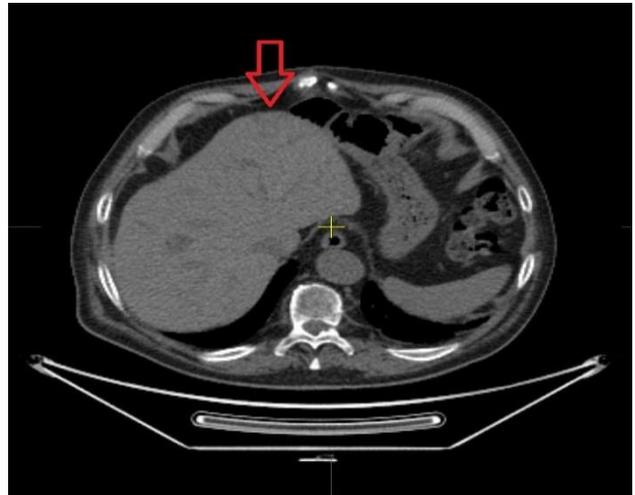


Рис. 4. После 21 циклов рамуцирумаба в комбинации с химиотерапией
Fig. 4. After 21 cycles of ramucirumab in combination with chemotherapy

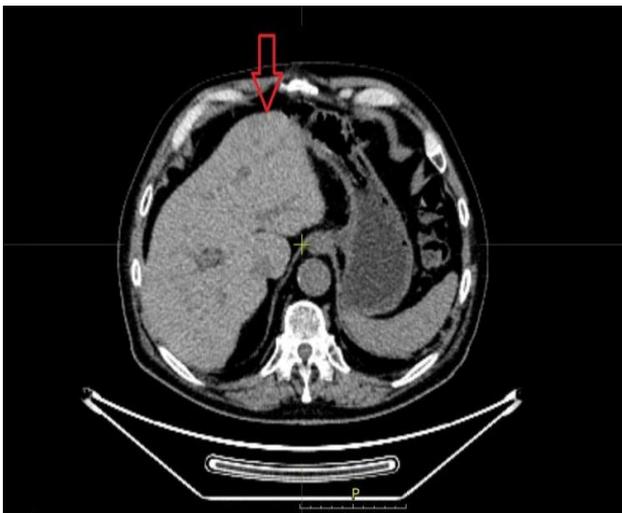


Рис. 5. После 29 циклов рамуцирумаба в комбинации с химиотерапией
Fig. 5. After 29 cycles of ramucirumab in combination with chemotherapy

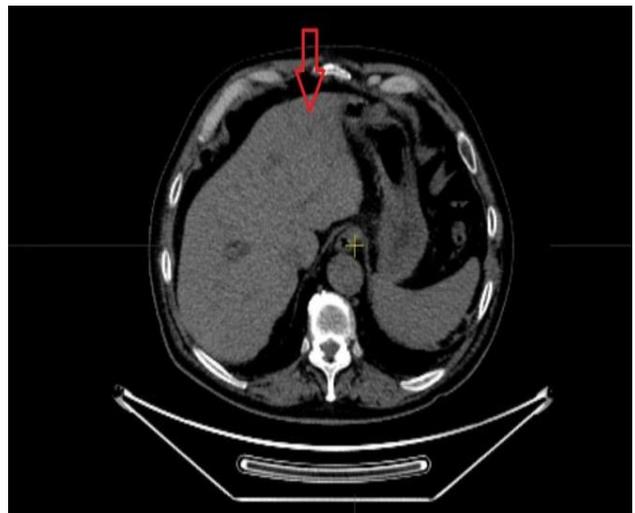


Рис. 6. После 38 циклов рамуцирумаба в комбинации с химиотерапией
Fig. 6. After 38 cycles of ramucirumab in combination with chemotherapy

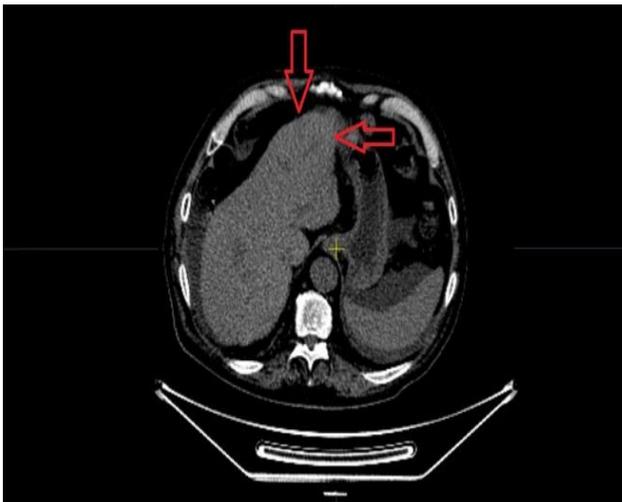


Рис. 7. После циклов рамуцирумаба в комбинации с химиотерапией
Fig. 7. After cycles of ramucirumab in combination with chemotherapy

Повторная КТ трех зон выполнена в августе 2022 г., по результатам которой выявлено следующее: опухоль выходного отдела желудка с утолщением стенок до 1,5 см; в правой доле печени метастатические очаги до 1,6 см; забрюшинные перигастральные ЛУ до 3,1 см (рис. 1).

Принимая во внимание статус HER2 (3+), с мая по июль 2022 г. пациенту были проведены 3 цикла химиотерапии (ХТ) I линии по схеме «FOLFOX6 + трастузумаб», на фоне которых отмечено прогрессирование заболевания в печени. У пациента клинически отмечались боли и дискомфорт после приема пищи, тяжесть в эпигастрии.

С августа 2022 г. начата II линии лекарственной терапии по схеме «иринотекан 150 мг/м² + рамуцирумаб 8 мг/кг каждые 14 дней». С августа по ноябрь 2022 г. включительно проведено 7 циклов системной терапии с эффектом стаби-

лизации (RECIST 1.1), по результатам ПЭТ/КТ в декабре 2022 г. (рис. 2).

С декабря по март 2023 г. проведены еще 8 циклов «иринотекан 150 мг/м² + рамуцирумаб 8 мг/кг каждые 14 дней» с эффектом стабилизации процесса (RECIST 1.1). Выполнено контрольное обследование ПЭТ/КТ в марте 2023 г.: в антральном отделе желудка сохраняется стабильное образование до 22 × 20 мм SUV_{max} = 3,28 (ранее 4,1); стабилизация метаболических размеров и уровня активности ФДГ в очагах в печени (контрольный таргетный очаг в S2 до 17 мм SUV_{max} = 3,72 (ранее 4.2); забрюшинные ЛУ в настоящее время не визуализируются (рис. 3).

Клинически отмечалось улучшение общего состояния. С марта по июнь 2023 г. продолжено лечение по схеме «иринотекан 150 мг/м² + рамуцирумаб 8 мг/кг каждые 14 дней» № 6 с эффектом частичного ответа (RECIST 1.1). Пациент отметил отсутствие болей и дискомфорта после приема пищи. Выполнено ПЭТ/КТ в июне 2023 г., по данным которого была зафиксирована положительная динамика в виде уменьшения размеров образования в антральном отделе желудка с 41 × 28 мм до 17 × 12 мм; контрольного таргетного очага S2 печени с 19 мм до 17 мм; панкреато-дуоденальных и парапанкреатических ЛУ (рис. 4) и снижение активности ФДГ.

С июня по октябрь проведено еще 8 циклов по прежней схеме. Выполнено контрольное ПЭТ/КТ в октябре 2023 г.: в сравнении с ПЭТ/КТ (июнь 2023 г.) отмечается уменьшение образования антрального отдела желудка и снижение уровня его метаболической активности (в антральном отделе желудка сохраняется активное образование с уменьшением размеров с 26 × 22 мм до 22 × 20 мм; наиболее крупные образования в печени увеличились в размерах и повысился уровень метаболической активности. Отмечен полный регресс ЛУ брюшной полости и забрюшинного пространства. (рис. 5). Учитывая разнонаправленную динамику, было принято решение больному продолжить курсы ХТ рамуцирумабом со сменой цитостатика. Безрецидивная выживаемость составила 15 мес. Следует отметить, что на фоне проведения химиотерапии пациент по сердечно-сосудистой патологии был скомпенсирован, получал необходимую кардиотропную терапию.

С октября 2023 по март 2024 г. проведено 9 циклов «рамуцирумаб 8 мг/кг + паклитаксел 80 мг/м² в 1-й, 8-й и 15-й дни, цикл 28 дней» с эффектом стабилизации процесса (RECIST1.1). На ПЭТ/КТ в марте 2024 г. отмечается стабилизация размеров и уровня активности ФДГ в антральном отделе желудка; абдоминальные и забрюшинные ЛУ патологически не изменены (рис. 6).

С апреля по июль 2024 г. продолжено еще 7 циклов по схеме «рамуцирумаб 8 мг/кг + паклитаксел 80 мг/м² в 1-й, 8-й и 15-й дни, цикл 28 дней» с эффектом стабилизации процесса (RECIST1.1). По данным контрольного ПЭТ/КТ в июле 2024 г., выявлено уменьшение размеров и уровня активности ФДГ: в антральном отделе желудка сохраняется стабильное активное образование до 19 × 13 мм, ранее размеры до 22 × 20 мм; уменьшение размеров и повышение активности очага в S2 печени до 14 мм, ранее размер до 17 мм (рис. 7).

Пациент в настоящее время продолжает получать таргетную терапию рамуцирумабом (суммарно 45 циклов) в комбинации с паклитакселом. Из нежелательных явлений наблюдалась гематологическая токсичность: нейтропения 1–2 степени, которая самостоятельно купировалась и не потребовала редукции дозы или отмены препарата.

Общая продолжительность жизни пожилого больного с метастатическим раком желудка составляет 28 мес. Из них 24 мес. пациент получает рамуцирумаб в комбинации с ХТ при удовлетворительной переносимости и отсутствии декомпенсации со стороны сердечно-сосудистой патологии.

Обсуждение

Для рецидивирующего рака желудка существует несколько альтернативных вариантов, включая рамуцирумаб — моноклональное терапевтическое антитело, которое ингибирует опосредованный VEGF ангиогенез опухоли путем связывания с VEGFR2 отдельно или в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами [58]. Проведено два крупных международных рандомизированных исследования III фазы по оценке эффективности рамуцирумаба во 2 линии. Исследование REGARD, которое было первым рандомизированным исследованием III фазы при дРЖ, показало увеличение общей выживаемости ОВ при лечении рамуцирумабом, в сравнении с плацебо во второй линии [9]. Медиана ОВ составила 5,2 мес. в группе рамуцирумаба и 3,8 мес. в группе плацебо соответственно ($p = 0,047$) [10].

Было проведено еще одно исследование RAINBOW, в котором сравнивалась эффективность комбинации рамуцирумаба с паклитакселом у 655 больных, в сравнении лишь с одним паклитакселом после прогрессирования на терапии первой линии [11–12]. Медиана ОВ составила 9,6 мес. в группе рамуцирумаба с паклитакселом и 7,4 мес. в группе плацебо с паклитакселом соответственно ($p = 0,017$). Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) также

была выше в группе рамуцирумаба с паклитакселом, по сравнению с группой плацебо и паклитаксела ($p < 0,0001$). Нежелательные явления чаще отмечались в группе рамуцирумаба и паклитаксела. Чаще всего это были: нейтропения (41 % против 19 %), гипертония (14 % против 2 %), общая слабость (12 % против 5 %), анемия (9 % против 10 %) и боль в животе (6 % против 3 %). Все осложнения не потребовали отмены препарата. Это исследование также было первым, которое показало преимущество рамуцирумаба по ОВ, по сравнению с только ХТ для лечения во второй линии метастатического РЖ. Предполагается, что таргетная терапия, направленная на VEGFR-2 играет более важную роль, чем на VEGF-A, для улучшения ОВ при лечении больных РЖ. Основываясь на этих результатах, терапия рамуцирумаб плюс паклитаксел рекомендуется в качестве стандартной ХТ второй линии при лечении больных диссеминированным РЖ [13]. В нашем случае у больного БРВ и ОВ превышает эти показатели практически в 2,5 раза.

Таким образом, в представленном клиническом наблюдении продемонстрирован длительный ответ, который превосходит медиану ОВ в регистрационных исследованиях RAINBOW и REGARD, а также удовлетворительный профиль токсичности на фоне терапии рамуцирамабом в комбинации с ХТ у пациента с дРЖ, у которого имеется выраженная сопутствующая сердечно-сосудистая патология [14].

Заключение

Нами показано в данном клиническом наблюдении, что длительное применение таргетной терапии рамуцирумабом в комбинации с химиотерапией иринотеканом и последующим переходом на паклитаксел (суммарно 45 циклов) во второй и последующей линии является эффективной лечебной опцией с удовлетворительным профилем токсичности у пожилого больного диссеминированным раком желудка и выраженной сердечно-сосудистой патологией. Продолжительность ответа терапии рамуцирумабом в комбинации с химиотерапией составляет 24 мес. при отсутствии выраженных нежелательных явлений. Общая продолжительность жизни пожилого больного диссеминированным раком желудка составила 28 мес.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Получено информированное согласие на публикацию данных.

Compliance with patient rights and rules of bioethics

All procedures involving human subjects were conducted in accordance with the WMA Declaration of Helsinki, as amended in 2013. Informed consent for publication of data was obtained from all individual participants.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis and interpretation of the data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hicklin D.J., Ellis L.M. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol.* 2005; 23(5): 1011-27.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.06.081>.
- Claesson-Welsh L., Welsh M. VEGFA and tumour angiogenesis. *J Intern Med.* 2013; 273(2): 114-27.-DOI: <https://doi.org/10.1111/joim.12019>.
- Schirizzi A., Arshadi A., Tolomeo D., et al. VEGFA status as a predictive marker of therapy outcome in metastatic gastric cancer patients following ramucirumab-based treatment. *Biomedicines.* 2023; 11(10): 2721.-DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11102721>.
- Khan U., Shah M.A. Ramucirumab for the treatment of gastric or gastro-esophageal junction cancer. *Expert Opin Biol Ther.* 2019; 19(11): 1135-1141.-DOI: <https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1656715>.
- Sorokin M., Poddubskaya E., Baranova M., et al. RNA sequencing profiles and diagnostic signatures linked with response to ramucirumab in gastric cancer. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2020; 6(2): a004945.-DOI: <https://doi.org/10.1101/mcs.a004945>.
- Yang M.J., Choi Y.J., Kim H.J., et al. Treatment with Ramucirumab-paclitaxel in a metastatic gastric cancer patient undergoing hemodialysis: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100(7): e24795.-DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024795>.
- Jun C., Yamauchi S., Yube Y., et al. Pathological complete response with nivolumab for recurrence of liver metastasis after gastrectomy of gastric cancer. *Surg Case Rep.* 2023; 9(1): 86.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s40792-023-01668-x>.

8. Hironaka S. Anti-angiogenic therapies for gastric cancer. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2019; 15(4): 208-217.-DOI: <https://doi.org/10.1111/ajco.13174>.
9. Fuchs C.S., Tomasek J., Yong C.J., et al. REGARD Trial Investigators. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2014; 383(9911): 31-39.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61719-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61719-5).
10. Wilke H., Muro K., Van Cutsem E., et al. RAINBOW Study Group. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(11): 1224-35.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6).
11. Mehta R., Kommalapati A., Kim R.D. The Impact of ramucirumab treatment on survival and quality of life in patients with gastric cancer. *Cancer Manag Res.* 2020; 12: 51-57.-DOI: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S199827>.
12. Fuchs C.S., Taberero J., Tomásek J., et al. Biomarker analyses in REGARD gastric/GEJ carcinoma patients treated with VEGFR2-targeted antibody ramucirumab. *Br J Cancer.* 2016; 115(8): 974-982.-DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.293>.
13. Taberero J., Hozak R.R., Yoshino T., et al. Analysis of angiogenesis biomarkers for ramucirumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer from RAISE, a global, randomized, double-blind, phase III study. *Ann Oncol.* 2018; 29(3): 602-609.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx767>.
14. Refolo M.G., Lotesoriere C., Lolli I.R., et al. Molecular mechanisms of synergistic action of ramucirumab and paclitaxel in gastric cancers cell lines. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 7162.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64195-x>.

Поступила в редакцию / Received / 04.10.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 23.10.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 07.11.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Любовь Юрьевна Владимировна / Liubov Yu. Vladimirova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4236-647>, SPIN4857-6202, Researcher ID (WOS): U-8132-2019, Scopus: 7004401163.

Аза Ахметовна Льянова / Aza A. Lyanova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8723-5897>, Scopus: 57215860396, eLibrary SPIN: 5292-6017, ResearcherID: U-7313-201.

Ирина Леонидовна Попова / Irina L. Popova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4865-8832>, Scopus: 37038306900, eLibrary SPIN: 4542-1937.





© И.В. Правосудов

Профессор Р.А. Мельников — путь врача и ученого (к 100-летию со дня рождения)

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

© Igor V. Pravosudov

Professor R.A. Melnikov — the path of a doctor and a scientist (on the 100th anniversary of his birth)

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

Дорогому Учителю

Рюрик Александрович Мельников — профессор, заслуженный деятель науки РСФСР, родился 12 ноября 1924 г. в г. Харькове. Всю практическую и научную деятельность проводил в стенах научно-исследовательского института онкологии им. Н.Н. Петрова. Рюрик Александрович Мельников проводил клинические исследования, которые охватили практически все локализации злокачественных опухолей человека. Результаты данных клинических исследований имеют огромную практическую значимость для здравоохранения и развития отечественной медицинской науки. Важным событием стал переезд Института Онкологии в поселок Песочный, после которого Рюрик Александрович возглавил отделение опухолей желудочно-кишечного тракта и руководил им почти 30 лет. Являясь широко известным специалистом-онкопроктологом, Р.А. Мельников во многом изменил подходы к лечению больных раком прямой кишки. Также Рюрик Александрович одним из первых в нашей стране начал разрабатывать проблему реабилитации онкологических больных. Рюрик Александрович Мельников навсегда останется в сердцах всех, как прекрасный человек, выдающийся ученый и талантливый хирург-онколог. Широкий диапазон его интересов, оригинальность научных изысканий позволяют говорить о несомненном таланте ученого, сделавшего много для развития отечественной медицинской науки.

Ключевые слова: хирург-онколог; Рюрик Александрович Мельников; онкология; ученый; рак прямой кишки

Для цитирования: И.В. Правосудов. Профессор Р.А. Мельников — путь врача и ученого (к 100-летию со дня рождения). *Вопросы онкологии*. 2024; 70(5): 988-992.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-988-992

Rurik Aleksandrovich Melnikov, professor, honored RSFSR scientist, was born on 12 November 1924 in the city of Kharkov. All practical and scientific activities were carried out within the walls of the Research Center of Oncology named after N.N. Petrov. Rurik Aleksandrovich Melnikov conducted clinical trials covering almost all sites of human malignant tumors. The results of these clinical trials are of great practical importance for healthcare and the development of domestic medical science. An important event was the relocation of the Institute of Oncology to the village of Pesochny, after which Rurik Aleksandrovich headed the Department of Gastrointestinal Tumors, which was later transformed into the Department of Coloproctology, for almost 30 years. A renowned oncoproctologist, R.A. Melnikov changed the way rectal cancer patients were treated. Rurik Aleksandrovich was also one of the first in our country to start working on rehabilitating cancer patients. Rurik Aleksandrovich Melnikov will forever remain in everyone's hearts as a wonderful person, an outstanding scientist and a talented oncological surgeon. The wide range of his interests and the originality of his scientific research allow us to speak of the undoubted talent of a scientist who contributed a great deal to the development of domestic medical science.

Keywords: surgeon-oncologist; Rurik Aleksandrovich Melnikov; oncology; scientist; rectal cancer

For Citation: Igor V. Pravosudov. Professor R.A. Melnikov — the path of a doctor and a scientist (on the 100th anniversary of his birth). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(5): 988-992. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-988-992

Рюрик Александрович Мельников родился 12 ноября 1924 г. в г. Харькове. Его отец Александр Васильевич Мельников (1889–1958) — один из основоположников советской школы онкологов-клиницистов, автор первого отечественного двухтомного руководства по частной онкологии.

Широкую известность получили его работы по профилактике рака, о предопухолевых заболеваниях; им определены пути метастазирования рака желудка, разработаны рациональные методики хирургического лечения опухолей различных локализаций.

В 1947 г. после окончания Первого Ленинградского медицинского института имени акад. И.П. Павлова Рюрик Александрович поступил в аспирантуру в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, где в дальнейшем и протекала вся его научная и практическая работа. В 1952 г. Р.А. Мельников защитил кандидатскую диссертацию, а в 1963 г. — докторскую диссертацию [1]. Ученое звание профессора ему было присвоено в 1969 г., звание заслуженного деятеля науки РСФСР в 1979 г.

Рюрик Александрович был одним из ближайших учеников академика Н.Н. Петрова (1876–1964). Николай Николаевич Петров — основоположник отечественной онкологии. По его инициативе был создан первый в нашей стране институт онкологии, который в настоящее время носит его имя.

Многогранность исследований Рюрика Александровича заключалась в том, что, являясь хирургом, ряд своих исследований он посвятил чисто теоретическим вопросам онкологии. Однако будучи клиницистом в первые годы Р.А. Мельников работал под руководством выдающегося клинициста-онколога, чл.-корр. АМН СССР С.А. Холдина и предложил целый ряд новых методов диагностики и лечения основных форм злокачественных новообразований.

Одно из первых исследований Р.А. Мельникова было посвящено изучению злокачественных новообразований верхней челюсти. Был выполнен тщательный анализ и дано морфологическое описание различных видов опухолей, на этой основе была разработана рабочая классификация последних. Результаты данного исследования изложены в монографии «Комплексная диагностика опухолей костей» (совместно с В.Ф. Сухаревым) в 1974 г. [2].

В 1955 г. в г. Сухуми Р.А. Мельниковым были выполнены экспериментальные исследования на базе научно-исследовательской лаборатории-питомника по индукции злокачественных опухолей у приматов. В результате были индуцированы рак гайморовой полости, рак языка, саркомы верхней челюсти, лимфосаркомы нижней челюсти, и изучено их гистологическое строение. Материалы этой работы были доложены на Международных конгрессах в Лондоне, Москве и Токио, а в 1968 г. представлены в монографии (совместно с Е.М. Барабадзе) «Злокачественные опухоли у обезьян» [3].

Р.А. Мельниковым была разработана методика введения канцерогенных химических веществ с парафином в верхнечелюстную кость кроликов, индуцированы злокачественные новообразования верхнечелюстной кости и прослежены морфологическим методом все фазы возникновения и роста опухоли. Полученные данные

по индукции химическими канцерогенными веществами злокачественных опухолей верхнечелюстной кости были проанализированы и представлены в монографии «Экспериментальная патофизиология опухолей костей» (1975) [4].

В своей дальнейшей работе Рюрик Александрович от экспериментальных исследований перешел к клиническим и посвятил им большую часть своей жизни.

В начальном периоде своей деятельности Р.А. Мельников изучал клинику опухолей черепно-мозговых нервов, разновидности опухолей периферических спинномозговых нервов и вегетативной нервной системы, им был обобщен обширный материал НИИ онкологии по опухолям вегетативной нервной системы.

В последующем Р.А. Мельников выполнил большое исследование, посвященное клинике злокачественных опухолей верхней челюсти. Методы ранней диагностики и рациональные способы комбинированного лечения с учетом стадии заболевания и морфологического строения опухоли были представлены в монографии «Клиника злокачественных опухолей верхней челюсти» [5].

В дальнейшем в течение 30 лет Рюрик Александрович возглавлял отделение опухолей желудочно-кишечного тракта НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Р.А. Мельников придавал большое значение проблемам ранней диагностики, профилактики, лечения предопухолевых заболеваний и рака желудка [6, 7]. В его работах доказана эффективность хирургического лечения рака желудка и у больных пожилого и старческого возраста [8–10].

В своих исследованиях Р.А. Мельников придавал большое значение разработке комбинированного лечения рака желудка с применением химиотерапии. Был предложен и апробирован метод ретроградного введения химиопрепаратов через грудной лимфатический проток у больных с запущенными формами рака желудка [11–12].

Работы Р.А. Мельникова внесли большой вклад в решение проблемы диагностики и лечения больных раком прямой кишки и позволили во многом изменить подходы к лечению этой категории больных. Двухбригадный синхронный метод оперирования, разработанный в клинике, позволил существенно снизить частоту осложнений и уменьшить послеоперационную летальность [13].

Было установлено, что одновременное выполнение операции со стороны брюшной полости и промежности уменьшает вероятность травматизации тканей в глубине таза, позволяет проводить все манипуляции под контролем зрения и более тщательно соблюдать принципы анатомической зональности и футлярности. Синхронное

оперирование 2-мя бригадами хирургов способствует более быстрой и четкой мобилизации прямой кишки, что позволяет сократить время оперативного вмешательства почти вдвое и благоприятно сказывается на состоянии больных в послеоперационном периоде. [14, 15].

Имевшиеся противоречия, отражающие малоизученные стороны в оценке радикальности операции Гартмана при раке толстой кишки, были проанализированы в клинике. Было показано, что частота рецидивов после операции Гартмана не выше, чем после низкой передней резекции, и поэтому выполнение операции Гартмана в качестве радикального хирургического вмешательства целесообразно при осложненном раке сигмовидной и прямой кишок, а также у больных пожилого и старческого возраста с сопутствующей патологией [16].

Проведенные исследования показали, что возраст старше 70 лет не может и не должен являться противопоказанием к выполнению радикального хирургического лечения у больных раком прямой кишки, а также не должен служить причиной отказа от него. У лиц данной возрастной категории не следует уменьшать объем операции в ущерб ее радикальности. Частота послеоперационных осложнений среди радикально оперированных лиц старше 70 лет практически не превышает таковую у лиц более молодого возраста [17, 18].

Развитие хирургии рака прямой кишки в отношении улучшения отдаленных результатов лечения достигло предельного уровня, и дальнейшее совершенствование хирургических методик в основном направлено только на улучшение качества жизни больных и минимизацию травмы. Именно поэтому вопросам разработки методов комбинированного лечения больных раком прямой кишки Рюрик Александрович придавал большое значение. Выполненные в клинике исследования убедительно доказали преимущество данного метода лечения у больных местнораспространенным раком прямой кишки: частота местных рецидивов уменьшилась вдвое, а отдаленные результаты улучшились на 15 %. Результаты этого исследования представлены в монографии Р.А. Мельникова «Комбинированное лечение рака желудочно-кишечного тракта» (1983 г.). Появление новых методов визуализации опухоли позволило индивидуализировать схемы комбинированного лечения, что находит отражение в современных клинических рекомендациях по лечению местнораспространенного рака прямой кишки [18].

Большое внимание Рюрик Александрович уделял проблеме лечения больных семейным полипозом толстой кишки. Были разработаны показания и обоснован оптимальный объем опе-

раций. Хирургическое вмешательство должно производиться в кратчайшие сроки после установления диагноза, т. к. выжидательная тактика приводит к потере времени и чревата ухудшением общего состояния больных и прогрессированием злокачественного роста. Метод и объем хирургического вмешательства определяется распространенностью поражения толстой кишки полипами, возрастом и общим состоянием больных, но принципиальным должно быть стремление к одномоментной радикальной операции. Сохранение прямой кишки возможно только при наличии в ней одиночных полипов без признаков малигнизации [19, 20].

Характерной чертой современного этапа развития хирургии злокачественных новообразований является стремление к более широкому применению органосохранных операций. Р.А. Мельниковым было сформулировано понятие раннего колоректального рака и обоснована онкологическая адекватность экономных операций у данной категории больных. По данным клиники, к ранним формам колоректального рака следует относить опухоли, распространение которых ограничено слизистой оболочкой и подслизистым слоем стенки кишки, т. к. они имеют минимальную вероятность метастазирования. Именно поэтому удаление полипов толстой кишки является наиболее рациональной и единственной мерой хирургической профилактики рака этой локализации. При наличии рака на фоне аденомы основным критерием, определяющим выбор того или иного метода хирургического вмешательства, является глубина инвазии опухоли в слои кишечной стенки. При карциномах, ограниченных пределами слизистой оболочки и подслизистого слоя стенки кишки, эффективность местного иссечения и типичных радикальных операций практически одинакова [21–23].

Р.А. Мельников уделял большое внимание просветительской деятельности. Им был издан научно-популярный очерк с методическими рекомендациями врачам: «Профилактика, диагностика и лечение рака желудка». В издательстве «Знание» в 1982 г. вышла брошюра «Рак: проблема предупреждения и лечения» (совм. с акад. АМН А.И. Серебровым). В 1982 г. была издана монография Р.А. Мельникова «Медицинская сестра онкологического учреждения» [24, 25].

Одним из первых в стране Р.А. Мельников стал заниматься проблемой реабилитации онкологических больных. В течение ряда лет он являлся ответственным руководителем от нашей страны за выполнение международной научной программы по реабилитации с онкологическими учреждениями США. Эта проблема Р.А. Мель-

никовым разрабатывалась в различных аспектах — трудовая, социальная и медицинская реабилитация. Исследовались вопросы реабилитации онкологических больных и по отдельным основным локализациям, в частности, при опухолях молочной железы, желудка, прямой кишки.

Профессор Р.А. Мельников был известен не только в России, но и за рубежом. В 1967 г. он в качестве стипендиата ВОЗ работал в клиниках США. Для совместных исследований выезжал в США в 1973, 1977, 1978 и 1979 гг. Выступал с лекциями и докладами в Нью-Йорке, Чикаго, Новом Орлеане, Вашингтоне. Был экспертом ВОЗ, курировал состояние онкологической помощи в странах Европы. В 1981 г. работал в онкологических клиниках Лондона и Манчестера. Осуществлял совместные исследования с онкологами Болгарии, Венгрии, Финляндии, Чехословакии.

Исследования Р.А. Мельникова безусловно обогатили онкологическую науку и клинику и внесли большой вклад в практическое здравоохранение. Его работы охватывали широкий круг вопросов теории и практики, что указывает на несомненный талант ученого и врача, сделавшего много для развития отечественной медицинской науки.

Им было опубликовано более 270 научных работ, из которых 8 монографий. Под руководством профессора Р.А. Мельникова было защищено 17 докторских и 39 кандидатских диссертаций. Р.А. Мельников был Председателем проблемной комиссии по диагностике злокачественных новообразований Научного совета по раку при Президиуме РАМН, Председателем общества онкологов Ленинграда и Ленинградской области, членом правления Всероссийского и Всесоюзного общества онкологов, членом редакции журнала «Вопросы онкологии». Награжден 6 медалями и значком «Отличник здравоохранения».

Рюрик Александрович создал настоящую научную школу. Он сумел найти и развить в каждом человеке его собственные возможности, объединить труд часто различных по характеру людей и создать творческую атмосферу доверия и понимания. Талантливый ученый, хирург-онколог и человек, Рюрик Александрович Мельников навсегда останется в сердцах всех, кто его знал.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The author declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Автор одобрил финальную версию статьи перед публикацией, выразил согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

The author declare the compliance of their authorship with to the international ICMJE criteria.

The author has approved the final version of the article prior to publication and have agreed to accept responsibility for all aspects of the work, including appropriate checking and resolution of issues relating to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мельников Р.А. Злокачественные новообразования верхней челюсти: Эксперим. и клинич. исследование. Автореферат дис. на соискание ученой степени доктора медицинских наук. М-во здравоохранения РСФСР. 1-й Ленингр. мед. ин-т им. акад. И. П. Павлова. Ленинград. 1963: 29. [Melnikov R.A. Malignant neoplasms of the upper jaw: Experiment. and clinical study. Abstract of thesis for the degree of Doctor of Medical Sciences. Ministry of Health of the RSFSR. 1st Leningrad. Medical Institute named after Academician I.P. Pavlov. Leningrad. 1963: 29. (In Rus)].
2. Мельников Р.А. Комплексная диагностика опухолей костей. «Медицина», Ленингр. отделение. 1974: 176. [Melnikov R.A. Comprehensive diagnosis of bone tumors. "Medicine", Leningrad department. 1974: 176. (In Rus)].
3. Мельников Р.А. Злокачественные опухоли у обезьян. Клинико-эксперим. Исследование. АН СССР. Объедин. науч. совет «Физиология человека и животных». Л.: «Наука», Ленингр. отд-ние. 1968: 204. [Melnikov R.A. Malignant tumors in monkeys. Clinical experiment. Research. USSR Academy of Sciences. United scientific Council «Physiology of Humans and Animals». L.: «Science», Leningrad Department. 1968: 204. (In Rus)].
4. Мельников Р.А. Экспериментальная патофизиология опухолей костей. АН СССР. Науч. совет по комплексным проблемам физиологии человека и животных. Л.: «Наука», Ленингр. отд-ние. 1975: 267. [Melnikov R.A. Experimental pathophysiology of bone tumors. AS USSR. Scientific Council on complex problems of human and animal physiology. L.: «Science», Leningrad department. 1975: 267. (In Rus)].
5. Мельников Р.А. Клиника злокачественных опухолей верхней челюсти. Л.: «Медицина», Ленингр. отд-ние. 1971: 240. [Melnikov R.A. Clinic of malignant tumors of the upper jaw. L.: "Medicine", Leningrad department. 1971: 240. (In Rus)].
6. Мельников Р.А. Профилактика рака желудка. В кн.: Профилактика злокачественных опухолей. Л. 1974: 204-213. [Melnikov R.A. Prevention of stomach cancer. In the book: Prevention of malignant tumors. L. 1974: 204-213. (In Rus)].
7. Мельников Р.А., Павлюк В.Д., Симбирцева Л.П., Столяров В.И. В кн.: Комбинированное лечение рака желудочно-кишечного тракта. Кишинев, Штиинца. 1983: 215. [Melnikov R.A., Pavlyuk V.D., Simbirtseva L.P., Stolyarov V.I. In the book: Combined treatment of gastrointestinal cancer. Kishinev, Shtiintsa. 1983: 215. (In Rus)].

8. Павлов Г.Г. Роль лапароскопии при раке желудка. *Вопр. онкол.* 1969; 4: 123-124. [Pavlov G.G. The role of laparoscopy in gastric cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 1969; 4: 123-124. (In Rus)].
9. Симонов Н.Н. Отдаленные результаты после радикальных операций по поводу рака желудка. *Хирургия.* 1974; 1: 65-68. [Simonov N.N. Long-term results after radical surgery for gastric cancer. *Surgery.* 1974; 1: 65-68. (In Rus)].
10. Стефаненко Ю.Ф. Роль и значение фиброгастроскопии в комплексной диагностике рака желудка. *Вопр. онкол.* 1975; 21 (2): 116-117. [Stefanenko Yu.F. The role and significance of fibrogastroscopy in the complex diagnosis of gastric cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 1975; 21 (2): 116-117. (In Rus)].
11. Мельников Р.А., Бурьян Н.С. Возможности дифференциальной диагностики малигнизированных и хронических язв желудка. *Вестн. хирургии им. Грекова.* 1983; 6: 33-37. [Melnikov R.A., Buryan N.S. Possibilities of differential diagnosis of malignant and chronic gastric ulcers. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 1983; 6: 33-37. (In Rus)].
12. Матвеев Б.В. Дренирование грудного протока в диагностике и лечении рака желудка (клинико-анатомическое исследование). Автореф. на соискание ученой степени к.м.н. 1984: 21. [Matveev B.V. Drainage of the thoracic duct in the diagnosis and treatment of gastric cancer (clinical and anatomical study). Author's abstract. for the degree of candidate of medical sciences. 1984: 21. (In Rus)].
13. Мельников Р.А., Снешко Л.И., Соболев А.А. Опыт двухбригадного метода радикальных операций при раке прямой кишки. *Вестн. хирургии им. Грекова.* 1969; 10: 64-67. [Melnikov R.A., Sneshko L.I., Sobolev A.A. Experience of a two-team method of radical surgery for rectal cancer. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 1969; 10: 64-67. (In Rus)].
14. Корхов В.В. et al. Первичный шов раны промежности после экстирпации прямой кишки по поводу рака. *Вестн. хирургии им. Грекова.* 1976; 9: 41-45. [Korkhov V.V. et al. Primary suture of the perineal wound after extirpation of the rectum for cancer. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 1976; 9: 41-45. (In Rus)].
15. Корхов с соавт. Анализ осложнений двухбригадных операций по поводу рака прямой кишки. *Вестн. хирургии им. Грекова.* 1976; 11: 50-55. [Korkhov et al. Analysis of complications of double-team surgery for rectal cancer. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 1976; 11: 50-55. (In Rus)].
16. Лазуткин А.Г. Клиническая оценка операции Гартмана при раке дистальных отделов толстой кишки. Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. 1987: 12. [Lazutkin A.G. Clinical evaluation of the Hartmann operation for cancer of the distal colon. Author's abstract. diss. for the degree of candidate of medical sciences. 1987: 12. (In Rus)].
17. Правосудов И.В. Хирургическое лечение рака ободочной и прямой кишки у лиц старше 70 лет. Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. 1981: 17. [Pravosudov I.V. Surgical treatment of colorectal cancer in people over 70 years of age. Author's abstract. diss. for the degree of candidate of medical sciences. 1981: 17. (In Rus)].
18. Саядян С.К. Хирургическое лечение рака прямой кишки у больных с сопутствующими с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. 1983: 20. [Sayadyan S.K. Surgical treatment of rectal cancer in patients with concomitant cardiovascular diseases. Author's abstract. diss. for the degree of candidate of medical sciences 1983: 20. (In Rus)].
19. Правосудов И.В., Ковалев В.К. Выбор метода хирургического лечения предопухолевых заболеваний и ранних форм рака прямой кишки. *Вопр. онкол.* 1989; 11: 1393-1394. [Pravosudov I.V., Kovalev V.K. The choice of method of surgical treatment of pretumor diseases and early forms of rectal cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 1989; 11: 1393-1394. (In Rus)].
20. Правосудов И.В., et al. Полипы и рак толстой кишки. *Хирургия.* 1989; 35: 101-102. [Pravosudov I.V., et al. Polyps and colon cancer. *Surgery.* 1989; 35: 101-102. (In Rus)].
21. Правосудов И.В., et al. Хирургическое лечение рака ободочной кишки и факторы, определяющие его эффективность. *Хирургия.* 1989; 12: 29-33. [Pravosudov I.V., et al. Surgical treatment of colon cancer and factors determining its effectiveness. *Surgery.* 1989; 12: 29-33. (In Rus)].
22. Ковалев В.К. Эндоректальное иссечение и электрокоагуляция опухолей прямой кишки. Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. 1984: 22. [Kovalev V.K. Endorectal excision and electrocoagulation of rectal tumors. Author's abstract. diss. for the degree of candidate of medical sciences. 1984: 22. (In Rus)].
23. Правосудов И.В. Клиническая оценка хирургической профилактики колоректального рака. Автореф. дисс. на соискание ученой степени д.м.н. 1992: 46. [Pravosudov I.V. Clinical evaluation of surgical prevention of colorectal cancer. Author's abstract. diss. for the scientific degree of Doctor of Medical Sciences, 1992: 46. (In Rus)].
24. Мельников Р.А. Медицинская сестра онкологического учреждения. Л.: Медицина. Ленингр. отд-ние, (БСМ. Б-ка сред. медроботника). 1982: 157. [Melnikov R.A. Oncology nurse. L.: Medicine. Leningr. department, (BSM. B-ka sred. medrabotnika). 1982: 157. (In Rus)].
25. Серебров А.И., Мельников Р.А. Рак: проблемы предупреждения и лечения. В кн.: В помощь лектору. Л.: о-во «Знание» РСФСР. Ленингр. орг. 1982: 36. [Serebrov A.I., Mel'nikov R.A. Cancer: problems of prevention and treatment. In the book: To help the lecturer. L.: Society «Knowledge» of the RSFSR. Leningr. org. 1982: 36. (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 27.04.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 21.05.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 13.06.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Игорь Витальевич Правосудов / Igor V. Pravosudov / ORCID ID: <https://orcid.org/000-0003-2996-8392>.



**Академик РАН Юрий Сергеевич Сидоренко
(к 85-летию со дня рождения)**



8 ноября 2024 г. отмечает свой юбилей известный российский ученый — специалист в области клинической онкологии и патофизиологии, академик РАН, д-р мед. наук, проф., Заслуженный деятель науки РФ, Лауреат Государственной Премии РСФСР в области науки и техники, Заслуженный изобретатель РСФСР, лауреат Премии им. И.И. Мечникова Российской академии наук Юрий Сергеевич Сидоренко, который всю свою врачебную и научную деятельность посвятил укреплению здоровья нации.

Юрий Сергеевич родился 8 ноября 1939 г. в г. Херсон. После окончания Ужгородского государственного университета в период с 1968 по 1972 гг. работал в различных лечебных учреждениях Закарпатской области и в г. Новочеркасске Ростовской области. С 1972 г. — клинический ординатор, затем аспирант Ростовского научно-исследовательского онкологического института. В 1978 г. Ю.С. Сидоренко защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Эндолимфатическая полихимиотерапия в лечении рака шейки матки». В период с 1979 по 1982 гг. Юрий Сергеевич занимал должность главного врача городской больницы № 20 г. Ростова-на-Дону.

С марта 1982 г. по август 2010 г. Ю.С. Сидоренко был директором Ростовского научно-исследовательского онкологического института. В 1988 г. Ю.С. Сидоренко защитил докторскую диссертацию на тему: «Некоторые аспекты диаг-

ности, лечения и диспансеризации онкогинекологических больных».

В период с 1986 по 2001 гг. на базе института были проведены: III Всероссийский съезд онкологов (1986), совещание директоров научно-исследовательских институтов онкологии и радиологии СССР (1989), IV (1995) и VI (2005) съезды онкологов России, Пленум правления научного онкологического общества (1999) и II Всероссийский съезд детских онкологов (2001).

Научные исследования, проводимые академиком Ю.С. Сидоренко, включали разработку новых, нетрадиционных подходов к комплексному лечению злокачественных заболеваний, в частности, химиотерапию на аутобиообразователях: аутогемохимиотерапию, аутолимфохимиотерапию, гомогемохимиотерапию и гомолимфохимиотерапию, эндолимфатическую химиотерапию, внутривнутрибрюшинную перманентную и внутритканевую химиотерапию. Применение этих биологических компонентов в то время позволило повысить эффективность химиотерапии. За данный цикл работ академик Ю.С. Сидоренко удостоен Премии им. И.И. Мечникова по физиологии Российской академии наук (2008 г.).

Ю.С. Сидоренко внедрена оригинальная система скрининга рака при неманифестированной форме и предложен ряд органосохраняющих и функционально-щадящих операций, за разработку которых автор удостоен Государственной пре-

мии РСФСР. Академик Ю.С. Сидоренко создал модель оригинального популяционного скрининга рака, основанную на психологическом принципе самоформирования групп повышенного онкологического риска с помощью самонаблюдения и самоконтроля.

В 1997 г. Ю.С. Сидоренко был избран в состав Российской академии медицинских наук в качестве члена-корреспондента РАМН, в 1999 г. — академиком РАМН, с 2006 г. — академиком РАН.

Юрий Сергеевич награжден орденом «Знак Почета», орденом Дружбы, медалью Министерства здравоохранения Российской Федерации «За заслуги перед отечественным здравоохранением».

Ю.С. Сидоренко автор более 800 научных работ, в т. ч. 30 монографий, имеет 398 авторских свидетельств и патентов на изобретения. Юрий Сергеевич Сидоренко долгие годы являлся членом редколлегии авторитетного научно-практического журнала «Вопросы онкологии».

Юрий Сергеевич — человек энциклопедических знаний и эрудиции. Он является тонким

ценителем и знатоком живописи, литературы и национальной культуры страны. Юрий Сергеевич Сидоренко отличается целостным жизненным восприятием, в нем сочетаются утонченная интеллигентность и широкая образованность, доброжелательность и самоотдача учителя, интуиция и опыт практического врача-хирурга, фундаментальные знания и тонкое научное прогнозирование ученого-естествоиспытателя, мудрость и уверенность организатора.

Коллектив сотрудников Национального медицинского исследовательского центра онкологии сердечно поздравляет Юрия Сергеевича Сидоренко с юбилеем. Мы от всей души желаем ему счастья, крепкого здоровья, творческого долголетия, любви близких и родных.

Коллектив ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и редколлегия журнала «Вопросы онкологии» присоединяются к поздравлениям Юрия Сергеевича Сидоренко с юбилеем и от всей души желают ему крепкого здоровья, творческих свершений и долгих лет жизни.



- ☉ ХОТИТЕ БОЛЬШЕ УЗНАТЬ ОБ ИННОВАЦИОННОЙ ОНКОЛОГИИ?
- ☉ ИНТЕРЕСУЕТЕСЬ ТРЕНДАМИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ МЕЛАНОМЫ, РАКА ЛЕГКОГО, МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОЧКИ, МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ, ОРГАНОВ ЖКТ?
- ☉ СПЕЦИАЛИЗИРУЕТЕСЬ НА СОПРОВОДИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЗНО, ЛЕЧЕНИИ ОСЛОЖНЕНИЙ?

ПРИГЛАШАЕМ ВАС НА VIII ЕЖЕГОДНУЮ КОНФЕРЕНЦИЮ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

ЭВОЛЮЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ



5-6.12.2024