

ISSN 0507-3758

ЖУРНАЛ ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ИЗДАНИЙ ВАК

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

ТОМ 68 – 2022

1 – 2022

TOM 68 VOL. 68

PROBLEMS
IN ONCOLOGY

VOPROSY ONKOLOGII

1

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

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

1

ТОМ 68
2022

Problems in oncology / Voprosy onkologii

ОСНОВАН В ЯНВАРЕ 1955 ГОДА



УЧРЕДИТЕЛЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор С.В. КАНАЕВ

Заместитель главного редактора В.Г. ЛЕМЕХОВ

Ответственный секретарь Л.М. БЕРШТЕЙН

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Свидетельство о регистрации СМИ—ПИ № ФС77 47156 от 3 ноября 2011 г.

Порядковый номер журнала: 615. Подписано в печать: 14.02.2022 г. Дата выхода в свет: 28.02.2022 г.

Тираж 150 экз. Цена свободная. Рассылается по подписке. Подписной индекс по каталогу агентства «Урал-Пресс Округ» – 70152 (полугодовая подписка для физ. лиц), 70277 (полугодовая подписка для юр. лиц), 47487 (годовая подписка для всех).

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

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

Электронный адрес журнала: journal@voprosyonkologii.ru. Сайт журнала: <http://voprosyonkologii.ru>

Издатель—АННМО «Вопросы онкологии»

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

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

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

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

FOUNDER

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

EDITORIAL BOARD

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

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

Executive Secretary L.M. BERSTEIN (Dr. Med. Sc., Prof.)

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

Serial number: 615. Signed to print: 14.02.2022. Published by: 28.02.2022.

The circulation is 150 copies. Free price. Distribution by subscription. The Catalog Agency «Ural-Press Okrug»'s index is 70152 (semiannual subscription for physical persons), 70277 (semiannual subscription for juridical persons) and 47487 (annual subscription for all)

Manuscripts are accepted at official website <http://voprosyonkologii.ru> and email address of the journal: journal@voprosyonkologii.ru

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

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

Publisher — «Problems in Oncology»

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

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

We take no responsibility for the contents of advertising materials.

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обзоры

Белицкий Г.А., Кирсанов К.И., Кривошеева Л.В., Лесовая Е.А., Соленова Л.Г., Якубовская М.Г.
Канцерогенная опасность «неканцерогенных» соединений

7

Янус Г.А., Иевлева А.Г., Алексахина С.Н., Имянитов Е.Н.

Предиктивные молекулярно-генетические тесты в клинической онкологии

17

Жукова Н.В., Орлова Р.В., Малкова А.М., Каледина Е.А., Беляк Н.П.

Предиктивные маркёры развития иммуноопосредованных нежелательных явлений

29

Паньшин Г.А.

Первичный рак молочной железы в сочетании с первичными злокачественными опухолями головного мозга (краткий обзор литературы)

34

Статистика

Мерабишвили В.М.

Состояние онкологической помощи в России. Аналитические показатели: одногодичная летальность (популяционное исследование на уровне федерального округа)

38

Оригинальные статьи

А. Клинические исследования

Миннихметов И.Р., Кагирова Э.М., Машков О.И., Хусаинова Р.И.

Поиск патогенных изменений в генах BRCA1/2 у пациентов с раком молочной железы и яичников с использованием технологии массового параллельного секвенирования

48

Онофрийчук И.М., Зикиряходжаев А.Д., Сарибекян Э.К., Трегубова А.В., Запиров Г.М.

Возможность выполнения органосохранного лечения у больных раком молочной железы при носительстве мутаций в генах BRCA 1, BRCA 2, CHEK 2

55

Брагина О.Д., Чернов В.И., Деев С.М., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Лукина Н.М., Гольдберг В.Е., Толмачев В.М.

Сравнительный анализ использования меченных технецием-99м рекомбинантных таргетных молекул в дозировках 1000 и 2000 мкг для радионуклидной диагностики HER2-позитивного рака молочной железы

60

Солодкий В. А., Паньшин Г.А., Петровский В.Ю., Измайлов Т.Р., Титова В.А.

Рак слизистой оболочки органов полости рта (рак языка, дна рта, нижней челюсти, щеки) / губы: современные терапевтические технологии

66

Стогова Н.А.

Клинико-морфологические аспекты сочетания туберкулёза и рака лёгких

75

Reviews

Belitsky G.A., Kirsanov K.I., Krivosheeva L.V., Lesovaya E.A., Solenova L.G., Yakubovskaya M.G.
Carcinogenic hazard of "non-carcinogenic" compounds

Yanus G.A., Iyevleva A.G., Aleksakhina S.N., Imyanitov E.N.

Predictive molecular genetic tests in clinical oncology

Zhukova N.V., Orlova R.V., Malkova A.M., Kaledina E.A., Belyak N.P.

Predictive biomarkers of immune-related adverse events

Panshin G.A.

Primary breast cancer in combination with primary malignant brain tumors (a brief review of the literature)

Statistics

Merabishvili V.M.

The state of cancer care in Russia. Analytical indicators: one-year mortality (population study at the federal district level)

Original research

A. Clinical research

Minniakhmetov I.R., Kagirova E.M., Mashkov O.I., Khusainova R.I.

Search for pathogenic changes in BRCA1/2 genes in patients with breast and ovarian cancer using mass parallel sequencing technology

Onofriyчук I.M., Zikiryahodzhaev A.D., Saribekyan E.K., Tregubova A.V., Zapirov G.M.

Breast conserving surgery in BRCA1, BRCA2, CHEK2-mutation associated breast cancer

Bragina O.D., Chernov V.I., Deyev S.M., Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Lukina N.M., Goldberg V.E., Tolmachev V.M.

Comparative analysis of the use of technetium-99m labeled recombinant target molecules at doses of 1000 and 2000 µg for radionuclide diagnostics of HER2-positive breast cancer

Solodkiy V.A., Panshin G.A., Petrovskiy V.Y., Ismailov T.R., Titova V.A.

Cancer of the oral mucosa (cancer of the tongue, bottom of mouth, lower jaw, cheek)/lip: modern therapeutic technologies

Stogova N.A.

Clinical and morphological aspects of the combination of tuberculosis and lung cancer

<p>Кит О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Бандовкина В.А., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Дженкова Е.А., Черярина Н.Д., Горошинская И.А., Самойленко Н.С., Шапошников А.В., Сидоренко Ю.С. Уровень стероидных гормонов, их рецепторов, пролактина и секс-стероид-связывающего глобулина в тканях больных раком желудка</p>	80	<p>Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Bandovkina V.A., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., Dzhenkova E.A., Cheryarina N.D., Goroshinskaya I.A., Samoylenko N.S., Shaposhnikov A.V., Sidorenko Yu.S. Levels of steroid hormones, their receptors, prolactin and sex steroid binding globulin in tissues of patients with gastric cancer</p>
<p>Спирина Л.В., Тарасова А.С., Добродеев А.Ю., Костромицкий Д.Н., Августинович А.В., Афанасьев С.Г., Павлова А.И., Кондакова И.В. Молекулярные маркеры развития колоректального рака, связь с объективным ответом опухоли на лечение</p>	85	<p>Spirina L.V., Tarasova A.S., Dobrodeev A.Yu., Kostromitskii D.N., Avgustinovich A.V., Afanas'ev S.G., Pavlova A.I., Kondakova I.V. Molecular markers of colorectal cancer, association with objective tumor response to treatment</p>
<p>Кнеев А.Ю., Школьник М.И., Богомолов О.А., Вердиев Н.Д., Жаринов Г.М. Плотность простатспецифического антигена как предиктор биохимического рецидива после радикальной простатэктомии</p>	91	<p>Kneev A., Shkol'nik M., Bogomolov O., Verdiev N., Zharinov G. Prostate-specific antigen density as a predictor of biochemical failure following radical prostatectomy</p>
Клинический случай		Clinical practice
<p>Сычева И.В., Каприн А.Д., Иванов С.А. Сочетание поздних лучевых повреждений органов малого таза у больной после химиолучевого лечения рака шейки матки IIB ст. cT2bN0M0 и их лечение (клинический пример)</p>	99	<p>Sycheva I.V., Kaprin A.D., Ivanov S.A. The combination of late radiation injuries of the pelvic organs in a patient after chemoradiotherapy of cervical cancer II b (cT2bN0M0) and their treatment (clinical example)</p>
<p>Топузов М.Э., Басок С.М., Кустов П.В., Абинов О.А. Суперселективная эмболизация ветвей почечной артерии, как метод выбора оперативного лечения гигантской ангиомиолипомы почки</p>	106	<p>M.E. Topuzov, S.M., Basok, P.V., Kustov, O.A., Abinov Superselective embolization of the branches of the renal artery, as a method of choice for surgical treatment of giant kidney angiomyolipoma</p>
<p>Топузов М.Э., Басок С.М., Топузов Р.Э., Кустов П.В., Абинов О.А. Метахронный метастаз почечно-клеточного рака через 21 год после операции</p>	109	<p>Topuzov M.E., Basok S.M., Topuzov R.E., Kustov P.V., Abinov O.A. Metachronous metastasis of renal cell carcinoma, 21 years after surgery</p>
Оригинальные статьи		Original research
Б. Экспериментальные исследования		B. Experimental research
<p>Дубровская В.Ф., Самойлович М.П., Костеников Н.А., Кованько Е.Г., Шашкова О.А., Терехина Л.А., Мухина М.С. Изменения параметров внутриопухолевых и дистанционно расположенных микрососудов в процессе роста глиобластомы, имплантированной в мозг крыс</p>	113	<p>Dubrovskaya V.F., Samoylovich M.P., Kostenikov N.A., Kovan'ko E.G., Shashkova O.A., Terekhina L.A., Mukhina M.S. Changes in the parameters of intra-tumor and remotely located microvessels during the growth of glioblastoma implanted in the brain of rats</p>
Правила для авторов	120	Rules for authors

*Г.А. Белицкий, К.И. Курсанов, Л.В. Кривошеева, Е.А. Лесовая,
Л.Г. Соленова, М.Г. Якубовская*

Канцерогенная опасность «неканцерогенных» соединений

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

Благодаря высоким темпам индустриализации в биосфере растет содержание как полных канцерогенов, так и соединений, не способных самостоятельно индуцировать опухоль, но, как выяснилось в последнее время, вызывающих в клетке изменения, соответствующие отдельным звеньям в цепи канцерогенеза. Часть из этих соединений представляет большой экономический интерес, в связи с чем международное соглашение разрешает их неограниченное производство. В то же время при совместном действии эти «полуканцерогены» могут либо вызвать злокачественную трансформацию, либо стимулировать действие убиквитарно (повсеместно) распространенных канцерогенов. Насыщение биосферы такими ксенобиотиками может быть одним из универсальных факторов наблюдаемого роста онкологической заболеваемости. В связи с этим практика оценки канцерогенной опасности химических соединений по механистическим признакам должна быть изменена, поскольку не учитывает действие канцерогенного фона окружающей среды. Эксперименты *in vitro* следует проводить не только в стандартных очищенных средах, но и с добавлением как отдельных, так и суммы основных компонентов биосферного загрязнения в концентрациях, обнаруживаемых, например, в крови из пуповины новорожденных и материнском молоке. Такие добавки необходимо создавать и стандартизовать как это принято для эталонных образцов.

Ключевые слова: канцерогенез, не канцерогенные ксенобиотики, загрязнение биосферы, профилактика рака

Введение

Рост онкологической заболеваемости и смертности носит глобальный характер. Так, по оценке Международного агентства по изучению рака (МАИР) в мире за 4 года с 2012 по 2018 г. число новых случаев злокачественных опухолей увеличилось на 4 миллиона человек, а смертность на 1,4 миллиона [1]. В России «грубый» показатель онкологической заболеваемости на

100 000 населения в 2019 г. увеличился на 2,5% по сравнению с 2018 г. и на 26,8% по сравнению с 2009 г. [2–4]. На увеличение онкологической заболеваемости и смертности влияет комплекс причин. В их числе с одной стороны, старение и рост населения, совершенствование методов диагностики онкологических заболеваний, массовый скрининг наиболее распространенных форм опухолей, а с другой — вредные привычки, профессиональная деятельность, экспонирование большими дозами солнечной радиации в результате развития транспортных средств и большей мобильности населения, а также растущее загрязнение биосферы ксенобиотиками антропогенного происхождения. Составляющие этой категории загрязнителей можно условно разделить на известные и неизвестные. Основную группу известных составляют многие углеводороды, в том числе канцерогенные, сернистый газ, тяжёлые металлы, альдегиды, радиоактивные изотопы, оксиды азота, в том числе окись азота, являющаяся важнейшим регулятором гомеостаза многих жизненно важных систем клетки и проявляющая проканцерогенное действие при повышенных концентрациях. Общий объем выбросов загрязняющих веществ по России в 2019 г. составил (по данным Росприроднадзора) 22734 тыс. тонн. В региональном разрезе наибольший объем выбросов был зафиксирован в Москве — 933,9 тыс. тонн вредных соединений [5]. Компоненты этой сложной смеси взаимодействуют между собой, и результатом этого взаимодействия может быть усиление канцерогенных свойств отдельных из них или превращение не канцерогенных в активные канцерогены, как это показано для полициклических ароматических углеводородов. Например, в атмосфере, загрязненной промышленными и транспортными выбросами полициклических ароматических углеводородов (ПАУ), происходит их взаимодействие с окислами азота с образованием нитрополиаренов. В результате не канцерогенные ПАУ, например, пирен и хризен, превращаются в канцерогенные нитропирен и нитрохризен [6, 7]. Большую опасность представляют и не распознанные канцерогены, поскольку половина химических соединений, разрешенных до

2011 г. для крупнотоннажного производства и глобального распространения, не изучена на бластомогенную активность [8]. Кроме того, антропогенные соединения могут быть абсолютно негенотоксичными, но обладать промоторным действием, аналогично тому как в классических экспериментах Беренблума кротонное масло, обеспечивая промоцию, многократно усиливало действие малых доз иницирующих канцерогенов агентов диметилбензантрацена (ДМБА) и бенз(а)пирена.

Распознавание канцерогенов и оценка потенциального риска

Стремление человечества к комфорту заставило идти на компромисс с безопасностью средств, обеспечивающих его, в виде введения пороговых концентраций потенциально опасных соединений. Применительно к оценке канцерогенной опасности соединений с установленными признаками потенциальной канцерогенности этот компромисс выразился в договоренности о градации риска их применения от безусловно до сомнительного. Бесспорными показателями канцерогенной опасности были и остаются данные эпидемиологических исследований, но они появляются спустя много лет после начала применения агента, когда к нему экспонирован значительный контингент, и возможность предотвратить развитие злокачественных новообразований практически отсутствует. Для новых соединений, полезные свойства которых востребованы в промышленности и быту, вопрос решается на основе результатов исследования изолированного действия каждого агента без учета его возможной роли в суммарном действии ксенобиотиков биосферы. В связи с этим глобальное распространение получили «полуканцерогены», т. е. соединения самостоятельно не канцерогенные, но обладающие способностью в интегрированной системе вызывать или стимулировать канцерогенез [9]. К этой категории относятся многие гербициды, инсектициды, фунгициды и другие соединения, массированное применение которых привело к их распространению по всей поверхности Земли. Например, в Антарктиде на поверхности ледникового панциря осело более 2000 тонн 4,4-дихлордифенилтрихлорэтана (ДДТ), применявшегося в середине XX в., а в Швеции в 1972 г. выпало с осадками ДДТ больше, чем производилось в этой стране в год.

Когда изучение механизмов канцерогенеза определило ведущие составляющие этого процесса, стало очевидным, что потенциально канцерогенную опасность может представлять агент, который обладает способностью вызывать хотя бы один из эффектов, способствующих ре-

ализации любого из выявленных звеньев канцерогенеза [9–12]:

1. повышение уровня повреждения ДНК и ингибирование ее репарации, вызывающие дестабилизацию генома;

2. индукция автономной пролиферации, определяющей нерегулируемое размножение опухолевых клеток;

3. нарушение чувствительности к сигналам остановки пролиферации, также определяющей нерегулируемое размножение опухолевых клеток;

4. резистентность к индукции запрограммированной гибели клетки, обеспечивающей появление клеток с дестабилизированным геномом;

5. нарушение клеточного метаболизма в виде метаболического перепрограммирования клетки в процессе канцерогенеза, что определяет большую выживаемость/конкурентоспособность опухолевых клеток;

6. активация ангиогенеза, лимфогенеза и васкуломимикрии, что обеспечивает поступление необходимых веществ в опухолевые клетки и отток продуктов метаболизма;

7. индукция хронического воспаления с устойчивой продукцией провоспалительных цитокинов и хемокинов, простагландинов, активных форм кислорода и азота, приводящее к прогрессирующей геномной нестабильности, нарушению микроокружения, иммунного надзора и к другим процессам, способствующим канцерогенезу;

8. индукция эпителиально-мезенхимального перехода, с которым связаны инвазия и метастазирование опухолевых клеток;

9. уход от иммунного надзора, что обеспечивает формирование клона опухолевых клеток из трансформированной клетки;

10. нарушение гормональной регуляции, обеспечивающее повышение пролиферативной активности опухолевых клеток.

Примеры активации различных звеньев канцерогенеза антропогенными ксенобиотиками приведены в таблице.

Повышение канцерогенного риска условно не канцерогенными соединениями

Ввиду наличия в биосфере определенного количества полных канцерогенов антропогенного и природного происхождения (канцерогенные ПАУ, нитро-ПАУ, мышьяк и др.) показана возможность их сочетанного действия с условно не канцерогенными соединениями, вызывающими, например, усиление метаболической активации проканцерогена, ингибирование апоптоза или стимуляцию ангиогенеза. Это было продемонстрировано в экспериментах с использованием

Звенья цепи химического канцерогенеза, активируемые антропогенными ксенобиотиками

Звено в цепи канцерогенеза	Примеры антропогенных ксенобиотиков биосферы	Использование	Виды нарушений	Источники
Дестабилизация генома	Наночастицы диоксида титана, углеродные нанотрубки, свинец, никель, кобальт, ртуть	Широкое использование в промышленности, контаминация продуктов питания	Хромосомные аберрации вследствие взаимодействия с компонентами митотического веретена или белками, участвующими в сегрегации хромосом	13–17
	Бисфенол А	Изготовление упаковок для пищевых продуктов, бутылок для воды, в том числе детских, медицинских устройств		18
	Беномил	Фунгицид	Разрушение микротрубочек веретена, образование микроядер	19
	Фолпет	Фунгицид	Ингибирование p53 и киназ контрольных точек ATM/ATR	20
	Галобензохиноны	Побочные продукты хлорирования питьевой воды	Образование аддуктов с белками и ДНК; модификация ферментов метилирования и деметилирования ДНК	21
Нечувствительность к сигналам остановки пролиферации	Бисфенол А	См. выше	Нарушение проницаемости щелевых контактов, особенно смесью пестицидов и галогенизированных бифенилов	22, 23
	Диэлдрин, токсафен, ДДТ	Пестициды		
	Полихлорированные, полибромированные бифенилы	Трансформаторы, теплоносители, смазки, присадки к пестицидам, ретарданты, гидравлические жидкости, клеи, мастики, краски		
Автономность сигналов пролиферации	Ципродинил, этоксазол, имазалил, лактофен, манеб, метоксихлор, фосфолан, пиридабен		Взаимодействие с AhR, белками AP-1, рецепторами эстрогенов и андрогенов, а также с PPAR, факторами роста и их рецепторами. Образование аутокринной петли пролиферации и/или паракринной стимуляции роста стромальных клеток, стимулирующих размножение опухолевых	24–28
	Фталаты, ацетат тренболона		Взаимодействие с AhR, рецепторами стероидных гормонов, и PPAR	29, 30
Резистентность к апоптозу	Бисфенол А	См. выше	Ингибирование TP53 и нижележащих звеньев передачи сигнала, а также активность регуляторов клеточного цикла p21WAF1 и RB, и проапоптотического белка Bax	31, 32
	Хлороталонил	Фунгицид	Ингибирование тиолзависимых ферментов, необходимых для действия каспаз	33
	Дибутилфталат, диэтилгексилфталат	Пластификаторы	Подавление апоптоза путем увеличения внутриклеточного соотношения Bcl-2/Bax. Связывание с рецепторами эстрогенов, имитация их эффектов	34, 35
Нарушение клеточного метаболизма	Акролеин	В резиновой промышленности, при производстве глицерина, лекарственных препаратов	Метаболическое перепрограммирование клетки, при котором основным источником энергии становится гликолиз	9, 36
	Циперметрин, диазинон, гекситиазокс, малатион, зотенон	Пестициды, инсектициды, акарициды		

Звено в цепи канцерогенеза	Примеры антропогенных ксенобиотиков биосферы	Использование	Виды нарушений	Источники
Хроническое предопухоловое воспаление	Бисфенол А	См. выше	Изменение продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов, простагландинов, активных форм кислорода и азота	37, 38
	Атразин	Гербицид		
Неоангиогенез	Диниконазол 2,2-бис (п-гидроксифенил)-1,1,1-трихлорэтан	Фунгицид, Инсектицид	Действие на MMP1, uPAR, VCAM1 и тромбомодулин	39, 40
	Зирам	Фунгицид, в резиновой промышленности	Активация MAPK	
	E230 бифенил	Пищевой консервант		
	Перфтороктан-сульфонат	Компонент многих промышленных продуктов	В клетках эндотелия активация АФК, ремоделирование актиновых филаментов и изменение клеточной проницаемости	
	Метоксихлор	Инсектицид	Индукция экспрессии VEGF, VEGFR2 и ANG1	
	Бисфенол AF	Мономер для специальных полимеров при производстве косметики, резины и др.	Активация ERR- α и инактивация ERR- β	
Инвазия и метастазирование	Тетрабромбис, Бисфенол А	См. выше	Активация эпителиально-мезенхимального перехода, нарушение сигналинга Src/HER1/STAT5B и HER1/ERK1/2	41–43
	Ацетанилид	Пластификатор, прекурсор сульфаниламидных препаратов		
	1,1-дихлор-2,2-бис (4-хлорфенил) этилен	Инсектицид		
	Гексахлорбензол	Инсектицид		
	Полихлорированные бифенилы	См. выше		
Нарушение иммунной защиты	Манеб	Фунгицид	Ингибирование белков, связанных с иммунной защитой: ADORA1 (рецептор аденозина A1, ингибирующий Т-клеточный ответ); AKT1 (ключевой фермент сигнального пути PI3K/AKT); CCL2 и CCL26 (провоспалительные хемокины); CD40 (костимулирующий белок антиген-представляющих клеток); CD69 (ранний антиген активации Т-лимфоцитов); COL3A1 (коллаген, способствующий агрегации тромбоцитов); CXCL10 (хемоаттрактант моноцитов, макрофагов, Т-клеток, NK-клеток и дендритных клеток); CXCL9 (монокин, регулирующий миграцию, дифференциацию и активацию иммунных клеток); EGR1 (белок 1 ранней реакции роста); HIF-1 α (фактор, индуцируемый гипоксией); IGF1R (рецептор инсулиноподобного фактора роста 1); IL-1 α и IL-6 (провоспалительные цитокины)	44, 45
	Перидабен	Инсектицид		
	Пираклостробин	Фунгицид		
	Флуоксастробин	Фунгицид		
	Зоксамид	Фунгицид		
	Пропагрит	Пестицид		
	Квиноксифен	Фунгицид		
	Дазомет	Фунгицид		
	3-йодо-2-пропинил-бутилкарбамат	Фунгицид, консервант		
	(Z,E)-фенпероксимат	Пестицид		
	Алахлор	Гербицид		
	Метиленбистиоцианат	Фунгицид		
	Тебупиримфос	Пестицид		
	Тиодикарб	Инсектицид		
	Трифлуксистеробин	Фунгицид		
	Триклозан	Антисептик		
	2,4-дихлор-феноуксусная кислота	Гербицид		
Карбарил	Инсектицид			
Циперметрин	Пестицид			
Бисфенол А	См. выше			
Эндокринные дизрапторы	Бисфенол А	См. выше	Влияние на рецепторы гормонов: связывание, антагонизм или агонизм, разрушение. Изменение кофакторов, факторов транскрипции и транскриптов. Модификация хроматина, метилирование ДНК и экспрессия некодирующей РНК. Изменение экспрессии и связывающей способности белков крови. Влияние на инактивацию гормонов. Влияние на эндокринные железы: атрофия, гиперплазия, гипертрофия и др.	46–48
	Дихлордифенил, трихлорэтан	Загрязнитель пищевых продуктов		
	Ди(2-этоксил) фталат	Пластификатор и ингредиент косметики		
	Метоксиуксусная кислота	Загрязняет лаки, краски, полупроводники		
	Перхлорат	Находится в спичках, питьевой воде		
	Полихлорированные бифенилы (>200 соединений)	Гидравлические жидкости, замазки, клеи, мастики, краски и др.		

широко распространенных пестицидов, гербицидов и фунгицидов, в частности, на примере винклозолина, фунгицида из ряда дикарбоксимидов, к которым относятся также ипродион, процимидон и другие. Винклозолин, широко использовавшийся более 20 лет для защиты огородных культур от гнилостных и плесневых грибов, долгое время сохраняется в овощах и фруктах и, следовательно, попадает с пищей в организм человека. Он был разрешен к неограниченному применению, поскольку не проявил генотоксических свойств во многих классических тестах (тест Эймса, индукция обмена сестринских хроматид в клетках китайского хомячка, опосредованный хозяином тест на *Salmonella typhimurium*, тест на доминантные летали у мышей, индукция хромосомных aberrаций в культуре лимфоцитов периферической крови человека). Кроме того, пероральное введение винклозолина крысам и мышам не приводило ни к образованию аддуктов, ни к кластогенным эффектам. В меньшинстве оказались работы с сомнительным результатом. На основании этого было решено, что винклозолин не является генотоксикантом и может быть использован в практике сельского хозяйства [49].

В дальнейшем выяснилось, что он может усиливать генотоксические эффекты полных канцерогенов, в частности, бенз(а)пирена (БП), значительно увеличивая экспрессию изоформы CYP1A1, активирующей этот проканцероген до генотоксических электрофильных метаболитов [50–51]. Бисфенол А усиливал канцерогенное действие другого полного канцерогена ДМБА на закладки молочной железы мышей как трансплацентарно, так при воздействии в процессе вскармливания новорожденных. При этом бисфенол А стимулировал коактиваторы стероидных рецепторов *erbB3* и Akt и усиливал фосфорилирование белка Akt, что приводило к уходу трансформированных клеток от апоптоза и усилению их пролиферации [52]. Этот агент является одним из представителей группы ксенобиотиков, обозначаемых как эндокринные дизрапторы, которые оказывают гормоноподобное действие, нарушающее регуляцию эндогенными гормонами процессов жизнедеятельности. Таким свойством обладают многие пестициды, гербициды, полихлорированные бифенилы, полибромидные бисфеноловые эфиры, фталаты и др. (см. таблицу). Они могут нарушать экспрессию и активность ферментов, а также субстратов для синтеза гормонов, изменять рецепторы гормонов, внутриклеточный транспорт, экспрессию и связывающую способность белков крови, метаболическую активацию и инактивацию гормонов. В результате их воздействия может происходить гиперплазия

эндокринных желез или их атрофия, а также ряд других изменений [47].

Ксеноэстрогены внешней среды являются постоянным источником гормональной стимуляции человека и животных и повышения риска возникновения рака гормонзависимых органов, в частности молочной железы. Наиболее распространенными из них являются бисфенол А, метилпарабен и перфтороктановая кислота. В культуре эпителия нормальной молочной железы был показан четкий синергизм ингибирования смесью этих ксеноэстрогенов рецептора ER β и апоптоза по сравнению с суммой индивидуальных эффектов каждого из них ($p < 0.001$) на фоне аддитивного повышения содержания ER α , увеличения его фосфорилированной фракции, перехода клеток в S-фазу и усиления пролиферации [53].

Увеличение числа онкологических заболеваний происходит не только у взрослых. Ежегодный прирост этой патологии среди детей в США за период 1975–2002 г. составлял в среднем 0,6%, а в Европе до 1%. В России за период 1993–2004 г. показатель онкологической заболеваемости детей вырос на 20%: с 9,62 до 11,59 на 100 тыс. детского населения. Ее рост за более длительный срок с 1993 по 2018 г. составил 32% [54, 55].

Анализ причин роста детской заболеваемости позволяет сузить круг провоцирующих факторов, поскольку исключает вредные привычки, профессиональную деятельность, профосмотры и роль общего взросления популяции. Из других известных составляющих, таких как наличие наследственных синдромов, намного более динамично растет загрязнение окружающей среды соединениями, разносторонне способствующими канцерогенезу. Изучение роли растущего загрязнения биосферы «полуканцерогенными» соединениями в повышении детской онкологической заболеваемости стало в настоящее время одной из острых проблем. Показано, что многие из этих соединений способны преодолевать плацентарный барьер и оказывать патологическое действие на плод на различных этапах его развития. Остатки пестицидов и других антропогенных загрязнителей биосферы обнаруживаются в крови из пуповины и в меконии новорожденных. При этом в клетках крови появляются хромосомные аномалии, характерные для лейкозов. В частности, при пренатальной экспозиции к пропоксуру — инсектициду с широким спектром действия, было отмечено удвоение частоты транслокации t [8, 21], приводящей к образованию слитых транскриптов AML1-ETO, которые характерны для острого миелолейкоза. Данные о повышенной частоте лейкозов у детей, родители которых

профессионально работали с пестицидами, подтверждают возможность трансплацентарного лейкемогенеза [56–58]. Остатки пестицидов и других ксенобиотиков контаминируют также детское питание. European Food Safety Authority (EFSA) установило в 2018 г. безопасное содержание остатков пестицидов в питании младенцев моложе 16 нед и детей младшего возраста на уровне 0,01 мг/кг или 0,0026 мг/кг массы тела ребенка в день, однако эта норма в большинстве стран не соблюдается [59].

Большой интерес приобретает в настоящее время и вопрос о роли пренатальной экспозиции к «полуканцерогенам» в росте онкологической заболеваемости у подростков и взрослых. Экспериментально показано, что воздействие бисфенола А, винклозолина и атразина трансплацентарно или в раннем постнатальном периоде, повышает у старых самцов крыс вероятность возникновения опухоли простаты, которой предшествует эпигенетическое репрограммирование генов, участвующих в развитии воспаления ее латеральной доли. Выяснилось, что низкие дозы этих агентов влияют на активность связывания рецепторов андрогенов в предстательной железе, тканевую организацию и экспрессию цитокератина, а также увеличивают объем простаты, количество и размер дорсолатеральных артерий. У самок в результате таких воздействий увеличивалась частота возникновения рака молочной железы.

По-видимому, это может касаться и человека, поскольку содержание бисфенола А, измеренное в крови у взрослых в США составило от 0,37 до 1,24 мкг/л. В культуре клеток человека такое содержание бисфенола А приводило к активации цАМФ-зависимых и цГМФ-зависимых путей усиления пролиферации. При этом изменялась организация гистонов и метилирование промоторов ряда генов, что в раннем периоде развития плода может привести к длительному изменению их экспрессии и быть причиной повышенной чувствительности к канцерогенным факторам в дальнейшем [60, 61].

Возражением против этого было мнение о недостаточной активности низких концентраций этих агентов для получения канцерогенного эффекта. В значительной степени эти соображения происходили из экстраполяции данных, полученных при испытании соединений в диапазоне высоких доз, на низкие дозы, предполагая, что кривая зависимости доза-эффект имеет монотонный линейный характер и после определенного уровня упирается на оси ординат в нулевую точку. Это положение опровергнуто на примере многих биологически активных соединений, в том числе так называемых эндокринных дизрапторов — функциональных аналогов гормонов, которые

связываются с гормональными рецепторами и вызывают те же эффекты, что и эндогенные гормоны. Эти соединения, к которым относятся среди прочих бисфенол А, диэтилстильбэстрол, эндосульфат, дихлордифенилдиэтилэтилен (DDE), диэдрин и нонилфенол, были активны на экспериментальных моделях в наномолярных и пикомолярных концентрациях далеко за пределами нулевой точки, предсказываемой в случае линейной зависимости доза-эффект [62–64].

В частности, исследование 85 химических соединений среди загрязнителей биосферы, способных воздействовать на ключевые звенья канцерогенеза, показало, что 50 (59%) из них вызывают изменения в этих точках при концентрациях, соответствующих их фоновому содержанию во внешней среде, причем у 15 зависимость доза-эффект была не линейной [65].

Более того, на материале обследования 186 женщин больных раком молочной железы в сравнении со 196 здоровыми женщинами была показана четкая корреляция между содержанием в крови суммы ксеноэстрогенов и риском заболевания раком молочной железы. Содержание отдельных эндокринных дизрапторов с этим показателем не коррелировало [66].

Все это дает основание полагать, что растущее загрязнение биосферы биологически активными соединениями может быть одной из существенных причин повышения онкологической заболеваемости и диктует необходимость пересмотра парадигмы и практики испытания химических соединений на канцерогенную активность с учетом их потенциальной опасности при совместном действии с суммой глобально распространенных антропогенных ксенобиотиков.

Рекомендации к тестированию новых соединений

Хотя в настоящее время изменение парадигмы тестирования на канцерогенность новых химических соединений не вышло за рамки эпидемиологического и экспериментального обоснования, представляется возможным предложить некоторые практические рекомендации. Испытание нового соединения должно производиться не только изолированно, но и на фоне загрязнителей биосферы. Конкретный набор комбинаций с этими загрязнителями должен определяться предназначением испытываемого соединения и диапазоном его распространения. Например, соединения для канцерогенно опасных производств, должны в первую очередь быть испытаны в сочетании с агентами, создающими эту опасность. В частности, на производствах резино-латексной и лакокрасочной

промышленности, эти соединения должны быть испытаны в первую очередь в комбинации с проканцерогенными N-нитрозосоединениями и нафтиламинами, которые загрязняют производственные пространства, а также с разрешенными к использованию на данном производстве соединениями с классом канцерогенной опасности 2A и 2B по классификации МАИР. Далее возможны испытания в сочетании с наиболее распространенными загрязнителями биосферы типа полициклических углеводородов, диоксинов, солей канцерогенных металлов, эндокринных дизрапторов и др. Новые соединения для сельского хозяйства необходимо испытывать, помимо убиквитарных загрязнителей из групп хлорорганических или фосфорорганических пестицидов, полихлорированных бифенилов, бисфенолов, в сочетании с другими используемыми пестицидами, стимуляторами роста растений и животных, химическими удобрениями и т.д. Более широкий диапазон сочетаний необходим при испытаниях соединений для пищевой и фармацевтической промышленности, включающий помимо большинства упомянутых соединений консерванты типа парабенов, а также фталаты, имитирующие структуру эстрогенов, и подобные им агенты.

Представленное направление обсуждается в литературе, но в практическом аспекте не разработано, и на данном этапе нуждается не только в дальнейших исследованиях, но и в создании банка эталонных добавок для внедрения их использования в практику тестирования новых химических соединений.

Заключение

Таким образом, при определенном сочетании убиквитарно распространенных соединений, отнесенных к категории не канцерогенных, их суммарный эффект может быть достаточным для существенного влияния на детскую и взрослую онкологическую заболеваемость. Эта возможность должна быть учтена в практике тестирования новых химических соединений на канцерогенную активность, поскольку в последние годы парадигма оценки канцерогенности новых химических соединений сместилась в сторону механистических показателей, которые приобретают равный статус с данными хронических экспериментов на животных. Эти показатели, получаемые в экспериментах *in vitro*, производятся с использованием максимально очищенных питательных сред и реагентов, то есть при полном «отключении» от контаминантов той среды, в которой обитает человек. В связи с этим представляется необходимым, наряду с данными, получаемыми в «чистых» системах и свидетельствующих об индивидуальных свойствах из-

учаемого соединения, производить параллельно эксперименты на фоне отдельных загрязнителей биосферы или суммы экстрактов убиквитарных контаминантов в количествах, соответствующих их содержанию в крови из пуповины или/и грудном молоке. Такой показатель будет более реально отражать опасность исследуемого соединения, в том числе в пренатальном и постнатальном периодах развития человека. Для этой цели необходима разработка системы эталонных образцов добавок и внедрение их использования в практику.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование было поддержано грантом Российского научного фонда (грант 17-15-01526).

ЛИТЕРАТУРА

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Erratum: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries CA // Cancer J. Clin. 2018;68(6):394–424. doi:10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, А.О.Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020 [Cancer care in Russia in 2019 / Ed. by A.D.Kaprin, V.V.Starinsky, A.O.Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A.Gertsena — filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2020 (In Russ.)].
3. Статистика злокачественных новообразований в России и СНГ в 2012 г. / Под ред. М.И.Давыдова, Е.М.Аксель. М.: Издательская группа РОНЦ, 2014 [Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS in 2012 / Ed. by M.I.Davydov, E.M.Aksel. Moscow: Izdatel'skaya gruppa RONTs, 2014 (In Russ.)].
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019 [Cancer care in Russia in 2018 / Ed. by A.D.Kaprin, V.V.Starinsky, G.V.Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A.Gertsena — filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2019 (In Russ.)].
5. Министерство природных ресурсов и экологии Российской Федерации. Государственный доклад «О состоянии и об охране окружающей среды Российской Федерации в 2019 году». М., 2020 [Ministry of Natural Resources and Environment of the Russian Federation, Government report «About the environmental condition and care in Russian Federation in 2019». Moscow, 2020 (In Russ.)].
6. Левинский С.С., Хесина А.Я., Кривошеева Л.В., Хитрово И.А. (1998) Способ качественного и количественного определения в сложных смесях и экстрактах нитропроизводных полициклических ароматических углеводородов, имеющих фосфоресценцию в

- замороженных растворах. Патент РФ № 2122199 [Levinsky S.S., Khesina A.Ya., Krivosheeva L.V., Khitrovo I.A. (1998) The procedure of qualitation and quantification of nitroderivatives of polycyclic aromatic carbohydrates phosphorescenting in frozen solution in multicomponent mixtures and extracts. Patent of Russian Federation № 2122199 (In Russ.)].
7. Кривошеева Л.В., Хитрово И.А., Оглоблина А.М. и др. Интегральная оценка мутагенного и канцерогенного потенциала дымовых выбросов при термическом уничтожении биомедицинских отходов // *Фундаментальные исследования*. 2014;10(8):1514–1523 [Krivosheeva L.V., Khitrovo I.A., Ogloblina A.M. et al. Integral evaluation of mutagenic and carcinogenic potential of smoke emissions in the course of thermic decomposition of biomedical waste // *Fundamentalnye issledovaniya*. 2014;10(8):1514–1523 (In Russ.)].
 8. Christiani DC. Combating environmental causes of cancer // *N. Engl. J. Med.* 2011;364:791–793. doi:10.1056/NEJMp1006634
 9. Goodson WH, Lowe L, Carpenter DO et al. Assessing the carcinogenic potential of low-dose exposures to chemical mixtures in the environment: the challenge ahead // *Carcinogenesis*. 2015;36(Suppl. 1):S254–S296. doi:10.1093/carcin/bgv039 Review S254
 10. La Merrill MA, Vandenberg LN, Smith MT et al. Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020;16:S45–56. doi:10.1038/s41574-019-0273-8
 11. Preston RJ. Extrapolations are the Achilles heel of risk assessment // *Mutat. Res.* 2005;589(3):153–157. doi:10.1016/j.mrrev.2005.03.001
 12. Guyton KZ, Kyle AD, Aubrecht J et al. Improving prediction of chemical carcinogenicity by considering multiple mechanisms and applying toxicogenomic approaches // *Mutat. Res.* 2008;681(2–3):230–240. doi:10.1016/j.mrrev.2008.10.001
 13. Langie S, Koppen G, Desaulniers D et al. Causes of genome instability: the effect of low dose chemical exposures in modern society // *Carcinogenesis*. 2015;36(Suppl. 1):S61–S88. doi:10.1093/carcin/bgv031
 14. Yildiz A, Kaya Y, Tanriverdi O. Effect of the Interaction Between Selenium and Zinc on DNA Repair in Association With Cancer Prevention // *J. Cancer Prev.* 2019;24(3):146–154. doi:10.15430/JCP.2019.24.3.146
 15. Chervona Y, Arita A, Costa M. Carcinogenic metals and the epigenome: understanding the effect of nickel, arsenic, and chromium // *Metallomics*. 2012;4:619–627. doi:10.1039/c2mt20033c
 16. Kuempel ED, Jaurand M-C, Møller P et al. Evaluating the mechanistic evidence and key data gaps in assessing the potential carcinogenicity of carbon nanotubes and nanofibers in humans // *Crit. Rev. Toxicol.* 2017;47(1):1–58. doi:10.1080/10408444.2016.1206061
 17. Winkler HC, Notter T, Meyer U, Naegeli H. Critical review of the safety assessment of titanium dioxide additives in food // *J. Nanobiotechnology*. 2018;16:51. doi:10.1186/s12951-018-0376-8
 18. Ribeiro-Varandas E, Pereira HF, Monteiro S et al. Bisphenol A Disrupts Transcription and Decreases Viability in Aging Vascular Endothelial Cells // *Int. J. Mol. Sci.* 2014;15(9):15791–15805. doi:10.3390/ijms150915791
 19. Vela-Corcía D, Romero D, de Vicente A, Pérez-García A. Analysis of β -tubulin-carbendazim interaction reveals that binding site for MBC fungicides does not include residues involved in fungicide resistance // *Sci Rep.* 2018;8:7161. doi:10.1038/s41598-018-25336-5
 20. Canal-Raffin M, L'Azou B, Martinez B et al. Physicochemical characteristics and bronchial epithelial cell cytotoxicity of Folpan 80 WG® and Myco 500®, two commercial forms of folpet // *Part. Fibre Toxicol.* 2007;4:8. doi:10.1186/1743-8977-4-8
 21. Lan J, Rahman SM, Gou N et al. Genotoxicity Assessment of Drinking Water Disinfection Byproducts by DNA Damage and Repair Pathway Profiling Analysis // *Environ. Sci. Technol.* 2018;52(11):6565–6575. doi:10.1021/acs.est.7b06389
 22. Kang KS, Wilson MR, Hayashi T et al. Inhibition of gap junctional intercellular communication in normal human breast epithelial cells after treatment with pesticides, PCBs, and PBBs, alone or in mixtures // *Environ. Health Perspect.* 1996;104(2):192–200. doi:10.1289/ehp.96104192
 23. Lin ZX, Kavanagh T, Trosko JE, Chang CC. Inhibition of gap junctional intercellular communication in human teratocarcinoma cells by organochlorine pesticides // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1986;83:10–19. doi:10.1016/0041-008x(86)90318-2
 24. El-Fattah Ibrahim SA, Abudu A, Jonhson E et al. The role of AP-1 in self-sufficient proliferation and migration of cancer cells and its potential impact on an autocrine/paracrine loop // *Oncotarget*. 2018;9(76):34259–34278. doi:10.18632/oncotarget.26047
 25. Kawada M, Inoue H, Ohba S et al. Stromal Cells Positively and Negatively Modulate the Growth of Cancer Cells: Stimulation via the PGE2-TNF α -IL-6 Pathway and Inhibition via Secreted GAPDH-E-Cadherin Interaction // *PLoS One*. 2015;10(3):e0119415. doi:10.1371/journal.pone.0119415
 26. Skobe M, Fusenig NE. Tumorigenic conversion of immortal human keratinocytes through stromal cell activation. *Proc Natl Acad. Sci. USA.* 1998;95:1050–1055. doi:10.1073/pnas.95.3.1050
 27. Seeger B, Klawonn F, Nguema Bekale B, Steinberg P. Mixture Effects of Estrogenic Pesticides at the Human Estrogen Receptor α and β // *PLoS One*. 2016;11(1):e0147490. doi:10.1371/journal.pone.0147490
 28. Heindel JJ, Belcher S, Flaws JA et al. Data integration, analysis, and interpretation of eight academic CLARITY-BPA studies // *Reprod. Toxicol.* 2020;98:29–60. doi:10.1016/j.reprotox.2020.05.014
 29. Giuliani A, Zuccarini M, Cichelli A et al. Critical Review on the Presence of Phthalates in Food and Evidence of Their Biological Impact // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020;17(16):5655. doi:10.3390/ijerph17165655
 30. Zhao JX, Hu J, Zhu M-J, Du M. Trenbolone enhances myogenic differentiation by enhancing β -catenin signaling in muscle-derived stem cells of cattle // *Domest. Anim. Endocrinol.* 2011;40:222–229. doi:10.1016/j.domaniend.2011.01.004
 31. Ibrahim MAA, Elbakry R.H, Bayomy N.A. Effect of bisphenol A on morphology, apoptosis and proliferation in the resting mammary gland of the adult albino rat // *Int. J. Exp. Pathol.* 2016;97(1):27–36. doi:10.1111/iep.12164
 32. Dairkee SH, Luciani-Torres MG, Moore DH, Goodson WH. Bisphenol-A-induced inactivation of the p53 axis underlying deregulation of proliferation kinetics, and cell death in nonmalignant human breast epithelial cells // *Carcinogenesis*. 2013;34:703–712. doi:10.1093/carcin/bgs379

33. Narayanan KB, Ali M, Barclay BJ, Cheng QS. Disruptive environmental chemicals and cellular mechanisms that confer resistance to cell death // *Carcinogenesis*. 2015;36(Suppl. 1):S89–S110. doi:10.1093/carcin/bgv032
34. Giuliani A, Zuccarini M, Cichelli A et al. Critical Review on the Presence of Phthalates in Food and Evidence of Their Biological Impact // *Int. J. Environ. Res*. 2020;17(16):5655. doi:10.3390/ijerph17165655
35. Rubini E, Altieri F, Chichiarelli S et al. STAT3, a Hub Protein of Cellular Signaling Pathways, Is Triggered by β -Hexachlorocyclohexane // *Int. J. Mol. Sci*. 2018;19(7):1–15. doi:10.3390/ijms19072108
36. Lushchak VI, Matviishyn TM, Husak VV et al. Pesticide toxicity: a mechanistic approach // *EXCLI J*. 2018;17:1101–1136. doi:10.17179/excli2018-1710
37. Cimmino I, Fiory F, Perruolo G et al. Potential Mechanisms of Bisphenol A (BPA) Contributing to Human Disease // *Int. J. Mol. Sci*. 2020;21(16):5761. doi:10.3390/ijms21165761
38. Thuesen LE, Emmons TR, Browning DL et al. In vitro exposure to the herbicide atrazine inhibits T cell activation, proliferation, and cytokine production and significantly increases the frequency of Foxp3+ regulatory T cells // *Toxicol. Sci*. 2015;143:418–429. doi:10.1093/toxsci/kfu242
39. Gore A, Chappell VA, Fenton SE et al. T. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals // *Endocr Rev*. 2015;36(6):E1–E150. doi:10.1210/er.2015-1010
40. Hu Z, Brooks SA, Dormoy V et al. Assessing the carcinogenic potential of low-dose exposures to chemical mixtures in the environment: focus on the cancer hallmark of tumor angiogenesis // *Carcinogenesis*. 2015;36(Suppl. 1):S184–S202. doi:10.1093/carcin/bgv036
41. Ding SZ et al. Epithelial-mesenchymal transition during oncogenic transformation induced by hexavalent chromium involves reactive oxygen species-dependent mechanism in lung epithelial cells // *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2013;269:61–71. doi: 10.1016/j.taap.2013.03.006
42. Liu S, Yang Y-X, Li X-L et al. Polychlorinated biphenyls (PCBs) enhance metastatic properties of breast cancer cells by activating Rho-associated kinase (ROCK) // *PLoS One*. 2010;5:e11272. doi:10.1371/journal.pone.0011272
43. Ochieng J, Nangami GN, Ogunkua O et al. The impact of low-dose carcinogens and environmental disruptors on tissue invasion and metastasis // *Carcinogenesis*. 2015;36(Suppl. 1):S128–S159. doi:10.1093/carcin/bgv034
44. Kravchenko J, Corsin E, Williams MA et al. Chemical compounds from anthropogenic environment and immune evasion mechanisms: potential interactions // *Carcinogenesis*. 2015;36(Suppl. 1):111–127. doi:10.1093/carcin/bgv033
45. Holásková I, Elliott M, Brundage K et al. Long-term Immunotoxic Effects of Oral Prenatal and Neonatal Atrazine Exposure // *Toxicol. Sci*. 2019;168(2):497–507. doi: 10.1093/toxsci/kfz00
46. Fucic A, Galea KS, Duca RC et al. Potential Health Risk of Endocrine Disruptors in Construction Sector and Plastics Industry: A New Paradigm in Occupational Health // *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(6):1229. doi:10.3390/ijerph15061229
47. Wissem Mnif, Aziza Ibn Hadj Hassine, Aicha Bouaziz et al. Effect of Endocrine Disruptor Pesticides: A Review // *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8(6):2265–2303. doi:10.3390/ijerph8062265
48. Fabien Lagarde, Claire Beausoleil, Scott M Belcher et al. Non-monotonic dose-response relationships and endocrine disruptors: a qualitative method of assessment // *Environ Health*. 2015;14:13. doi:10.1186/1476-069X-14-13
49. Reregistration eligibility decision for Vinclozolin. Case 2740. (2000), EPA 738-R-00-023
50. Wu X-J, Lu W-Q, Roos PH, Mersch-Sundermann V. Vinclozolin, a widely used fungicide, enhanced BaP-induced micronucleus formation in human derived hepatoma cells by increasing CYP1A1 expression // *Toxicol. Lett*. 2005;159:83–88. doi:10.1016/j.toxlet.2005.04.010
51. Wei W, Zhanga C, Liua A-L et al. PCB126 enhanced the genotoxicity of BaP in HepG2 cells by modulating metabolic enzyme and DNA repair activities // *Toxicol. Lett*. 2009;189:91–95. doi:10.1016/j.toxlet.2009.03.009
52. Sonavane M, Gassman NR. Bisphenol A co-exposure effects: A key factor in understanding BPA's complex mechanism and health outcomes // *Crit. Rev. Toxicol*. 2019;49(5):371–386. doi:10.1080/10408444.2019.1621263
53. Dairkee SH, Luciani-Torres G, Moore DH et al. A Ternary Mixture of Common Chemicals Perturbs Benign Human Breast Epithelial Cells More Than the Same Chemicals Do Individually // *Toxicol. Sci*. 2018;165(1):131–144. doi:10.1093/toxsci/kfy126
54. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М., 2019 [Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality) / Ed. by A.D.Kaprin, V.V.Starinsky, G.V.Petrova. Moscow, 2019 (In Russ.)].
55. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG et al. IICC-3 contributors. International incidence of childhood cancer, 2001–10: A population-based registry study // *Lancet Oncol*. 2017;18:719–731. doi:10.1016/S1470-2045(17)30186-9
56. Lafiura KM, Bielawski DM, Posecion NC et al. Association between prenatal pesticide exposures and the generation of leukemia-associated t(8;21) // *Pediatr. Blood Cancer*. 2007;49(5):624–628. doi:10.1002/pbc.21283
57. Hernández AF, Menéndez P. Linking Pesticide Exposure with Pediatric Leukemia: Potential Underlying Mechanisms // *Int. J. Mol. Sci*. 2016;17(4):461. doi:10.3390/ijms17040461
58. Bailey HD, Fritschi L, Infante-Rivard C et al. Parental occupational pesticide exposure and the risk of childhood leukemia in the offspring: Findings from the Childhood Leukemia International Consortium // *Int. J. Cancer*. 2014;135(9):2157–2172. doi:10.1002/ijc.28854
59. Ockleford C, Adriaanse P, Bennekou S. Scientific opinion on pesticides in foods for infants and young children. EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR) // *EFSA J*. 2018;16(6):e05286. doi:10.2903/j.efsa.2018.5286
60. Sonavane M, Gassmana NR. Bisphenol A co-exposure effects: A key factor in understanding BPA's complex mechanism and health outcomes // *Crit. Rev. Toxicol*. 2019;49(5):371–386. doi:10.1080/10408444.2019.1621263
61. Prins GS, Hu W-Y, Xie L et al. Evaluation of Bisphenol A (BPA) Exposures on Prostate Stem Cell Homeostasis and Prostate Cancer Risk in the NCTR-Sprague-Dawley Rat: An NIEHS/FDA CLARITY-BPA // Consortium Study

- Environ. Health Perspect. 2018;126(11):117001. doi: 10.1289/EHP3953
62. Wozniak AL, Bulayeva NN, Watson CS. Xenoestrogens at picomolar to nanomolar concentrations trigger membrane estrogen receptor- α mediated Ca^{2+} fluxes and prolactin release in GH3/B6 pituitary tumor cells // Environ. Health Perspect. 2005;113:431–439. doi: 10.1289/ehp.7505
 63. Rosenfeld CS, Cooke PS. Endocrine disruption through membrane estrogen receptors and novel pathways leading to rapid toxicological and epigenetic effects // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2019;187:106–117. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.11.007
 64. Welshons WV, Thayer KA, Judy BM et al. Large effects from small exposures: I. Mechanisms for endocrine-disrupting chemicals with estrogenic activity // Environ. Health Perspect. 2003;111:994–1006. doi: 10.1289/ehp.5494
 65. La Merrill MA, Vandenberg LN, Smith MT et al. Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification // Nature Reviews Endocrinology. 2020;16:S45–56. doi:10.1038/s41574-019-0273-8
 66. Pastor-Barruso R, Fernandez MF, Castano-Vinyals G et al. Total effective xenoestrogen burden in serum samples and risk for breast cancer in a population-based multicase-control study in Spain // Environ. Health Perspect. 2016;124:1575–1582. doi: 10.1289/ehp157

Поступила в редакцию 07.09.2021 г.

*G.A. Belitsky, K.I. Kirsanov, L.V. Krivosheeva,
E.A. Lesovaya, L.G. Solenova, M.G. Yakubovskaya*

Carcinogenic hazard of “non-carcinogenic” compounds

Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Due to the high rates of industrialization, the biosphere is increasingly polluted by both complete carcinogens and compounds that are not able to induce a tumor on their own, but, as it turned out recently, cause changes in the cell corresponding to particular links in the chain of carcinogenesis. Some of these compounds are of great economic interest, and therefore an international agreement allows their unlimited production. At the same time, when combined, these «semi-carcinogens» can either cause malignant transformation or stimulate the action of ubiquitously widespread carcinogens. The saturation of the biosphere with such xenobiotics may be one of the universal factors of the observed increase in cancer incidence. In this regard, the practice of assessing the carcinogenic hazard of chemical compounds based on mechanistic signs should be changed, since it does not take into account the effect of the carcinogenic background of the environment. In vitro experiments should be carried out not only in standard purified media, but also with the addition of the sum of the main components of biospheric pollution in concentrations found, for example, in blood from the umbilical cord of newborns and breast milk. Such additives need to be created and standardized as is customary for Reference materials.

Key words: carcinogenesis, non-carcinogenic xenobiotics, environmental pollution, cancer prevention

Г.А. Янус^{1,2}, А.Г. Иевлева^{1,2}, С.Н. Алексахина², Е.Н. Имянитов^{1,2,3}

Предиктивные молекулярно-генетические тесты в клинической онкологии

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

² НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург

Молекулярно-генетическое тестирование с целью индивидуализированного назначения терапии является неотъемлемым компонентом современной практической онкологии и позволяет значительно увеличить продолжительность жизни больных. К анализируемым молекулярным событиям при этом относятся как повреждения отдельных генов (*EGFR*, *KRAS* и др.), так и некоторые интегральные характеристики опухолевого генома, например, суммарная мутационная нагрузка (*tumor mutation burden*, *TMB*) или признаки дефицита определённого звена системы репарации ДНК (микросателлитная нестабильность, дефицит гомологичной рекомбинации ДНК и т. д.). Спектр клинически значимых генетических маркеров продолжает расширяться, а некоторые из них приобретают статус «агностических», т. е. информативных при опухолях самых разных локализаций. В связи с этим наблюдается тенденция замещения тестирования отдельных генов использованием мультигенных панелей, позволяющих одновременно оценить статус всех значимых предиктивных маркеров.

Ключевые слова: предиктивные биомаркеры, аденокарцинома, рак, таргетная терапия, молекулярно-генетическая диагностика, обзор

Введение

Методы лабораторной генетики (ПЦР, секвенирование по методу Сенгера) стали применяться в клинической медицине уже в начале 1990-х годов. В частности, к этому времени стали использоваться различные ДНК-тесты для диагностики наследственных болезней (в т. ч. наследственных раковых синдромов), ПЦР-протоколы для выявления возбудителей инфекций, технологии HLA-типирования, а также разнообразные методы выявления транслокаций при гемобластозах [1, 2]. Тем не менее, в большинстве направлений клинической онкологии ДНК-диагностика долгое

время оставалась невостребованной, несмотря на огромные успехи в идентификации онкогенов и супрессорных генов [3–5]. Примечательно, что первые предиктивные молекулярно-генетические тесты в онкологии появились благодаря случайным открытиям. Например, первые ингибиторы *EGFR* — гефитиниб и эрлотиниб — разрабатывались исходя из наличия гиперэкспрессии этого рецептора в большинстве опухолей эпителиального происхождения, включая немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). Вопреки ожиданиям, доля пациентов, которые ответили на терапию, оказалась низкой. Ретроспективный анализ опухолей, которые реагировали на назначение ингибиторов *EGFR*, выявил ранее неизвестные мутации в гене *EGFR*, которые и являлись причиной беспрецедентной чувствительности НМРЛ к гефитинибу и эрлотинибу [6].

На испытания терапевтических антител к рецептору *EGFR*, препаратам эрбитукс и вектибикс, изначально отбирались только пациенты с *EGFR*-экспрессирующими опухолями толстой кишки. Последующие исследования показали, что ответ на лечение не зависит от уровня экспрессии *EGFR*, однако возможен только при отсутствии мутаций в генах семейства *RAS* [7, 8]. Случайностью было и выявление высокой активности кризотиниба против опухолей с транслокациями *ALK* и *ROS1* — этот препарат изначально разрабатывался для лечения новообразований с амплификацией гена *MET* [9]. Следует отметить, что далеко не всегда выявление потенциальной мишени для таргетной терапии сопровождается разработкой эффективного лекарственного препарата. Ген *KRAS*, например, относится к числу первых открытых онкогенов, тем не менее лишь совсем недавно удалось создать препараты, активные в отношении определённого типа мутаций *KRAS* при отдельных локализациях опухолей [10]. Сегодня продолжается как разработка новых таргетных средств, так и уточнение спектра молекулярных дефектов, при которых эти лекарства демонстрируют клиническую активность.

Предиктивные тесты можно подразделить на несколько категорий. Во-первых, некоторые мутации непосредственно влияют на конформацию киназных доменов соответствующих белков (*EGFR*, *BRAF*); действие таргетных препаратов в подобной ситуации направлено на подавление активности мутантных молекул. В других случаях мутации не затрагивают киназный домен, но вызывают гиперэкспрессию онкогена и/или увеличивают его стабильность (амплификация *HER2*; транслокации *ALK*, *ROS1*, *RET*; мутации, ассоциированные с нарушением сплайсинга и делецией 14 экзона *MET*). В роли специфичной для опухоли мишени в данной ситуации выступают не качественные, а количественные отличия определённого белка. Необходимо отметить, что один и тот же онкоген в разных опухолях может быть затронут молекулярными повреждениями разного типа (например, амплификация и точковые мутации *HER2*), и это необходимо учитывать при выборе диагностического теста, оценке его результатов и подборе таргетных средств. Наконец, ряд тестов помогает охарактеризовать интегральные свойства генома раковой клетки, такие как высокая мутационная нагрузка, связанная с повышенной иммуногенностью опухоли, или недостаточность систем репарации ДНК, ассоциированная с высокой чувствительностью к конкретным химио- или таргетным препаратам. В данном обзоре кратко представлены предиктивные молекулярно-генетические тесты, применяемые в онкологии.

Стандартные мутационные тесты, применяемые при наиболее частых разновидностях опухолей

Немелкоклеточный рак легкого

НМРЛ подразделяется на два основных гистологических подтипа: плоскоклеточный и неплоскоклеточный. При плоскоклеточном НМРЛ ДНК-диагностика не показана в связи с тем, что при этой разновидности рака очень редко встречаются клинически значимые мутации [11, 12].

В случае неплоскоклеточного НМРЛ наиболее частыми и значимыми с точки зрения выбора лечения молекулярными дефектами являются мутации в гене *EGFR*. Примечательно, что повреждения киназного домена *EGFR* высокоспецифичны именно для аденокарцином легкого. Они встречаются только в 10–20% случаев у больных европейской расы, и, по невыясненной на сегодняшний день причине, приблизительно в половине аденокарцином легкого у пациентов азиатского/дальневосточного происхождения (Япония, Китай, Корея, ряд стран Юго-Восточной Азии) [13]. Наличие мутаций *EGFR* ассоциировано с отсутствием курения в анам-

незе и с женским полом. К наиболее частым типам повреждений *EGFR* относятся делеции в 19 экзоне, не приводящие к сдвигу рамки считывания, а также миссенс-замена *L858R* в 21 экзоне, причем первая разновидность мутаций обуславливает более выраженный ответ на таргетную терапию [14]. Расширенный анализ последовательности экзонов 18–21 позволяет выявлять более редкие мутации, также связанные с чувствительностью к ингибиторам *EGFR*: замены в кодонах 709, 719, 768 и 861, инсерции в экзоне 19 [15, 16]. Спектр клинически значимых повреждений *EGFR* продолжает расширяться с внедрением в практику новых разновидностей таргетных препаратов: например, недавно было одобрено к применению анти-*EGFR/MET* антитело амивантанаб, эффективное в случае активирующих инсерций в экзоне 20 *EGFR* [17, 18]. Самая частая причина приобретенной резистентности опухолей легкого, изначально чувствительных к ингибиторам *EGFR* первого поколения — мутация *T790M*, нарушающая связывание с этими препаратами. Резистентность к таргетному лечению у подобных пациентов может быть преодолена с использованием более нового анти-*EGFR* препарата — осимертиниба, однако, в дальнейшем зачастую возникают новые активирующие мутации, обеспечивающие резистентность и к осимертинибу, например, *C797S* [19].

Транслокации, вовлекающие киназный домен гена *ALK*, встречаются приблизительно в 5% случаев неплоскоклеточного НМРЛ, а частота перестроек *ROS1* и *RET* достигает примерно 2% для каждой из киназ. Перестройки *ALK*, *ROS1*, *RET*, как и мутации *EGFR*, ассоциированы с женским полом и отсутствием стажа курения, при этом эти транслокации наблюдаются чаще у молодых больных [20, 21]. Все вышеперечисленные транслокации ассоциированы с исключительно благоприятным прогнозом при назначении соответствующего таргетного лечения: в нескольких исследованиях медиана выживаемости больных метастатическим НМРЛ с подобными перестройками намного превысила пятилетний рубеж, достигая у некоторых категорий пациентов почти десяти лет [20–23].

Ряд сплайсинговых мутаций в гене *MET* приводит к утрате экзона 14, что замедляет деградацию соответствующего белка, способствует его стабилизации и активации *MET*-зависимого сигнального каскада. Общая частота делеций экзона 14 составляет примерно 2–2,5% среди не-селектированных случаев НМРЛ, но у пожилых больных они встречаются в несколько раз чаще [24]. Недавно ингибитор тирозинкиназы *MET* капмагиниб был одобрен для лечения этой категории НМРЛ [25–27].

Современные клинические рекомендации предполагают анализ НМРЛ на предмет замен в 600 кодоне гена *BRAF*. Они встречаются примерно в 1,5% случаев НМРЛ и обуславливают чувствительность к комбинации ингибиторов *BRAF* и *MEK* [12].

Примерно в 30% неплоскоклеточных НМРЛ обнаруживаются активирующие мутации в генах семейства *RAS*. Спектр нуклеотидных замен в этих генах различен у курильщиков и некурящих пациентов [28]. Разработка низкомолекулярных ингибиторов мутантных форм *RAS* является непростой задачей [10]. На данный момент эффективные антагонисты разработаны только для одного мутантного варианта *KRAS*, p.G12C, который встречается среди НМРЛ с частотой ~10–15%. Эта замена особенно характерна для опухолей легкого у курильщиков: она встречается у каждого шестого такого пациента. Первые клинические испытания ингибиторов *KRAS* G12C показали хорошие результаты [29, 30] и привели к одобрению препарата соторасиба [31]. Остальные мутации *RAS* пока не удается использовать в качестве мишеней для таргетных препаратов. Тем не менее, многие лаборатории практикуют анализ всех «горячих точек» генов *RAS* при НМРЛ в качестве своего рода «контроля качества» диагностического процесса, поскольку наличие мутации *RAS* позволяет надежно исключить другие клинически значимые драйверные мутации [12].

Повреждения гена *HER2* встречаются менее чем в 2% НМРЛ, причем в подавляющем большинстве случаев они представлены активирующими микромутациями в киназном домене белка. Подобные опухоли уязвимы перед целым рядом экспериментальных препаратов, находящихся в процессе клинических испытаний I–II фазы [32].

В настоящее время анализ всех вышеперечисленных генов является обязательной частью обследования пациентов, страдающих неплоскоклеточным НМРЛ, при этом он должен быть выполнен до назначения системного лечения. Эта задача зачастую связана с техническими сложностями, потому что большинство случаев НМРЛ диагностируется на поздней стадии заболевания, и единственным доступным для генотипирования материалом является скудная по объему биопсия. Кроме того, все эти многочисленные тесты должны быть выполнены в сжатые сроки, так как при НМРЛ даже относительно небольшая задержка существенно ухудшает эффективность терапии. Несмотря на высокую стоимость, секвенирование нового поколения (NGS), позволяющее оценить статус всех значимых мутаций одновременно, все чаще используется в качестве рутинного метода диагностики. Существуют, од-

нако, и вполне конкурентоспособные алгоритмы ПЦР-диагностики, позволяющие быстро и с меньшей себестоимостью провести полный и высокочувствительный анализ НМРЛ на предмет наличия клинически значимых микромутаций и генных перестроек [12].

Рак толстой кишки

Метастатический рак толстой кишки (РТК) — первая разновидность злокачественных опухолей, при которой молекулярное тестирование стало обязательным компонентом терапевтического алгоритма. Практически во всех случаях этого заболевания наблюдается активация сигнального каскада *RAS/RAF/MEK*. Она может быть связана как с гиперэкспрессией мембранных рецепторных тирозинкиназ, таких как EGFR (существенно реже, *HER2*), так и с активирующими точковыми мутациями нижележащих участников сигнального каскада: онкогенов *KRAS*, *NRAS* или *BRAF* [33]. Терапевтические возможности анти-EGFR антител распространяются лишь на первую категорию опухолей, поэтому наличие мутаций в генах *KRAS* и *NRAS* считается абсолютным противопоказанием к назначению цетуксимаба и панитумумаба. Мутации в гене *KRAS* выявляют почти в половине случаев РТК, а повреждения *NRAS* — в 5–7% РТК. Тестирование генов семейства *RAS* при РТК — сравнительно трудоемкая процедура, так как подразумевает анализ экзонов 2, 3 и 4 каждого гена [34]. Ложно-негативные результаты тестирования, нередко связанные с неудачной микродиссекцией или недостаточной чувствительностью ДНК-диагностики, влекут существенные риски для здоровья больного: известно, что назначение анти-EGFR препаратов больным РТК с мутациями *RAS* может провоцировать более быстрое прогрессирование заболевания [35]. Исключение присутствия мутаций в генах *RAS* может потребовать значительного времени. В этой связи в ряде исследований был апробирован подход, при котором всем пациентам на первый цикл назначалась стандартная химиотерапия без добавления таргетного препарата; позже, уже на втором цикле, больным, у которых тестирование не обнаружило мутаций в генах *RAS*, в терапевтическую схему включались анти-EGFR препараты. Оказалось, что при РТК подобная задержка при назначении анти-EGFR антител не влияет на результаты лечения [36]. Помимо «горячих точек мутагенеза» в 12, 13, 59, 61 и 146 кодонах, существует множество более редких аминокислотных замен, распределённых по всей последовательности генов *RAS*. Большинство, хотя и не все из них, также ассоциированы с активацией *RAS*-зависимого сигнального пути и резистентностью к анти-EGFR терапии [37].

По сравнению с остальными мутациями в гене *KRAS*, замены G12C редко встречаются в опухолях толстой кишки. Эффективность ингибиторов *KRAS* G12C в контексте G12C-позитивного РТК, по-видимому, существенно ниже, чем при НМРЛ, хотя перспективы подобной терапии продолжают изучаться в рамках различных клинических испытаний [10, 29]. Следует отметить, что замена G12C в гене *KRAS* типична для редких *MUTYH*-ассоциированных наследственных опухолей толстой кишки, имеющих высокую мутационную нагрузку, выраженную лимфоцитарную инфильтрацию и, как следствие, чувствительных к иммунотерапии [38]. Среди G12C-позитивных РТК доля *MUTYH*-ассоциированных новообразований составляет более 5%, что делает оправданным скрининг таких больных на предмет наличия наследственных мутаций в гене *MUTYH* [39, 40].

Мутация V600E в гене *BRAF* встречается в 5–10% случаев РТК и является неблагоприятным прогностическим маркером [41]. Фармакологическое подавление *BRAF* при РТК приводит к запуску петли обратной связи, итогом которой оказывается гиперактивация *EGFR*: клинические испытания монотерапии *BRAF*-ингибиторами при РТК потерпели неудачу, в то время как сочетанное применение блокаторов *EGFR* и *BRAF* дало обнадеживающие результаты [42, 43].

Приблизительно в 2% РТК наблюдается амплификация и гиперэкспрессия *HER2* — такие опухоли чувствительны к анти-*HER2* терапии [44].

Примерно 5–15% РТК характеризуются высоким уровнем микросателлитной нестабильности (high level microsatellite instability, MSI-H) из-за дефекта системы репарации неспаренных оснований ДНК (mismatch repair deficiency, dMMR). Такие опухоли накапливают значительное количество инсерций/делеций в последовательностях ДНК, состоящих из одного или нескольких повторяющихся нуклеотидов (микросателлитные повторы). Мутации в наиболее информативных микросателлитных повторах могут быть детектированы путем электрофоретического разделения фрагментов ДНК или проведения NGS [45]. ИГХ-окрашивание белков системы репарации неспаренных оснований ДНК считается допустимым эквивалентом молекулярно-генетического тестирования, поскольку фенотип MSI-H сопровождается потерей экспрессии белков MLH1 и PMS2, либо MSH2 и MSH6 [46]. При этом паттерн потери экспрессии указывает на ген, в котором локализуется приобретенное или наследственное повреждение. Фенотип MSI-H у молодых пациентов и/или в семейных случаях часто связан с синдромом Линча, поэтому в этих случаях следует выполнять анализ на-

следственных мутаций в генах *MMR*. MSI-H в спорадических опухолях кишки обычно вызван соматической инактивацией гена *MLH1* путем метилирования его промоторной области; такой механизм инактивации *MLH1* очень характерен для пожилых пациентов и часто сопровождается мутацией *BRAF* V600E. Метастатический MSI-H/dMMR РТК хорошо поддается лечению при помощи ингибиторов контрольных точек иммунного ответа [46–48].

Рак молочной железы

Амплификация онкогена *HER2/neu* — одна из первых соматических мутаций, обнаруженных в опухолях человека [4]. Это повреждение встречается в четверти случаев рака молочной железы (РМЖ). Изначально оно служило исключительно прогностическим маркером: при применении стандартной цитотоксической химиотерапии *HER2*-позитивный РМЖ отличается крайней агрессивностью и плохим прогнозом [49]. Однако внедрение таргетных средств, нацеленных на эту молекулу, совершило переворот в лечении РМЖ, превратив *HER2*-позитивный рак в сравнительно легко контролируемый подтип заболевания [50, 51]. Уже давно оценка статуса *HER2* (амплификации и/или гиперэкспрессии) стала одним из базовых компонентов стандартного обследования при РМЖ. Обычно тестирование осуществляется при помощи ИГХ и в сомнительных случаях подтверждается FISH, однако, некоторые специалисты рекомендуют сразу начинать анализ с более объективных и независимых от качества материала методик ДНК-диагностики [52, 53].

В 15–40% РМЖ выявляют активирующие мутации в онкогене *PIK3CA* — они оказывают антиапоптотическое действие и обуславливают резистентность к широкому спектру терапевтических агентов. Недавно для лечения гормонозависимого *HER2*-отрицательного распространенного РМЖ с мутациями *PIK3CA* был одобрен ингибитор *PIK3CA* алпелисиб. Это лекарственное средство одинаково эффективно подавляет активность мутантного и неизмененного белка, однако в случае отсутствия активирующих мутаций опухолевые клетки РМЖ, по-видимому, не зависят от активности *PIK3CA*. В самом деле, включение ингибитора этой молекулы в терапевтические схемы не помогает больным с отсутствием мутаций *PIK3CA*. Вместе с тем, участие *PIK3CA* в некоторых физиологических процессах, например, трансмембранном переносе глюкозы, обуславливает побочные эффекты, такие как частое возникновение гипергликемии у пациентов, получающих алпелисиб [54].

До 5–8% РМЖ возникают в результате наследственных дефектов генов *BRCA1* или *BRCA2*.

Один из существенных этапов канцерогенеза в этом случае — соматическая инактивация оставшейся копии гена *BRCA1/2*, сопряженная с нарушением репарации двухцепочечных разрывов ДНК по механизму гомологичной рекомбинации (homologous recombination deficiency, HRD). *BRCA1/2*-ассоциированные опухоли необычайно чувствительны к препаратам платины, а также ингибиторам PARP [55, 56].

Иные опухолевые локализации

Более чем в половине случаев меланом кожи присутствуют активирующие мутации в онкогене *BRAF*. Наиболее частое повреждение в этом гене, замена V600E, служит мишенью для ряда ингибиторов *BRAF*: вемурафениба, дабрафениба и энкорафениба. Эти препараты действенны и против ряда других, более редких мутаций в кодоне 600, таких как V600K. Помимо мутаций, затрагивающих кодон 600, встречаются и иные молекулярные повреждения, активирующие молекулу *BRAF* благодаря различным механизмам. Многие из них резистентны к *BRAF* ингибиторам. Подавление *BRAF* в меланомах вызывает компенсаторную активацию киназ MEK, поэтому комбинация ингибиторов *BRAF* и MEK значительно эффективнее анти-*BRAF* монотерапии [57].

Приблизительно 15% меланом слизистых оболочек и акральных меланом содержат активирующие мутации тирозинкиназного рецептора KIT — большая часть этих мутаций ассоциирована с чувствительностью к иматинибу и/или нилотинибу [58, 59].

Другая категория опухолей, для лечения которых используется иматиниб — гастроинтестинальные стромальные опухоли (gastrointestinal stromal tumors, GIST): в 70% случаев в них встречаются активирующие мутации в экзонах 9, 11, 13 или 17 гена *KIT*, или, реже, в экзонах 12, 14 и 18 гена *PDGFRA* (<5%) [60, 61]. В этих генах также обнаруживаются мутации, связанные с первичной резистентностью к иматинибу (D842V в гене *PDGFRA* (экзон 18); D816V в гене *KIT* (экзон 17)), они присутствуют приблизительно в 10% GIST. Недавно получил одобрение препарат авапритиниб, активный против наиболее частой иматиниб-резистентной замены D842V в гене *PDGFRA* [62].

Рак щитовидной железы (РЩЖ) подразделяется по происхождению опухолевых клеток на фолликулярный (папиллярный, фолликулярный, низкодифференцированный или анапластический рак) и медуллярный подтип [63]. Более чем в половине случаев папиллярного рака выявляют мутации V600E в гене *BRAF*, и такие новообразования чувствительны к *BRAF*-ингибиторам [64]. До 20% папиллярных РЩЖ характеризуются наличием перестроек, вовлека-

ющих ген *RET*. Кроме того, среди медуллярных карцином, составляющих 5% от всех РЩЖ, около четверти случаев обусловлены наследственными точковыми мутациями в этом гене, а среди спорадических случаев еще две трети связаны с соматическими активирующими повреждениями *RET* [65]. *RET*-ассоциированные опухоли чувствительны к препаратам, подавляющим активность этой тирозинкиназы [66].

Холангиокарцинома — агрессивное, плохо контролируемое, как правило, химиорезистентное новообразование [67]. Среди карцином внутривенечных желчных протоков в 20% случаев выявляют активирующие транслокации гена *FGFR2*: такие опухоли поддаются лечению ингибитором FGFR пемигатинибом [68]. Еще 10–20% случаев характеризуются наличием мутаций в генах *IDH1* и *IDH2* [69]. Накопление в таких новообразованиях 2-гидроксиглутарата влечет масштабные эпигенетические изменения генома. К сожалению, использование ингибитора мутированного *IDH1/2* для этой категории новообразований привело лишь к пограничным клиническим эффектам [70]. Небольшая доля случаев рака желчного пузыря приходится на опухоли с мутацией V600E в гене *BRAF*. В клиническом испытании фазы II, включавшем 43 таких пациента, относительно хорошую эффективность продемонстрировала комбинация дабрафениба и ингибитора MEK траметиниба [71]. Опыт применения комбинации анти-EGFR препаратов и *BRAF* ингибиторов при раке желчного пузыря ограничен пока одним сообщением о случае, который продемонстрировал полный ответ на вемурафениб, дабрафениб и иринотекан [72].

Основное молекулярное повреждение, служащее показанием к таргетному лечению при опухолях мочевыводящих путей — активирующие точковые замены в гене *FGFR3*, встречающиеся в 20% этих новообразований. Пемигатиниб продемонстрировал хорошую клиническую активность в этой категории новообразований [73]. Из-за низкой селективности препарат также ингибирует FGFR1, что может сопровождаться гиперфосфатемией, выраженность которой прямо зависит от концентрации пемигатиниба в крови. Интересно, что эффективность пемигатиниба при уротелиальном раке в основном ограничена пациентами, у которых в качестве побочного эффекта наблюдалась выраженная гиперфосфатемия [74].

Тесты для интегральной оценки характеристик опухолевого генома

Опухолевая мутационная нагрузка (tumor mutation burden, TMB) — показатель общего количества мутаций в геноме опухолевой клетки.

Ее повышение наблюдается в случаях, когда этиология опухоли связана с воздействием канцерогенов (рак легкого, злокачественная меланома), а также если развитие новообразования сопряжено с повреждением систем репарации ДНК. Чем выше ТМВ, тем выше иммуногенность опухоли, которая, в свою очередь, ассоциирована с вероятностью ответа на иммунотерапию. Несмотря на отличия в применяемых методах оценки и критериях выделения высокого уровня ТМВ, предиктивная роль этого показателя была убедительно продемонстрирована для разных опухолевых локализаций [75]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило использование пембролизумаба для лечения опухолей с ТМВ, превышающей 10 мутаций на мегабазу [76, 77]. Для оценки ТМВ требуется NGS-анализ, предусматривающий либо полноэкзомное, либо выборочное секвенирование репрезентативных регионов генома. Ряд опухолевых локализаций, для которых оценка ТМВ может быть рекомендована в качестве рутинной процедуры, приведен в руководстве ESMO [11]. Большой стаж курения может рассматриваться как эквивалент высокой ТМВ без подтверждения при помощи NGS-тестов [78].

Новообразования, демонстрирующие феномен MSI-H, фактически представляют собой особую разновидность опухолей с высоким уровнем ТМВ. Статус MSI может быть определен с помощью панели стандартных микросателлитных маркеров (MSI-H) или с использованием ИГХ (dMMR); NGS в этих целях целесообразно применять лишь в отдельных спорных случаях, например, демонстрирующих дискордантность по результатам ИГХ и ПЦР-теста [46]. Есть и иные примеры дефектов репарации, вызывающих «специфическое» повышение уровня ТМВ. *MUTYH*-ассоциированные опухоли характеризуются дефектом эксцизионной репарации оснований ДНК и большим числом замен вида *G:C>T:A* [38, 79]. Также гипермутабельность характерна для опухолей, ассоциированных с наследственными и соматическими дефектами полимераз *POLE* и *POLD1* [80].

Рак яичника (РЯ) и трижды-негативный РМЖ, а также некоторые иные опухоли часто характеризуются дефектом репарации ДНК посредством гомологичной рекомбинации (*HRD*). Как правило, нарушения работы этой системы вызваны биаллельной инактивацией *BRCA1*, *BRCA2* или иных функционально связанных с гомологичной рекомбинацией генов. Невозможность эффективной репарации двухцепочечных разрывов ДНК сопряжена с накоплением множественных нарушений копийности/хромосомных

перестроек в таких опухолях. Свойственный *HRD*-позитивным новообразованиям фенотип (*BRCAness*) характеризуется высокой чувствительностью опухоли к соединениям платины, митомицину С, ингибиторам *PARP*. Наиболее частой причиной этой разновидности хромосомной нестабильности является биаллельная инактивация генов *BRCA1/BRCA2* при наследственном раке молочной железы и яичников [81, 82]. Иногда у гетерозиготных носителей мутаций не происходит соматической инактивации оставшегося аллеля вовлеченного гена. В таких новообразованиях нет значимого нарушения репарации ДНК и отсутствует фенотип *BRCAness*, поэтому можно рекомендовать дополнять выявление наследственных мутаций тестом на предмет потери гетерозиготности (loss of heterozygosity, *LOH*) в опухолевой ткани [83, 84]. Существуют различные, пока не стандартизированные методики на основе NGS, позволяющие выявить *HRD* по наличию характерного паттерна хромосомной нестабильности. Следует отметить, что спорадические опухоли с фенотипом *BRCAness* часто менее чувствительны к препаратам платины и ингибиторам *PARP*, чем опухоли с наследственными мутациями *BRCA1/2*. Продолжаются попытки упростить тестирование *HRD* и адаптировать его к повседневному клиническому использованию [85].

Молекулярная мишень и ее контекст

Идея таргетной терапии основана на предположении, что само по себе присутствие в опухоли точки приложения для фармакологического действия лекарства равнозначно чувствительности к препарату. Хотя в целом это утверждение нередко справедливо, оно представляет собой чрезмерное упрощение и может нуждаться в уточнении в зависимости от контекста — прежде всего, гистологического происхождения опухоли. Например, *BRAF*-позитивные меланомы, практически не экспрессирующие *EGFR*, хорошо поддаются терапии комбинацией ингибиторов *BRAF* и *MEK*; эта же комбинация демонстрирует активность в отношении *BRAF*-позитивных опухолей легкого. В то же время в случае *BRAF V600E*-мутированных РТК требуется подавить сигнальный каскад, запускаемый *EGFR* — поэтому в данном случае в дополнение к ингибиторам *BRAF* необходимо применение анти-*EGFR* антител [42, 43, 86]. Монотерапия ингибиторами *KRAS G12C* эффективна для лечения НМРЛ, но не РТК; интересно, что в качестве причины резистентности РТК предполагается схожий механизм компенсаторной гиперэкспрессии *EGFR* [29, 87]. Ингибиторы *IDH1/2* хорошо зарекомендовали себя для ле-

чения IDH-позитивного острого миелоидного лейкоза, но показали скромные результаты у пациентов с IDH-мутантными глиобластомами и холангиокарциномами [88-90]. Ингибиторы PIK3CA действенны в случае РМЖ, но не показали значимого эффекта при опухолях других локализаций. Может иметь значение тот факт, что при РМЖ используется комбинация аллелисиба и гормонотерапии, в случаях же иных локализаций ингибитор PIK3CA назначался в монорежиме [54, 91, 92].

Несколько биомаркеров получили от FDA статус «независимых от опухолевой локализации» (tumor-agnostic) [77]. Первым из них стала микросателлитная нестабильность (MSI-H): данный феномен характерен для карцином эндометрия, РТК, рака желудка, реже встречается в иных опухолях; при этом в случае наличия MSI-H иммунотерапия может быть назначена вне зависимости от локализации новообразования [93, 94]. Также универсальным критерием отбора больных для лечения ингибиторами контрольных точек иммунного ответа может быть высокий уровень TMB [76]. Перестройки, вовлекающие *NTRK1/2/3*, часто встречаются в опухолях детского возраста и редко — в новообразованиях у взрослых; эти молекулярные дефекты ассоциированы с ответом на энтрактиниб и ларотректиниб [95, 96].

Хотя транслокации *ALK*, *ROS1* и *RET* формально не включены в число “tumor-agnostic” маркеров, они встречаются в различных типах опухолей и обуславливают чувствительность к соответствующим препаратам [66, 97–100]. Если амплификация *HER2* сопровождается гиперэкспрессией, она тоже может служить примером универсальной молекулярной мишени, относительно независимой от конкретного опухолевого контекста [101, 102].

Мультигенное тестирование для выбора лечения

Предположение о клинической значимости молекулярной мишени вне зависимости от типа опухоли лежит в основе разработки мультигенных NGS-панелей, которые включают в себя весь перечень известных предиктивных биомаркеров и служат для выбора эффективной терапии [77]. Безусловно, оптимальной, но пока трудно реализуемой была бы возможность получить исчерпывающую информацию обо всех молекулярных мишенях и значимых характеристиках опухолевого генома (TMB (MSI-H), HRD) в каждом случае онкологического заболевания. На практике широкое распространение NGS-тестирования осложняется как высокой стоимостью анализа, так и длительностью выполнения

теста и обработки полученной информации. Помимо экономических и потенциально преодолемых логистических трудностей, необходимо обозначить и некоторые концептуальные проблемы, связанные с внедрением мультигенного тестирования.

Лишь малое число известных биомаркеров (*EGFR*, *BRAF*, *KRAS G12C*, *MET*, *HER2*, *ALK*, *ROS1*, *RET*, *NTRK*, *BRCA1/2*, *MSI-H*, высокий уровень TMB, HRD) достоверно ассоциировано с ответом на таргетные препараты и может поэтому служить основой для принятия терапевтических решений [77]. Вместе с тем, в состав мультигенных панелей обычно входит намного больше генов, в том числе, с не до конца ясной предиктивной значимостью. Известен целый ряд клинических исследований, в которых был апробирован мультигенный поиск молекулярных мишеней среди пациентов, исчерпавших возможности стандартного лечения, вне зависимости от опухолевой локализации [103–106]. Одно из наиболее известных таких испытаний, I-PREDICT, продемонстрировало чрезвычайно высокий уровень назначения терапии на основании клинически значимых биомаркеров (49% случаев) [105]. Необходимо отметить, что в число значимых маркеров при этом вошли, к примеру, мутации в гене *TP53*, интерпретированные как основание для назначения антиангиогенной терапии, но при этом *de facto* не обладающие доказанной предиктивной значимостью [107, 108]. Во многих аналогичных исследованиях сложно отделить долю удачных диагностических находок, приведших к объективному ответу опухоли на соответствующее лечение при обнаружении хорошо известных биомаркеров в «традиционных» ситуациях, от неожиданных успехов теста, которые были бы невозможны при следовании стандартным диагностическим алгоритмам. Подобные исследования включают очень разнородные группы опухолей, при этом они анализируют как «очевидные» мишени с высочайшей вероятностью успеха соответствующей терапии, так и экспериментальные, плохо охарактеризованные маркеры, поэтому оценить их реальную клиническую успешность крайне затруднительно [104–106].

Европейское медицинское онкологическое общество (ESMO) сформулировало рекомендации по применению NGS-тестирования в практической онкологии. Согласно данным рекомендациям, рутинное применение NGS оправдано лишь при узком спектре опухолей (НМРЛ, рак яичника, рак предстательной железы, холангиокарцинома) и для относительно небольшого количества генов с хорошо доказанной предиктивной значимостью. Расширение этого спектра ассоциировано с очень небольшим увеличением

вероятности обнаружить значимое для лечения молекулярное событие, поэтому оно допустимо только в рамках клинических испытаний, или же требует четкого информирования о высокой стоимости теста и низкой вероятности получения полезного результата [11, 109].

Заключение

Появление ДНК-тестов и таргетных препаратов, нацеленных на определяемые этими тестами мутации, приносит неоценимую пользу определённой доле онкологических пациентов. Однако число лиц, у которых обнаруживаются клинически значимые повреждения, относительно невелико, в связи с чем большинство онкологических больных не получает таргетного лечения. Практически все основные разновидности опухолей были подвергнуты систематическим экзомным исследованиям, и эти усилия привели к обнаружению лишь умеренного числа новых потенциальных мишеней [110–112]. Представляется, что подход, состоящий в разработке лекарств для подавления единичных активированных в опухолях молекул, постепенно истощает себя, поэтому многие специалисты призывают сконцентрировать усилия на поиске средств, воздействующих на более универсальные мишени. Такими уязвимыми особенностями злокачественных клеток могут быть, например, активация определенных сигнальных путей или наличие значимых метаболических перестроек [113, 114]. Изменения на уровне ДНК представляют собой лишь часть молекулярных характеристик опухоли, поэтому предпринимаются попытки интегрировать геномные, транскриптомные, протеомные и метаболомные данные для принятия терапевтических решений [104, 115]. Хотя молекулярная медицина направляет разработку новых методов лечения рака, она может обеспечить значимый прорыв только в сочетании с инновациями в клиническом ведении онкологических пациентов. Ранняя диагностика и скрининг злокачественных заболеваний по-прежнему будут играть важнейшую роль в борьбе с раком, и одно из прорывных направлений в этой области — молекулярные тесты в рамках «жидкостной биопсии» [116]. Значимым аспектом клинической практики становится мониторинг молекулярной эволюции опухоли в ходе терапии, включая раннее выявление приобретенной лекарственной устойчивости [117]. Ещё одно важное направление клинических исследований — интеграция системной терапии в схемы лечения ранних стадий рака [118]. Как и в иных сферах медицины, взаимодействие

между клиническими и лабораторными специалистами неизменно остается решающим фактором успеха в лечении рака.

Вклад авторов:

Янус Г.А., Иевлева А.Г. — разработка концепции научной работы, составление черновика статьи;

Янус Г.А., Алексахина С.Н. — поиск и анализ данных литературы (различные аспекты);

Иевлева А.Г., Имянитов Е.Н. — критический анализ работы и редактирование текста с внесением ценного интеллектуального содержания.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Данная работа поддержана грантом РНФ № 20-15-00244

ЛИТЕРАТУРА

1. Remick DG, Kunkel SL, Holbrook EA, Hanson CA. Theory and applications of the polymerase chain reaction // *Am J Clin Pathol.* 1990;93(4 Suppl 1):S49–54.
2. Claussnitzer M, Cho JH, Collins R et al. A brief history of human disease genetics // *Nature.* 2020;577(7789):179–189. doi:10.1038/s41586-019-1879-7
3. McCoy MS, Toole JJ, Cunningham JM et al. Characterization of a human colon/lung carcinoma oncogene // *Nature.* 1983;302(5903):79–81. doi:10.1038/302079a0
4. Semba K, Kamata N, Toyoshima K, Yamamoto T. A v-erbB-related protooncogene, c-erbB-2, is distinct from the c-erbB-1/epidermal growth factor-receptor gene and is amplified in a human salivary gland adenocarcinoma // *Proc Natl Acad Sci USA.* 1985;82(19):6497–501. doi:10.1073/pnas.82.19.6497
5. Yamazaki H, Fukui Y, Ueyama Y et al. Amplification of the structurally and functionally altered epidermal growth factor receptor gene (c-erbB) in human brain tumors // *Mol Cell Biol.* 1988;8(4):1816–1820. doi:10.1128/mcb.8.4.1816-1820.1988
6. Marx J. Medicine. Why a new cancer drug works well, in some patients. *Science.* 2004;304(5671):658–659. doi:10.1126/science.304.5671.658a
7. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJSr et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor // *J Clin Oncol.* 2004;22(7):1201–1208. doi:10.1200/JCO.2004.10.182
8. Baselga J, Rosen N. Determinants of RASistance to anti-epidermal growth factor receptor agents // *J Clin Oncol.* 2008;26(10):1582–4. doi:10.1200/JCO.2007.15.3700
9. Poon CC, Kelly JJ. Development of crizotinib, a rationally designed tyrosine kinase inhibitor for non-small cell lung cancer // *Int J Cancer.* 2017;140(9):1945–1954. doi:10.1002/ijc.30533
10. Herdeis L, Gerlach D, McConnell DB, Kessler D. Stopping the beating heart of cancer: KRAS reviewed // *Curr Opin Struct Biol.* 2021;71:136–147. doi:10.1016/j.sbi.2021.06.013

11. Mosele F, Remon J, Mateo J et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group // *Ann Oncol.* 2020;31(11):1491–1505. doi:10.1016/j.annonc.2020.07.014
12. Imyanitov EN, Iyevleva AG, Levchenko EV. Molecular testing and targeted therapy for non-small cell lung cancer: Current status and perspectives // *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021;157:103194. doi:10.1016/j.critrevonc.2020.103194
13. Shi Y, Au JS, Thongprasert S et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER) // *J Thorac Oncol.* 2014;9(2):154–162. doi:10.1097/JTO.0000000000000033
14. Reguart N, Remon J. Common EGFR-mutated subgroups (Del19/L858R) in advanced non-small-cell lung cancer: chasing better outcomes with tyrosine kinase inhibitors // *Future Oncol.* 2015;11(8):1245–1257. doi:10.2217/fon.15.15
15. Iyevleva AG, Mitiushkina NV, Karaseva NA et al. Lung carcinomas with EGFR exon 19 insertions are sensitive to gefitinib treatment // *J Thorac Oncol.* 2014;9(4):e31–3. doi:10.1097/JTO.0000000000000106
16. Koopman B, Cajiiao Garcia BN, Kuijpers CCHJ et al. A Nationwide Study on the Impact of Routine Testing for EGFR Mutations in Advanced NSCLC Reveals Distinct Survival Patterns Based on EGFR Mutation Subclasses // *Cancers (Basel).* 2021;13(14):3641. doi:10.3390/cancers13143641
17. Syed YY. Amivantamab: First Approval // *Drugs.* 2021. doi:10.1007/s40265-021-01561-7
18. Yun J, Lee SH, Kim SY et al. Antitumor Activity of Amivantamab (JNJ-61186372), an EGFR-MET Bispecific Antibody, in Diverse Models of EGFR Exon 20 Insertion-Driven NSCLC // *Cancer Discov.* 2020;10(8):1194–1209. doi:10.1158/2159-8290.CD-20-0116
19. Lin L, Lu Q, Cao R et al. Acquired rare recurrent EGFR mutations as mechanisms of resistance to Osimertinib in lung cancer and in silico structural modelling // *Am J Cancer Res.* 2020;10(11):4005–4015.
20. Sun F, McCoach CE. Therapeutic Advances in the Management of Patients with Advanced RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer // *Curr Treat Options Oncol.* 2021;22(8):72. doi:10.1007/s11864-021-00867-8
21. Remon J, Pignataro D, Novello S, Passiglia F. Current treatment and future challenges in ROS1- and ALK-rearranged advanced non-small cell lung cancer // *Cancer Treat Rev.* 2021;95:102178. doi:10.1016/j.ctrv.2021.102178
22. Duruisseaux M, Besse B, Cadranet J et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study // *Oncotarget.* 2017;8(13):21903–21917. doi:10.18632/oncotarget.15746
23. Orlov SV, Iyevleva AG, Filippova EA et al. Efficacy of lorlatinib in lung carcinomas carrying distinct ALK translocation variants: The results of a single-center study // *Transl Oncol.* 2021;14(8):101121. doi:10.1016/j.tranon.2021.101121
24. Socinski MA, Pennell NA, Davies KD. MET Exon 14 Skipping Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer: An Overview of Biology, Clinical Outcomes, and Testing Considerations // *JCO Precis Oncol.* 2021;5:PO.20.00516. doi:10.1200/PO.20.00516
25. Drilon A, Clark JW, Weiss J et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration // *Nat Med.* 2020;26(1):47–51. doi:10.1038/s41591-019-0716-8
26. Wolf J, Seto T, Han JY et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer // *N Engl J Med.* 2020;383(10):944–957. doi:10.1056/NEJMoa2002787
27. Dhillon S. Capmatinib: First Approval // *Drugs.* 2020;80(11):1125–1131. doi:10.1007/s40265-020-01347-3
28. Mitiushkina NV, Kholmatov MM, Venina AR et al. PCR-based detection of EGFR, ALK, KRAS and BRAF mutations in Russian patients with lung adenocarcinoma: a single-center experience // *Neoplasma.* 2018;65(6):972–979. doi:10.4149/neo_2018_171225N843
29. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH et al. KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors // *N Engl J Med.* 2020;383(13):1207–1217. doi:10.1056/NEJMoa1917239
30. Skoulidis F, Li BT, Dy GK et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation // *N Engl J Med.* 2021;384(25):2371–2381. doi:10.1056/NEJMoa2103695
31. Blair HA. Sotorasib: First Approval // *Drugs.* 2021. doi:10.1007/s40265-021-01574-2
32. Lamberti G, Andrini E, Sisi M et al. Beyond EGFR, ALK and ROS1: Current evidence and future perspectives on newly targetable oncogenic drivers in lung adenocarcinoma // *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;156:103119. doi:10.1016/j.critrevonc.2020.103119
33. Svein A, Kopetz S, Lothe RA. Biomarker-guided therapy for colorectal cancer: strength in complexity // *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17(1):11–32. doi:10.1038/s41571-019-0241-1
34. Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ et al. Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline From the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and the American Society of Clinical Oncology // *J Clin Oncol.* 2017;35(13):1453–1486. doi:10.1200/JCO.2016.71.9807
35. Douillard JY, Oliner KS, Siena S et al. Panitumumab-FOLF-FOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer // *N Engl J Med.* 2013;369(11):1023–1034. doi:10.1056/NEJMoa1305275
36. Palmieri LJ, Mineur L, Tougeron D et al. Withholding the Introduction of Anti-Epidermal Growth Factor Receptor: Impact on Outcomes in RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Tumors: A Multicenter AGEO Study (the WAIT or ACT Study) // *Oncologist.* 2020;25(2):e266–e275. doi:10.1634/theoncologist.2019-0328
37. Loree JM, Wang Y, Syed MA et al. Clinical and functional characterization of atypical KRAS/NRAS mutations in metastatic colorectal cancer // *Clin Cancer Res.* 2021:clin-canres.CCR-21-0180-E.2021. doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-0180
38. Volkov NM, Yanus GA, Ivantsov AO et al. Efficacy of immune checkpoint blockade in MUTYH-associated hereditary colorectal cancer // *Invest New Drugs.* 2020;38(3):894–898. doi:10.1007/s10637-019-00842-z
39. Aimé A, Coulet F, Lefevre JH et al. Somatic c.34G>T KRAS mutation: a new prescreening test for MUTYH-associated polyposis? // *Cancer Genet.* 2015;208(7–8):390–5. doi:10.1016/j.cancergen.2015.04.005

40. Yanus GA, Akhapkina TA, Ivantsov AO et al. Spectrum of APC and MUTYH germ-line mutations in Russian patients with colorectal malignancies // *Clin Genet*. 2018;93(5):1015–1021. doi:10.1111/cge.13228
41. Johnson B, Kopetz S. Applying Precision to the Management of BRAF-Mutant Metastatic Colorectal Cancer // *Target Oncol*. 2020;15(5):567–577. doi:10.1007/s11523-020-00747-5
42. Prahallad A, Sun C, Huang S et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR // *Nature*. 2012;483(7387):100–103. doi:10.1038/nature10868
43. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer // *N Engl J Med*. 2019;381(17):1632–1643. doi:10.1056/NEJMoa1908075
44. Nowak JA. HER2 in Colorectal Carcinoma: Are We There yet? // *Surg Pathol Clin*. 2020;13(3):485–502. doi:10.1016/j.path.2020.05.007
45. Gilson P, Merlin JL, Harlé A. Detection of Microsatellite Instability: State of the Art and Future Applications in Circulating Tumour DNA (ctDNA) // *Cancers (Basel)*. 2021;13(7):1491. doi:10.3390/cancers13071491
46. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach // *Ann Oncol*. 2019;30(8):1232–1243. doi:10.1093/annonc/mdz116
47. Battaglin F, Naseem M, Lenz HJ, Salem ME. Microsatellite instability in colorectal cancer: overview of its clinical significance and novel perspectives // *Clin Adv Hematol Oncol*. 2018;16(11):735–745.
48. André T, Shiu KK, Kim TW et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer // *N Engl J Med*. 2020;383(23):2207–2218. doi:10.1056/NEJMoa2017699
49. Borg A, Tandon AK, Sigurdsson H et al. HER-2/neu amplification predicts poor survival in node-positive breast cancer // *Cancer Res*. 1990;50(14):4332–4337.
50. Murthy RK, Loi S, Okines A et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer // *N Engl J Med*. 2020;382(7):597–609. doi:10.1056/NEJMoa1914609
51. Exman P, Tolaney SM. HER2-positive metastatic breast cancer: a comprehensive review // *Clin Adv Hematol Oncol*. 2021;19(1):40–50.
52. Sauter G, Lee J, Bartlett JM et al. Guidelines for human epidermal growth factor receptor 2 testing: biologic and methodologic considerations // *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1323–1333. doi:10.1200/JCO.2007.14.8197
53. Zhang H, Moisini I, Ajabnoor RM et al. Applying the New Guidelines of HER2 Testing in Breast Cancer // *Curr Oncol Rep*. 2020;22(5):51. doi:10.1007/s11912-020-0901-4
54. André F, Ciruelos E, Rubovszky G et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer // *N Engl J Med*. 2019;380(20):1929–1940. doi:10.1056/NEJMoa1813904
55. Poupstis A, Swafe L, Patwardhan M, Stavraka C. Surgical and Systemic Treatment of Hereditary Breast Cancer: A Mini-Review With a Focus on BRCA1 and BRCA2 Mutations // *Front Oncol*. 2020;10:553080. doi:10.3389/fonc.2020.553080
56. Loibl S, Poortmans P, Morrow M et al. Breast cancer // *Lancet*. 2021;397(10286):1750–1769. doi:10.1016/S0140-6736(20)32381-3
57. Giugliano F, Crimini E, Tarantino P et al. First line treatment of BRAF mutated advanced melanoma: Does one size fit all? // *Cancer Treat Rev*. 2021;99:102253. doi:10.1016/j.ctrv.2021.102253
58. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin // *J Clin Oncol*. 2013;31(26):3182–3190. doi:10.1200/JCO.2012.47.7836
59. Lee SJ, Kim TM, Kim YJ et al. Phase II Trial of Nilotinib in Patients With Metastatic Malignant Melanoma Harboring KIT Gene Aberration: A Multicenter Trial of Korean Cancer Study Group (UN10-06) // *Oncologist*. 2015;20(11):1312–9. doi:10.1634/theoncologist.2015-0161
60. Kelly CM, Gutierrez Sainz L, Chi P. The management of metastatic GIST: current standard and investigational therapeutics // *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):2. doi:10.1186/s13045-020-01026-6
61. Nishida T, Yoshinaga S, Takahashi T, Naito Y. Recent Progress and Challenges in the Diagnosis and Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors // *Cancers (Basel)*. 2021;13(13):3158. doi:10.3390/cancers13133158
62. Heinrich MC, Jones RL, von Mehren M et al. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial // *Lancet Oncol*. 2020;21(7):935–946. doi:10.1016/S1470-2045(20)30269-2
63. Romei C, Elisei R. A Narrative Review of Genetic Alterations in Primary Thyroid Epithelial Cancer // *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1726. doi:10.3390/ijms22041726
64. Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EE et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600E)-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial // *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1272–1282. doi:10.1016/S1470-2045(16)30166-8
65. Drilon A, Hu ZI, Lai GGY, Tan DSW. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes // *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(3):151–167. doi:10.1038/nrclinonc.2017.175
66. Bradford D, Larkins E, Mushti SL et al. FDA Approval Summary: Selpercatinib for the Treatment of Lung and Thyroid Cancers with RET Gene Mutations or Fusions // *Clin Cancer Res*. 2021;27(8):2130–2135. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-3558
67. Bekaii-Saab TS, Bridgewater J, Normanno N. Practical considerations in screening for genetic alterations in cholangiocarcinoma // *Ann Oncol*. 2021:S0923–7534(21)01169-8. doi:10.1016/j.annonc.2021.04.012
68. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study // *Lancet Oncol*. 2020;21(5):671–684. doi:10.1016/S1470-2045(20)30109-1
69. Rizzo A, Ricci AD, Brandi G. IDH inhibitors in advanced cholangiocarcinoma: Another arrow in the quiver? // *Cancer Treat Res Commun*. 2021;27:100356. doi:10.1016/j.ctarc.2021.100356
70. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study //

- Lancet Oncol. 2020;21(6):796–807. doi:10.1016/S1470-2045(20)30157-1
71. Subbiah V, Lassen U, Elez E et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial // *Lancet Oncol.* 2020;21(9):1234–1243. doi:10.1016/S1470-2045(20)30321-1
 72. Silkin SV, Startsev SS, Krasnova ME et al. Complete Clinical Response of BRAF-Mutated Cholangiocarcinoma to Vemurafenib, Panitumumab, and Irinotecan // *J Gastrointest Cancer.* 2016;47(4):502–505. doi:10.1007/s12029-015-9792-2
 73. Pal SK, Rosenberg JE, Hoffman-Censits JH et al. Efficacy of BGJ398, a Fibroblast Growth Factor Receptor 1–3 Inhibitor, in Patients with Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma with FGFR3 Alterations // *Cancer Discov.* 2018;8(7):812–821. doi:10.1158/2159-8290.CD-18-0229
 74. Lyou Y, Grivas P, Rosenberg JE et al. Hyperphosphatemia Secondary to the Selective Fibroblast Growth Factor Receptor 1-3 Inhibitor Infigratinib (BGJ398) Is Associated with Antitumor Efficacy in Fibroblast Growth Factor Receptor 3-altered Advanced/Metastatic Urothelial Carcinoma // *Eur Urol.* 2020;78(6):916–924. doi:10.1016/j.eururo.2020.08.002
 75. Jardim DL, Goodman A, de Melo Gagliato D, Kurzrock R. The Challenges of Tumor Mutational Burden as an Immunotherapy Biomarker // *Cancer Cell.* 2021;39(2):154–173. doi:10.1016/j.ccell.2020.10.001
 76. Marabelle A, Fakih M, Lopez J et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study // *Lancet Oncol.* 2020;21(10):1353–1365. doi:10.1016/S1470-2045(20)30445-9
 77. Adashek JJ, Subbiah V, Kurzrock R. From Tissue-Agnostic to N-of-One Therapies: (R)Evolution of the Precision Paradigm // *Trends Cancer.* 2021;7(1):15–28. doi:10.1016/j.trecan.2020.08.009
 78. Wang X, Ricciuti B, Alessi JV et al. Smoking History as a Potential Predictor of Immune Checkpoint Inhibitor Efficacy in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer // *J Natl Cancer Inst.* 2021:djab116. doi:10.1093/jnci/djab116
 79. Viel A, Bruselles A, Meccia E et al. Specific Mutational Signature Associated with DNA 8-Oxoguanine Persistence in MUTYH-defective Colorectal Cancer // *EBioMedicine.* 2017;20:39–49. doi:10.1016/j.ebiom.2017.04.022
 80. Wang C, Gong J, Tu TY et al. Immune profiling of microsatellite instability-high and polymerase ϵ (POLE)-mutated metastatic colorectal tumors identifies predictors of response to anti-PD-1 therapy // *J Gastrointest Oncol.* 2018;9(3):404–415. doi:10.21037/jgo.2018.01.09
 81. Iyevleva AG, Imyanitov EN. Cytotoxic and targeted therapy for hereditary cancers // *Hered Cancer Clin Pract.* 2016;14(1):17. doi:10.1186/s13053-016-0057-2
 82. Ladan MM, van Gent DC, Jager A. Homologous Recombination Deficiency Testing for BRCA-Like Tumors: The Road to Clinical Validation // *Cancers (Basel).* 2021;13(5):1004. doi:10.3390/cancers13051004
 83. Maxwell KN, Wubbenhorst B, Wenz BM et al. BRCA locus-specific loss of heterozygosity in germline BRCA1 and BRCA2 carriers // *Nat Commun.* 2017;8(1):319. doi:10.1038/s41467-017-00388-9
 84. Jonsson P, Bandlamudi C, Cheng ML et al. Tumour lineage shapes BRCA-mediated phenotypes // *Nature.* 2019;571(7766):576–579. doi:10.1038/s41586-019-1382-1
 85. Sokolenko AP, Gorodnova TV, Bizin IV et al. Molecular predictors of the outcome of paclitaxel plus carboplatin neoadjuvant therapy in high-grade serous ovarian cancer patients // *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021;88(3):439–450. doi:10.1007/s00280-021-04301-6
 86. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations // *N Engl J Med.* 2015;373(8):726–36. doi:10.1056/NEJMoa1502309
 87. Amodio V, Yaeger R, Arcella P et al. EGFR Blockade Reverts Resistance to KRAS(G12C) Inhibition in Colorectal Cancer // *Cancer Discov.* 2020;10(8):1129–1139. doi:10.1158/2159-8290.CD-20-0187
 88. Stemer G, Rowe JM, Ofran Y. Efficacy and Safety Profile of Ivosidenib in the Management of Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML): An Update on the Emerging Evidence // *Blood Lymphat Cancer.* 2021;11:41–54. doi:10.2147/BLCTT.S236446
 89. Cerchione C, Romano A, Daver N et al. IDH1/IDH2 Inhibition in Acute Myeloid Leukemia // *Front Oncol.* 2021;11:639387. doi:10.3389/fonc.2021.639387
 90. Pirozzi CJ, Yan H. The implications of IDH mutations for cancer development and therapy // *Nat Rev Clin Oncol.* 2021. doi:10.1038/s41571-021-00521-0
 91. Ando Y, Iwasa S, Takahashi S et al. Phase I study of alpelisib (BYL719), an α -specific PI3K inhibitor, in Japanese patients with advanced solid tumors // *Cancer Sci.* 2019;110(3):1021–1031. doi:10.1111/cas.13923
 92. Langer CJ, Redman MW, Wade JL et al. SWOG S1400B (NCT02785913), a Phase II Study of GDC-0032 (Taselisib) for Previously Treated PI3K-Positive Patients with Stage IV Squamous Cell Lung Cancer (Lung-MAP Sub-Study) // *J Thorac Oncol.* 2019;14(10):1839–1846. doi:10.1016/j.jtho.2019.05.029
 93. Le DT, Durham JN, Smith KN et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade // *Science.* 2017;357(6349):409–413. doi:10.1126/science.aan6733
 94. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study // *J Clin Oncol.* 2020;38(1):1–10. doi:10.1200/JCO.19.02105
 95. Roviello G, D'Angelo A, Sciortino M et al. TRK fusion positive cancers: From first clinical data of a TRK inhibitor to future directions // *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;152:103011. doi:10.1016/j.critrevonc.2020.103011
 96. Rohrberg KS, Lassen U. Detecting and Targeting NTRK Fusions in Cancer in the Era of Tumor Agnostic Oncology // *Drugs.* 2021;81(4):445–452. doi:10.1007/s40265-020-01459-w
 97. de Salins V, Loganadane G, Joly C et al. Complete response in anaplastic lymphoma kinase-rearranged oncocytic thyroid cancer: A case report and review of literature // *World J Clin Oncol.* 2020;11(7):495–503. doi:10.5306/wjco.v11.i7.495
 98. Preobrazhenskaya EV, Iyevleva AG, Suleymanova AM et al. Gene rearrangements in consecutive series of pediatric inflammatory myofibroblastic tumors // *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(5):e28220. doi:10.1002/pbc.28220

99. Garcia-Pardo M, Ortega L, Fernández-Aceñero MJ et al. Molecular Profiling and Targeted Therapy in Cholangiocarcinoma: An Observational, Retrospective Multicenter Study // *J Gastrointest Cancer*. 2021;52(2):814–818. doi:10.1007/s12029-021-00622-0
100. Robertson SJ, Orme L, Teixeira R et al. Evaluation of Crizotinib Treatment in a Patient With Unresectable GIPC-ROS1 Fusion Agminated Spitz Nevi // *JAMA Dermatol*. 2021;157(7):836–841. doi:10.1001/jamadermatol.2021.0025
101. Cabel L, Fueera A, Lacroix L et al. Efficacy of histology-agnostic and molecularly-driven HER2 inhibitors for refractory cancers // *Oncotarget*. 2018;9(11):9741–9750. doi:10.18632/oncotarget.24188
102. Takahashi K, Ishibashi E, Kubo T et al. A phase 2 basket trial of combination therapy with trastuzumab and pertuzumab in patients with solid cancers harboring human epidermal growth factor receptor 2 amplification (JUPITER trial) // *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(32):e21457. doi:10.1097/MD.00000000000021457
103. Massard C, Michiels S, Fert C et al. High-Throughput Genomics and Clinical Outcome in Hard-to-Treat Advanced Cancers: Results of the MOSCATO 01 Trial // *Cancer Discov*. 2017;7(6):586–595. doi:10.1158/2159-8290.CD-16-1396
104. Rodon J, Soria JC, Berger R et al. Genomic and transcriptomic profiling expands precision cancer medicine: the WINTHER trial // *Nat Med*. 2019;25(5):751–758. doi:10.1038/s41591-019-0424-4
105. Sicklick JK, Kato S, Okamura R et al. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study // *Nat Med*. 2019;25(5):744–750. doi:10.1038/s41591-019-0407-5
106. Kato S, Kim KH, Lim HJ et al. Real-world data from a molecular tumor board demonstrates improved outcomes with a precision N-of-One strategy // *Nat Commun*. 2020;11(1):4965. doi:10.1038/s41467-020-18613-3
107. Wheler JJ, Janku F, Naing A et al. TP53 Alterations Correlate with Response to VEGF/VEGFR Inhibitors: Implications for Targeted Therapeutics // *Mol Cancer Ther*. 2016;15(10):2475–2485. doi:10.1158/1535-7163.MCT-16-0196
108. Li AM, Boichard A, Kurzrock R. Mutated TP53 is a marker of increased VEGF expression: analysis of 7,525 pan-cancer tissues // *Cancer Biol Ther*. 2020;21(1):95–100. doi:10.1080/15384047.2019.1665956
109. Shirdarreh M, Aziza O, Pezo RC et al. Patients' and Oncologists' Knowledge and Expectations Regarding Tumor Multigene Next-Generation Sequencing: A Narrative Review // *Oncologist*. 2021. doi:10.1002/onco.13783
110. Blum A, Wang P, Zenklusen JC. SnapShot: TCGA-Analyzed Tumors // *Cell*. 2018;173(2):530. doi:10.1016/j.cell.2018.03.059
111. ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium. Pan-cancer analysis of whole genomes // *Nature*. 2020;578(7793):82–93. doi:10.1038/s41586-020-1969-6
112. Li Y, Roberts ND, Wala JA et al. Patterns of somatic structural variation in human cancer genomes // *Nature*. 2020;578(7793):112–121. doi:10.1038/s41586-019-1913-9
113. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE et al. Cancer genome landscapes // *Science*. 2013;339(6127):1546–1558. doi:10.1126/science.1235122
114. Faubert B, Solmonson A, DeBerardinis RJ. Metabolic reprogramming and cancer progression // *Science*. 2020;368(6487):eaaw5473. doi:10.1126/science.aaw5473
115. Irmisch A, Bonilla X, Chevrier S et al. The Tumor Profiler Study: integrated, multi-omic, functional tumor profiling for clinical decision support // *Cancer Cell*. 2021;39(3):288–293. doi:10.1016/j.ccell.2021.01.004
116. Lennon AM, Buchanan AH, Kinde I et al. Feasibility of blood testing combined with PET-CT to screen for cancer and guide intervention // *Science*. 2020;369(6499):eabb9601. doi:10.1126/science.abb9601
117. Aleksakhina SN, Kashyap A, Imyaninov EN. Mechanisms of acquired tumor drug resistance // *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2019;1872(2):188310. doi:10.1016/j.bbcan.2019.188310
118. Mueller KL, Theoret MR, Lemery SJ et al. Neoadjuvant Therapy for Melanoma: A U.S. Food and Drug Administration-Melanoma Research Alliance Public Workshop // *Clin Cancer Res*. 2021;27(2):394–401. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-3285

Поступила в редакцию 15.10.2021 г.

*G.A. Yanus^{1,2}, A.G. Iyevleva^{1,2}, S.N. Aleksakhina²,
E.N. Imyaninov^{1,2,3}*

Predictive molecular genetic tests in clinical oncology

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St Petersburg, Russia

² N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, St Petersburg, Russia

³ I.I. Mechnikov North-Western Medical University, St Petersburg, Russia

Molecular genetic testing is an essential component of modern practical oncology. It is aimed at individualized therapy prescription and can significantly improve the life expectancy of patients. The analyzed molecular events include alterations affecting single genes (*EGFR*, *KRAS*, etc.), as well as integral characteristics of tumor genome, for example, total tumor mutation burden (TMB) or deficiency of certain types of DNA repair (microsatellite instability, homologous DNA recombination deficiency, etc.). The spectrum of clinically relevant genetic markers continues to expand, and some of them acquire the status of “agnostic”, i.e., applicable to tumors of various origin. As a consequence, there is a trend toward substitution of individual gene testing with the use of multigene panels allowing simultaneous assessment of all significant predictive markers.

Key words: predictive biomarkers, adenocarcinoma, cancer, targeted therapy, molecular diagnostics, review

Н.В. Жукова^{1,2}, Р.В. Орлова^{1,2}, А.М. Малкова¹, Е.А. Каледина¹, Н.П. Беляк^{1,2}

Предиктивные маркёры развития иммуноопосредованных нежелательных явлений

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

² СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург

Учитывая возрастающее количество показаний для иммунотерапии, и, соответственно, частоту применения чек-пойнт ингибиторов в клинической практике, а также фармакоэкономические аспекты, частоту возникновения и степень тяжести токсичности, возникает необходимость в использовании прогностических и предиктивных маркеров токсичности. В представленном обзоре суммированы данные литературы научных баз PubMed, MEDLINE, Google Scholar, Springer. Для поиска информации были использованы следующие ключевые слова: «предикторы токсичности», «иммунотерапия», «предикторы иммуноопосредованных явлений». Согласно проведенному анализу были выявлены клинические предиктивные маркеры (тип терапии и схема лечения), лабораторные показатели (генотипы HLA-DRB1/DQ1, высокое число лимфоцитов или низкий уровень соотношения нейтрофилов и лимфоцитов, высокое число эозинофилов, высокий уровень IL-17, низкие концентрации IL-10, IL-6, появление различных аутоантител), а также микробиологические маркеры (нарушение состава микрофлоры с увеличением количества представителей Firmicutes).

Ключевые слова: обзор, иммунотерапия, чек-пойнт ингибиторы, иммуноопосредованные нежелательные явления (ИОНЯ), предиктивные маркеры, HLA-генотипы, IL-10, микробиом кишечника

Введение

Внедрение в клиническую практику современных иммунотерапевтических препаратов на основе моноклональных антител к антигену 4, ассоциированному с цитотоксическими Т-лимфоцитами (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4), белку 1 программируемой клеточной смерти (programmed cell death protein 1, PD-1) и лиганду 1 программируемой клеточной смерти (programmed cell death ligand 1, PD-L1) позволило изменить прогноз для многих больных с различными онкологическими заболеваниями.

Основной механизм действия ингибиторов контрольных точек (ИКТ) заключается в снижении иммуносупрессии, индуцируемой опухолевыми клетками. Тем самым данные препараты позволяют активировать иммунный ответ, осуществляемый цитотоксическими Т-лимфоцитами [1]. Однако подобная активация собственного иммунитета нередко сопровождается развитием побочных реакций, связанных с развитием аутоиммунного воспаления [2]. Иммуноопосредованные нежелательные явления (ИОНЯ) обычно возникают на 3–6 мес от начала лечения, однако есть данные, согласно которым описанные осложнения развиваются спустя год и более [3]. Наиболее частыми ИОНЯ являются поражения кожи (до 30%), желудочно-кишечного тракта [до 40%], различные эндокринопатии (до 9%), пульмониты (до 10%) [4].

ИКТ могут приводить к развитию тяжелых ИОНЯ у 3% пациентов, что требует назначения гормональной терапии и постоянного наблюдения. Чаще всего ИОНЯ возникают при комбинированной терапии: в 35% случаев у пациентов развивается желудочно-кишечная токсичность, в 25% — легочная токсичность и в 10% — печеночная или сердечная недостаточность [5].

На данный момент не существует клинически значимых маркеров, позволяющих оценить риск развития иммуноопосредованных осложнений. Поэтому целью данного обзора являлся анализ оригинальных и обзорных статей для выявления возможных маркеров, позволяющих предсказать развитие аутоиммунных осложнений при терапии ингибиторами контрольных точек, которые можно было бы использовать в реальной клинической практике.

Возможные предиктивные маркеры ИОНЯ

Клинические и анамнестические показатели. Наиболее простым способом оценки риска развития ИОНЯ является анализ планируемой терапии для конкретного пациента. Так, осложнения тяжелой степени чаще регистрируются при использовании комбинации препаратов, блокирующих CTLA-4 с анти-PD-1 или PD-L1.

Частота и сроки развития иммуноопосредованных нежелательных реакций при терапии ИКТ

Орган	Осложнение	Частота развития осложнений (%)			Время развития от начала лечения
		Анти-CTLA4	Анти-PD1	Комбинация	
Кожа	Зуд, витилиго, дерматит	37–70	17–42	48–71	25 дней
ЖКТ	Колит	13–54	<19	29	38 дней
	Гепатит	2–10	2–10	16–30	6–14 нед
	Панкреатит	0,9–3	0,5–1,6	1,2–2,1	4 мес
Эндокринная система	Гипотиреоз	4	6	13	73 дня
	Гипертиреоз	2	2–3	8	37 дней (14 дней при комбинации)
	Гипофизит	4	1	8	59 дней
	Сахарный диабет 1 типа	0,1	1	2,7	49 дней
Сердце	Миокардит	3,3	0,5–2,4	1–2,4	34 дня
Нервная система	Miastenia gravis	0,15	0,57	0,36	29 дней
	Менингоэнцефалит	0,43	0,64	1,26	61 день
Легкие	Пулмонит	<1	2,7	10	3 мес
Почки	Нефрит	1–2	1–2	4,5	91 день
Опорно-двигательная система	Артралгия	5	6–12	11	3 мес
	Миозит	<1	<1	<1	1 мес

В таблице представлены частота и сроки возникновения побочных реакций при лечении ИКТ солидных опухолей на основании данных мета-анализов [5].

Другим возможным предиктивным маркером токсичности является наличие аутоиммунных заболеваний в анамнезе. В течение некоторого времени существовали ограничения на включение таких пациентов в клинические исследования ввиду более частого развития тяжелых ИОНЯ [6]. Однако результаты ретроспективных анализов продемонстрировали безопасность и эффективность иммунотерапии (ИТ) у пациентов с ранее установленным диагнозом аутоиммунного заболевания [7].

В качестве предрасполагающего фактора развития иммуноопосредованных осложнений во время проведения ИТ рассматривался пол пациентов. Это связано с тем, что женщины являются более восприимчивыми к развитию аутоиммунных заболеваний [8], что объясняется иммуномодулирующими свойствами эстрогенов [9], наличием генов, расположенных на X-хромосоме [10, 11]. Однако в клинической практике были получены весьма неоднозначные данные. С одной стороны, в некоторых работах была показана более высокая частота развития ИОНЯ среди женщин [12, 13], тогда как результаты других исследований демонстрирует увеличение частоты развития гипофизита на фоне анти-CTLA-4 терапии среди мужчин [14].

Генетические маркеры (HLA). Изучение HLA-генотипов в качестве предиктивных маркеров развития ИОНЯ не выявило единого генетического паттерна. Однако исследователям удалось

найти значимую взаимосвязь между носительством HLA-DRB1*11:01 генотипа и возникновением кожной сыпи ($p < 0,01$), HLA-DQB1*03:01 и колитом ($p = 0,017$) среди пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого ($n = 66$) и метастатической меланомой, которые получали анти-PD-1 и анти-CTLA4 препараты [15]. Также была обнаружена взаимосвязь между наличием генотипа HLA-DRB1*04 и высоким риском развития сахарного диабета [16].

Лабораторные маркеры. Одними из наиболее достоверных и доступных в рутинной практике маркеров развития аутоиммунной токсичности является абсолютное и относительное количество нейтрофилов (НФ) и лимфоцитов (ЛФ). Согласно исследованию Diehl и соавт., более высокий исходный уровень лимфоцитов ($>2000/\text{мл}$) ассоциирован с развитием аутоиммунных побочных явлений во время и после терапии ИКТ [17]. При анализе осложнений на фоне терапии пембролизумабом было обнаружено, что риск развития ИОНЯ ниже при соотношения НФ:ЛФ более 3:1 [18]. Подобные результаты были получены относительно развития поражений легких и желудочно-кишечного тракта 3 и 4 степени [19].

Обнаруженную закономерность можно объяснить тем, что основная роль в противоопухолевом ответе и собственно аутоиммунных реакциях принадлежит лимфоцитам. Известно, что опухолевые клетки способны ингибировать иммунный ответ не только с помощью экспрессии контрольных точек иммуносупрессии, но и за счет продукции провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1-бета, ИЛ-6, фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor,

VEGF), которые индуцируют дифференцировку Т-клеток в регуляторные и макрофагов — в макрофаги 2-го типа и активируют миелоидные иммуносупрессивные клетки [20]. Количество лимфоцитов и степень экспрессии ингибирующих рецепторов отражают состояние иммунитета. Поэтому высокий уровень ЛФ до начала лечения может свидетельствовать как об активности противоопухолевого иммунитета, так и о низкой активности опухоли, а значит, может коррелировать с эффективностью лечения и развитием ИОНЯ [21].

Помимо нейтрофилов и лимфоцитов предиктивной значимостью обладает количество эозинофилов (ЭФ) в крови. Так, группа исследователей из Японии обнаружила взаимосвязь высокого уровня ЭФ с развитием эндокринопатий [22]. При лечении ипилимумабом также была выявлена корреляция между количеством ЭФ и развитием аутоиммунных осложнений [23]. А повышенное количество эозинофилов до лечения и спустя 1 месяц терапии коррелировало с более частым возникновением ИОНЯ >2 степени [17] и риском дерматологической токсичности [24, 25]. Точного объяснения их роли в развитии токсичности пока нет.

Цитокины. Среди цитокинов было обнаружено несколько молекул, ассоциированных с развитием токсичности на фоне иммунотерапии. Так, комплексный анализ выявил взаимосвязь низкого уровня интерлейкина (ИЛ) 10 и возникновения ИОНЯ на фоне анти-CTLA-4 терапии [26]. Подобные результаты можно объяснить иммунорегуляторными функциями ИЛ-10, который в норме подавляет эффекторные Т-клетки [27]. Поэтому снижение уровня ИЛ-10 может отражать активность Т-клеточного иммунного ответа и вероятность нарушения аутоотолерантности.

Другим цитокином, играющим важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний, является ИЛ-17. Его высокий уровень характерен для многих аутоиммунных патологий и отражает наличие хронического аутореактивного воспаления. Согласно исследованию Tarhini и соавт., повышение уровня ИЛ-17 до лечения является предиктором развития ИОНЯ 3 степени у пациентов с меланомой при лечении ипилимумабом [28].

Еще одним из наиболее изученных цитокинов является ИЛ-6. В исследовании Valpione и соавт. была отмечена корреляция между низким уровнем ИЛ-6, развитием ИОНЯ и эффективностью терапии ингибиторами CTLA-4 [12]. Похожие результаты были описаны среди пациентов, получавших терапию ниволумабом, у которых чаще развивались колит и псориаз [29, 30].

Помимо вышеперечисленного, ИЛ-6 присутствует в микроокружении опухоли и участвует

в процессах ангиогенеза и иммуносупрессии, тем самым способствуя прогрессированию опухолевого процесса. Его синтез индуцируется активацией Nf-κappa B сигнального пути, в основном при воздействии на иммунокомпетентные клетки (ИЛ-1-бета, VEGF, др.), являющиеся частью врожденного иммунитета [31]. Как уже было показано, уменьшение количества нейтрофилов в микроокружении опухоли способствует противоопухолевому ответу, аналогично уровню ИЛ-6 в крови.

Другие возможные маркеры цитотоксического иммунного ответа — интерфероны (ИФН), фактор некроза опухоли (ФНО) пока сложно оценить в качестве предикторов развития аутоксичности. Согласно исследованиям на мышинных моделях, при развитии ИОНЯ 3–4 степени со стороны нескольких органов (печень, почки, прямая кишка) на фоне ИТ повышаются уровни ИФН, ФНО, IgG и IgM, появляются антинуклеарные и анти-двухцепочечные антитела к ДНК в сыворотке крови. Исследователи также продемонстрировали, что применение анти-ФНО терапии может снизить риск развития иммунопосредованных явлений [32].

Антитела. Роль аутоантител (аутоАТ) в качестве предикторов токсичности при лечении ИКТ, несмотря на многочисленные исследования, неоднозначна. Например, исследователи из Японии показали, что появление антител связано с ухудшением прогноза и не характеризует вероятность появления ИОНЯ [33], в то время как в других работах была продемонстрирована положительная взаимосвязь между появлением антинуклеарных аутоАТ, антител к экстрагируемому ядерным антигенам [ENA] и антител к гладкой мускулатуре [ASMA] и благоприятным прогнозом при лечении ниволумабом [34].

Важно отметить, что при развитии гипопифизита и пульмонита были обнаружены органоспецифичные антитела. Аутоантитела к белкам GNAL и ITM2B, ассоциированные с развитием гипопифизита, и аутоАТ к CD74, характерные для развития пульмонита, показали свою диагностическую значимость в качестве предиктивных маркеров во время лечения [35].

Определение ряда антител может быть рекомендовано при диагностике некоторых ИОНЯ. Так, например, антитела к тиреопероксидазе — при эндокринопатиях, ревматоидный фактор, антинуклеарные АТ, антитела к цитруллинированным циклическим пептидам (АЦЦП) — при ревматоидных осложнениях [36]. Однако антинуклеарные антитела являются неспецифичными маркерами аутоиммунного воспаления и обнаруживались у 11% пациентов с ИОНЯ, а пограничные значения антител — у 27% [37].

Определение высокого уровня антител к тиреоглобулинам до терапии оказалось взаимосвязанным с развитием тиреоидита на фоне анти-PD-1 терапии [38]. Среди пациентов, у которых был диагностирован аутоиммунный сахарный диабет 1 типа, при постановке диагноза у 40% были определены аутоАТ к глутаматдекарбоксилазе-2, островковым антигенам-2 и цинковому транспортеру [16].

Микробиом кишечника. Считается, что бактериальные антигены за счет перекрестной реактивности способствуют активации и длительному поддержанию противоопухолевого иммунного ответа, причем сами бактерии синтезируют различные цитокины, активирующие ассоциированные с опухолью Т-лимфоциты, а их продукты жизнедеятельности сами по себе могут обладать противоопухолевой активностью [39].

В ряде работ было продемонстрировано, что состав микробиоты кишечника взаимосвязан с риском развития ИОНЯ. Например, при увеличении количества *Faecalibacterium* и других *Firmicutes* чаще развивался колит на фоне анти-CTLA-4 терапии [34], в то время как преобладание *Bacteroidetes*, наоборот, оказывало протективную функцию [40].

Выводы

Среди клинических предиктивных маркеров на данный момент можно выделить тип терапии и схему лечения для конкретной патологии. Анализ лабораторных показателей выявил взаимосвязь развития иммуноопосредованных нежелательных явлений с различными генотипами HLA-DRB1/DQ1, высоким числом лимфоцитов или низким уровнем соотношения нейтрофилов и лимфоцитов, высоким числом эозинофилов, высоким уровнем ИЛ-17, низкими концентрациями ИЛ-10, ИЛ-6, появлением различных аутоантител и нарушением состава микрофлоры с увеличением количества представителей *Firmicutes*.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование было поддержано грантом Правительства Российской Федерации для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых в российских образовательных организациях высшего образования, научных учреждениях, подведомственных Федеральному агентству на-

учных организаций, и государственных научных центрах Российской Федерации, в рамках подпрограммы «Институциональное развитие научно-исследовательского сектора» государственной программы Российской Федерации «Развитие науки и технологии» на 2013-2020 годы, договор от 13.02.2017 № 14.W03.31.0009.

ЛИТЕРАТУРА

1. Azoury S, Straughan D, Shukla V. Immune Checkpoint Inhibitors for Cancer Therapy: Clinical Efficacy and Safety // *Curr Cancer Drug Targets*. 2015;15(6):452–62.
2. Kumar V, Chaudhary N, Garg M et al. Current diagnosis and management of immune related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy // *Frontiers in Pharmacology*. 2017;8:49.
3. Nishino M, Sholl LM, Hodi FS. Anti-PD-1-related pneumonitis during cancer immunotherapy // *New England Journal of Medicine*. 2015;373(3):288–290.
4. Wang DY, Salem JE, Cohen JV et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA Oncol*. 2018;4(12):1721–8.
5. Jiang Y, Zhang N, Pang H et al. Risk and incidence of fatal adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis // *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:293–302.
6. Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA et al. Ipilimumab therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders // *JAMA Oncology*. 2016;2(2):234–40.
7. Boland P, Pavlick AC, Weber J, Sandigursky S. Immunotherapy to treat malignancy in patients with pre-existing autoimmunity // *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2020;8(1):e000356.
8. Watad A, Bragazzi NL, McGonagle D et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) demonstrates distinct autoimmune and autoinflammatory disease associations according to the adjuvant subtype: Insights from an analysis of 500 cases // *Clin Immunol*. 2019;203:1–8.
9. Cutolo M, Capellino S, Sulli A et al. Estrogens and autoimmune diseases // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1089:538–47.
10. Invernizzi P, Pasini S, Selmi C et al. Female predominance and X chromosome defects in autoimmune diseases // *Journal of Autoimmunity*. 2009;33(1):12–6.
11. Desai-Mehta A, Lu L, Ramsey-Goldman R, Datta SK. Hyperexpression of CD40 ligand by B and T cells in human lupus and its role in pathogenic autoantibody production // *J Clin Invest*. 1996;97(9):2063–2073.
12. Valpione S, Pasquali S, Campana LG et al. Sex and interleukin-6 are prognostic factors for autoimmune toxicity following treatment with anti-CTLA4 blockade // *J Transl Med*. 2018;16(1):94.
13. Cortellini A, Buti S, Santini D et al. Clinical Outcomes of Patients with Advanced Cancer and Pre-Existing Autoimmune Diseases Treated with Anti-Programmed Death-1 Immunotherapy: A Real-World Transverse Study // *Oncologist*. 2019;24(6):e327–37.
14. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: A detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(11):4078–85.

15. Hasan Ali O, Berner F, Bomze D et al. Human leukocyte antigen variation is associated with adverse events of checkpoint inhibitors // *Eur J Cancer*. 2019;107:8–14.
16. Bluestone JA, Anderson M, Herold KC et al. Collateral damage: Insulin-dependent diabetes induced with checkpoint inhibitors // *Diabetes*. 2018;67(8):1471–1480.
17. Diehl A, Yarchoan M, Hopkins A et al. Relationships between lymphocyte counts and treatment-related toxicities and clinical responses in patients with solid tumors treated with PD-1 checkpoint inhibitors // *Oncotarget*. 2017;8(69):114268–80.
18. Eun Y, Kim IY, Sun JM et al. Risk factors for immune-related adverse events associated with anti-PD-1 pembrolizumab // *Sci Rep*. 2019;9(1):14039.
19. Fujisawa Y, Yoshino K, Otsuka A et al. Fluctuations in routine blood count might signal severe immune-related adverse events in melanoma patients treated with nivolumab // *J Dermatol Sci*. 2017;88(2):225–31.
20. Apte RN, Krelin Y, Song X et al. Effects of micro-environment- and malignant cell-derived interleukin-1 in carcinogenesis, tumour invasiveness and tumour-host interactions // *Eur J Cancer*. 2006;42(6):751–9.
21. He QF, Xu Y, Li J et al. CD81 T-cell exhaustion in cancer: Mechanisms and new area for cancer immunotherapy // *Brief Funct Genomics*. 2019;18(2):99–106.
22. Nakamura Y, Tanaka R, Maruyama H et al. Correlation between blood cell count and outcome of melanoma patients treated with anti-PD-1 antibodies // *Jpn J Clin Oncol*. 2019;49(5):431–7.
23. Schindler K, Harmankaya K, Kuk D et al. Correlation of absolute and relative eosinophil counts with immune-related adverse events in melanoma patients treated with ipilimumab // *J Clin Oncol*. 2014;49(5):431–7.
24. Shi VJ, Rodic N, Gettinger S et al. Clinical and histologic features of lichenoid mucocutaneous eruptions due to anti-programmed cell death 1 and anti-programmed cell death ligand 1 immunotherapy // *JAMA Dermatology*. 2016;152(10):1128–36.
25. Jaber SH, Cowen EW, Haworth LR et al. Skin reactions in a subset of patients with stage IV melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 monoclonal antibody as a single agent // *Archives of Dermatology*. 2006;142(2):166–72.
26. Reuben JM, Lee BN, Li C et al. Biologic and immunomodulatory events after CTLA-4 blockade with ticilimumab in patients with advanced malignant melanoma // *Cancer*. 2006;106(11):2437–44.
27. Mannino MH, Zhu Z, Xiao H et al. The paradoxical role of IL-10 in immunity and cancer // *Cancer Letters*. 2015;367(2):103–7.
28. Tarhini AA, Zahoor H, Lin Y et al. Baseline circulating IL-17 predicts toxicity while TGF- β 1 and IL-10 are prognostic of relapse in ipilimumab neoadjuvant therapy of melanoma // *J Immunother Cancer*. 2015;3:39.
29. Chaput N, Lepage P, Coutzac C et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab // *Ann Oncol*. 2017;28(6):1368–79.
30. Tanaka R, Okiyama N, Okune M et al. Serum level of interleukin-6 is increased in nivolumab-associated psoriasisiform dermatitis and tumor necrosis factor- α is a biomarker of nivolumab reactivity // *Journal of Dermatological Science*. 2017;86(1):71–73.
31. Grivennikov SI, Greten FR KM. Immunity, inflammation, and cancer // *Cell*. 2010;140(6):883–899.
32. Liu J, Blake SJ, Harjunpää H et al. Assessing immune-related adverse events of efficacious combination immunotherapies in preclinical models of cancer // *Cancer Res*. 2016;76(18):5288–301.
33. Yoneshima Y, Tanaka K, Shiraishi Y et al. Safety and efficacy of PD-1 inhibitors in non-small cell lung cancer patients positive for antinuclear antibodies // *Lung Cancer*. 2019;130:5–9.
34. Giannicola R, D'arrigo G, Botta C et al. Early blood rise in auto-antibodies to nuclear and smooth muscle antigens is predictive of prolonged survival and autoimmunity in metastatic non-small cell lung cancer patients treated with PD-1 immune-check point blockade by nivolumab // *Mol Clin Oncol*. 2019;11(1):81–90.
35. Tahir SA, Gao J, Miura Y et al. Autoimmune antibodies correlate with immune checkpoint therapy-induced toxicities // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(44):22246–51.
36. Myers G. Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: A brief review // *Curr Oncol*. 2018;25(5):342–7.
37. Head L, Gorden N, Van Gulick R et al. Biomarkers to predict immune-related adverse events with checkpoint inhibitors // *J Clin Oncol*. 2019;37(8_suppl):131–131.
38. Kimbara S, Fujiwara Y, Iwama S et al. Association of antithyroglobulin antibodies with the development of thyroid dysfunction induced by nivolumab // *Cancer Sci*. 2018;109(11):3583–90.
39. Zitvogel L, Ayyoub M, Routy B, Kroemer G. Microbiome and Anticancer Immunosurveillance // *Cell*. 2016;165(2):276–87.
40. Dubin K, Callahan MK, Ren B et al. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis // *Nat Commun*. 2016;7:10391.

Поступила в редакцию 01.07.2021 г.

*N.V. Zhukova^{1,2}, R.V. Orlova^{1,2}, A.M. Malkova¹,
E.A. Kaledina¹, N.P. Belyak^{1,2}*

Predictive biomarkers of immune-related adverse events

¹ St Petersburg State University, Russia

² SPb SBIH «City Clinical Oncology Dispensary», Russia

Taking into account widespread use of check-point inhibitors in real clinical practice, pharmaco-economic issues, the incidence and grade of immune-related adverse events, there is an urgent need for using prognostic and predictive biomarkers of toxicity of immunotherapy. This review presents a literature review of the databases such as PubMed, MEDLINE, Google Scholar, Springer. Articles were searched using the keywords: «predictive biomarkers of toxicity», «immunotherapy», «predictive markers of immune-related adverse events». Subsequently the information obtained was analyzed in order to define possible predictive biomarkers of immune-related toxicity that could be used in real clinical practice.

Key words: review, immunotherapy, check-point inhibitors, immune-related adverse events (IRAEs), predictive biomarkers, HLA-genotypes, IL-10, gut microbiota

Г.А. Паньшин

Первичный рак молочной железы в сочетании с первичными злокачественными опухолями головного мозга (краткий обзор литературы)

ФБГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава РФ, Москва

Множественные первичные злокачественные новообразования у одного человека считаются хорошо установленным явлением с зарегистрированной распространенностью в диапазоне от 0,73 до 11,7%. Однако синхронная категория этих новообразований, которая обнаруживается либо одновременно, либо в течение 6 мес с момента постановки диагноза первой первичной злокачественной опухоли, считается менее распространенной. При этом, развитию данного клинического состояния способствуют многочисленные факторы риска, такие как генетическая предрасположенность, иммуносупрессия, курение, химиотерапия и ионизирующее излучение, однако, точная патофизиология этого процесса до настоящего времени остается окончательно неясной.

В данном кратком литературном обзоре предпринята попытка оценить вероятность сочетания первичного рака молочной железы с одновременным развитием первичных опухолей головного мозга.

Ключевые слова: множественные первичные злокачественные новообразования, рак молочной железы, опухоли головного мозга

Введение

Современное специальное адекватное высокотехнологичное лечение множественных первичных злокачественных новообразований (МПЗН), представляющих одновременно большое число опухолей различного патогенетического происхождения, которые могут быть, как синхронными, так и метакронными, представляет собой оригинальный клинический сценарий, поднимающий целый ряд диагностических, этиологических и терапевтических проблем и предопределяющий разработку многопрофильной командой высокопрофессиональных врачей-специалистов различного профиля наиболее оптимальных вариантов специального лечения в создавшейся довольно редкой и необычной клинической ситуации.

Число пациентов с первичными множественными злокачественными новообразованиями постепенно увеличивается в связи с возрастающей

в настоящее время их выживаемостью на основе достижений в области диагностических методов и терапевтических возможностей, использующих мультидисциплинарный подход в лечении данной категории онкологических больных.

Необходимо отметить, что феномен МПЗН был впервые описан Бильротом Т. и Реймером Г. в конце XIX в. [1], и с тех пор было зарегистрировано несколько случаев двойных или даже тройных первичных злокачественных новообразований [1–3]. При этом, новообразования могут быть как синхронными, так и метакронными и могут появляться в одном органе или в нескольких органах одновременно. Согласно предложениям Moertel С. и соавт., синхронные новообразования определяются как опухоли, возникающие в течение 6 мес после постановки диагноза предыдущей злокачественной опухоли, а метакронные — как раки, которые появляются через 6 мес после первой диагностированной опухоли [2]. При этом следует подчеркнуть, что несмотря на то, что было предложено множество изменений в определении МПЗН, широко распространенный данный диагноз, в основном, до настоящего времени, основан на критериях, описанных Уорреном С. еще в далеком 1932 г. Эти критерии требуют, чтобы каждая опухоль имела четкую клиническую картину и гистологическое подтверждение злокачественности, должна быть топографически отличной и разделенной здоровой слизистой оболочкой (не менее 2 см нормальной слизистой оболочки между двумя опухолями в одной и той же области), поражения не должны быть метастазами друг друга [3].

Касааясь непосредственно рака молочной железы, следует подчеркнуть, что во всем мире за последние десятилетия выживаемость больных после современного специального лечения данной онкологической патологии существенно улучшилась. В то же время, из-за его высокой и продолжающейся растущей заболеваемости в развитых странах, в настоящее время когорта выживших достаточно велика, что предопределяет возможность долгосрочного наблюдения и изучения общих факторов риска и последствий проведенного специального лечения.

На сегодняшний день рак молочной железы является наиболее распространенным раком (21%) среди женщин и второй по значимости причиной смертности от злокачественных новообразований. При этом, ежегодная смертность от рака молочной железы превышает только смертность от рака легких [4]. Напротив, опухоли головного мозга встречаются относительно редко и обнаруживаются, в частности, при вскрытии с распространенностью от 1 до 2% [5]. При этом, хотелось бы подчеркнуть тот факт, что в научной литературе, даже в самых ранних исследованиях, имеется лишь несколько сообщений о связи между раком молочной железы и развивающейся в последующем опухолью головного мозга [6–9]. В то же время, уже в более поздних исследованиях и, в частности, работе Custer B.S. и соавт. в 2002 г. был продемонстрирован повышенный риск развития, в частности, менингиомы головного мозга у пациентов с первичным раком молочной железы [10]. Более того, во всеобъемлющей монографии — отчете Национального института рака (National Cancer Institute, NCI, США), был представлен анализ данных о втором первичном раке, полученных в рамках Программы эпиднадзора, эпидемиологии и конечных результатов (SEER), охватывающий 11 млн. человеко-лет и наблюдения за 2 млн. случаев, диагностированных в период с 1973 по 2000 гг., со средним сроком наблюдения за пациентами 8,2 года. При этом, например, было подчеркнуто, что первоначально тенденция заболеваемости раком молочной железы в сочетании с опухолями головного мозга только для населения Дании демонстрирует замечательную корреляцию с течением времени. Полученные предварительные данные потребовали продолжения дальнейшего изучения этого обстоятельства и уже анализ конечных результатов (SEER) данных за 1993–2000 г. показал, что у женщин с диагнозом рака молочной железы до 40 лет был повышенный риск развития первичной опухоли головного мозга и, напротив, значительно более низкий риск, близкий к риску для населения в целом, наблюдался у женщин с аналогичным диагнозом в возрасте 50–59 лет. При этом, наиболее частыми наблюдаемыми типами опухолей головного мозга были менингиома (24%) и глиома (21%) [11]. В связи с полученными данными, указывающими на то, что у женщин в пременопаузе, страдающих раком молочной железы, существует повышенный риск развития опухоли головного мозга, а у женщин в постменопаузе присутствует какой-то определенный защитный механизм, препятствующий этому явлению, можно предположить, что именно гормональный статус (эстроген и прогестерон) может играть вполне определенную роль в риске развития

второй первичной опухоли головного мозга. Хотелось бы подчеркнуть, что, хотя этиология опухолей головного мозга, в основном, неизвестна, но, как правило, менингиомы чаще встречаются у женщин, чем у мужчин, и, по сообщениям ряда авторов, они весьма часто развиваются во время беременности, когда повышаются гормональные уровни эстрогена и прогестерона [12].

Общеизвестно, что пациентки с первичными злокачественными опухолями молочной железы и наличием в ней положительных рецепторов эстрогена, получают после окончания специального лечения нестероидный препарат тамоксифен, который также применяется в ряде случаев и при глиомах, являющихся самыми распространенными первичными опухолями головного мозга, различающимися по степени злокачественности, подчеркивая, тем самым, теорию эстрогенной роли в развитии глиом [13].

Так, например, исследование Jianguang Ji и соавт. показало, что женщины с первичным раком молочной железы, которые не получали тамоксифен, имели повышенный риск развития менингиомы головного мозга. И, напротив, женщины, получавшие тамоксифен после специального лечения по поводу рака молочной железы, имели риск развития менингиомы, близкий к риску для населения в целом [14]. Следует также подчеркнуть, что недавние генетические исследования показали определенную связь между геном предрасположенности к раку молочной железы в связи с присутствием мутаций в гене *BRCA2*, анемией Фанкони и опухолями головного мозга (медуллобластомой), которые составляют новую синдромную ассоциацию [15]. При этом, Bethke L. и соавт. показали, что комплексный анализ вариантов гена репарации ДНК обнаружил также связь между *BRCA-1* и менингиомой [16].

Таким образом, в целом, связь между первичной менингиомой головного мозга и первичным раком молочной железы чаще всего наблюдается у женщин в возрасте 50–70 лет, где играют роль экзогенные гормоны и, что особенно интересно, обе опухоли экспрессируют на своих клеточных мембранах функциональные рецепторы прогестерона и эстрогена.

В то же время, согласно литературным данным, связь между первичным раком молочной железы и, в частности, высокозлокачественными глиомами головного мозга до последнего времени была не так распространена, как связь между раком молочной железы и другими первичными злокачественными опухолями в общей популяции. Хотелось бы отметить тот факт, что еще до начала XXI в. в научной литературе появлялись только отдельные сообщения, описывающие одну или двух пациенток с доказанными, в частности, первичными высокозлокачественными глиомами

головного мозга с предыдущим анамнезом рака молочной железы [17, 18–20].

В то же время, уже в начале XXI в., в связи, в первую очередь, с развитием современной высокотехнологической диагностической техники, стали появляться данные о более значительном числе больных с первичным раком молочной железы, у которых в последующем диагностировалась первичная высокозлокачественная опухоль головного мозга. Так, например, Малуф Ф. и соавт. в 2002 г. повторно провели ретроспективное исследование 21 пациента с гистологическим диагнозом мультиформной глиобластомы, анапластической астроцитомы или анапластической олигодендроглиомы после предварительного специального лечения первичной солидной опухоли или гематологического злокачественного новообразования. При этом, было выявлено, что у 5 из них первоначально был рак молочной железы [21]. Уже в 2005 г. Piccirilli M. и соавт. представили относительно небольшие, но все же довольно значимые на тот момент данные, касающаяся 11 пациенток с перенесенными злокачественными опухолями молочной железы, у которых, в последующем, была выявлена глиобlastома головного мозга. При этом, средний возраст постановки диагноза рака молочной железы составлял 42,9 года, а среднее время между постановкой диагноза и клиническим проявлением глиобластомы составляло 18 лет [22]. В то же время, уже в 2017 г. Zacharia B.E. и соавт. была проведена оценка эпидемиологических особенностей, а также молекулярных и клинических характеристик глиобластомы головного мозга как развившегося второго рака. При этом, из выявленных в их медицинском учреждении 2164 пациентов, у которых в период с 2007 по 2014 гг. была диагностирована глиобlastома головного мозга, у 170 из них (7,9%) оказались предшествующие злокачественные новообразования со средним интервалом развития 79 мес, из которых рак молочной железы выявлен у 32 пациенток (18,8%) [23].

Таким образом, приведенные данные предопределяют необходимость проведения в данной клинической ситуации тщательной рентгенологической оценки вновь возникшего опухолевого поражения головного мозга и проведения, при этом, обязательной биопсии, даже несмотря на то, что ряд авторов, в том числе и Малуф Ф. и соавт. указывают на то, что эта ассоциация может быть обусловлена случайностью или связана с благоприятной длительной выживаемостью больных раком молочной железы, позволяющей развиваться в более позднем возрасте второй злокачественной опухоли, в частности, в головном мозге [21].

Правда есть и некоторые другие исследователи, которые возражают против такого совпадения, предлагая возможные общие этиопатогенетические механизмы, способствующие развитию

данной клинической ситуации, такие, например, как наличие синдромов рака молочной железы (редкие аутосомно-доминантные синдромы Ли Фраумени и Коудена), а также наличие фактора генетических изменений гормонального статуса (*BRCA1-2*) и предшествующие химиотерапия и облучение при реализации специального лечения рака молочной железы [24, 25].

Также касаясь роли гормонального статуса при первичном раке молочной железы, влияющего на развитие второй первичной высокозлокачественной опухоли головного мозга, хотелось бы подчеркнуть тот факт, что до настоящего времени не было выявлено никакой связи, в частности, между мутацией зародышевой линии *BRCA1* с глиобlastомой головного мозга. При этом, очередным подтверждением данного обстоятельства явились относительно недавние исследования Boukerroucha M. и соавт., которые основываясь на собственном сообщении о двух клинических случаях с тройным негативным раком молочной железы пришли к выводу о том, что, выявленная ими патогенная мутация зародышевой линии *BRCA1* и одновременная экспрессия белка-супрессора опухоли, сохраняющаяся в глиобlastоме головного мозга, позволяют предположить, что она (мутация *BRCA1*) не способствует ее развитию [26].

В то же время, на сегодняшний день нам удалось найти лишь одно сообщение о связи, однако, уже между мутациями *BRCA2* и развитием глиобластомы головного мозга, касающееся, при этом, также тройного негативного рака молочной железы, с последующей диагностикой глиобластомы головного мозга [27].

Заключение

В настоящее время описание клинических случаев по сочетанию первичного рака молочной железы с первичными злокачественными опухолями головного мозга имеет фундаментальное значение, поскольку они вносят большой вклад в развитие медицинских знаний, генерируя новые гипотезы и выступая в качестве стимула для научного сообщества к их проверке. Эти исследования отображают особенно редкую клиническую картину, а предоставленные, при этом, первые доказательства эффективности реализуемого терапевтического протокола, заслуживают более подробного изучения.

Таким образом, требуются дальнейшие долгосрочные эпидемиологические исследования более крупных когорт, целью которых является определение возможной связи между первичным раком молочной железы и развитием одновременно особенно высокоагрессивной злокачественной опухоли головного мозга, которые могут иметь решающее значение для установ-

ления общих факторов риска развития данной клинической ситуации и ее патогенетических механизмов, а также разработки лучших вариантов специального лечения обеих опухолей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Billroth T, Reimer G. Vorlesungen—Ein Handbuch für Studierende und Ärzte, 14. Auflage, Berlin. 1889. Die Allgemeine chirurgische pathologie und therapie In: G.Reimer (ed.) P. 908.
2. Moertel CG, Dockerty MB, Baggenstoss AH. Multiple Primary Malignant Neoplasms. II. Tumors of Different Tissues or Organs // *Cancer*. 1961;14:231–237. doi:10.1002/1097-0142(196103/04)14:2<231::AID-CNCR2820140203>3.0.CO;2-2. PMID: 13771653
3. Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and a statistical study // *Am J Cancer*. 1932;16:1358–141.
4. Berg JW, Hutter RV. Breast cancer // *Cancer*. 1995;75(1 Suppl):257S–69S.
5. Green JR, Waggener JD, Kriegsfeld BA. Classification and incidence of neoplasms of the central nervous system // *Adv Neurol*. 1976;15:51–55.
6. Schoenberg B, Christine B, Whisnant J. Nervous system neoplasms and primary malignancies of other sites // *Neurology*. 1975;25(8):705–12. doi:10.1212/wnl.25.8.705. Corpus ID:38425062.
7. Poyhonen L, Heikkinen J, Vehkalahti I. Two different primary tumors of the brain in a patient with breast cancer // *Eur J Nucl Med*. 1979;4:483–484.
8. Gastaut JL, Koeppel MC, Alliez MB et al. Triple tumor association: breast cancer, meningioma and glioblastoma // *Rev Neurol* 1987;143:753–758.
9. Helseth A, Mørk SJ, Glattre E. Neoplasms of the central nervous system in Norway. V. Meningioma and cancer of other sites. An analysis of the occurrence of multiple primary neoplasms in meningioma patients in Norway from 1955 through 1986 // *APMIS*. 1989;97(8):738–44.
10. Custer BS, Koepsell TD, Mueller BA. The association between breast carcinoma and meningioma in women // *Cancer*. 2002;94:1626–1635.
11. Curtis RE, Freedman DM, Ron E et al. (2006) New Malignancies among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973–2000. National Cancer Institute, Bethesda, MD, 9–14.
12. Hsu DW, Efid JT, Hadley-Whyte ET. Progesterone and estrogen receptors in meningiomas: prognostic considerations // *Journal of Neurosurgery*. 1997;113–120. (10.3171/jns.1997.86.1.0113). PMID: 8988089. doi:10.3171/jns.1997.86.1.0113
13. Weiliang He, Ran Liu, Shao-Hua Yang, Yuan. Chemotherapeutic effect of tamoxifen on temozolomide-resistant gliomas. 2015 Mar;26(3):293–300. PMID: 25535979. PMID: PMC4310775. doi:10.1097/CAD.0000000000000197
14. Jianguang Ji, Jan Sundquist, Kristina Sundquist. Association of tamoxifen with meningioma: a population-based study in Sweden // *Eur J Cancer Prev*. 2016;25(1):29–33. PMID: 25642792. PMID: PMC4885544. doi:10.1097/CEJ.0000000000000133
15. Kenneth Offit, Orna Levran, Brian Mullaney et al. Shared Genetic Susceptibility to Breast Cancer, Brain Tumors, and Fanconi Anemia // *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(20):1548–51. doi:10.1093/jnci/djg072
16. Bethke L, Murray A, Webb E et al. Comprehensive Analysis of DNA Repair Gene Variants and Risk of Meningioma // *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(Issue 4):270–276. doi:10.1093/jnci/djn004
17. Philippon JH, Clemenceau SH, Fauchon FH, Foncin JF. Supratentorial low grade astrocytomas in adults // *Neurosurgery*. 1993;32:554–559.
18. Ogasawara K, Ogawa A, Shingai J et al. Synchronous multiple primary malignant tumors accompanied by glioblastoma // *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1986;26:908–912.
19. Kobayashi S, Kojo N, Miyagi J et al. Results of the surgical treatment of metastatic brain tumors // *No Shinkei Geka*. 1985;13:825–830.
20. Friedman CD, Mccarthy JR. Multiple primary malignant neoplasms // *IMJ III Med J*. 1982;161:115–116.
21. Maluf FC, DeAngelis LM, Raizer JJ, Abrey LE. High-grade gliomas in patients with prior systemic malignancies // *Cancer*. 2002;94:3219–3224.
22. Piccirilli M, Salvati M, Bistazzoni S et al. Glioblastoma multiforme and breast cancer: report on 11 cases and clinico-pathological remarks // *Tumori*. 2005;91:256–260.
23. Zacharia BE, DiStefano N, Mader MM et al. Prior malignancies in patients harboring glioblastoma: an institutional case-study of 2164 patients // *J Neurooncol*. 2017;134(2):245–251. doi:10.1007/s11060-017-2512-y
24. Malkin D, Li FP, Strong LC et al. Germline p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms // *Science*. 1990;250:1233–1238.
25. Li J, Yen C, Liaw D et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer // *Science*. 1997;275:1943–1947.
26. Meriem Boukerroucha, Claire Josse, Karin Segers et al. BRCA1 germline mutation and glioblastoma development: report of cases. *BMC // Cancer*. 2015;15:181. PMID: 25880076. PMID: PMC4377178. doi:10.1186/s12885-015-1205-1
27. Raufi A, Alsharedi M, Khelifa Y, Tirona M. Bilateral Triple-Negative Invasive Breast Cancer with a BRCA2 Mutation, and Glioblastoma: A Case Report and Literature Review // *J Breast Cancer*. 2017;20(1):108–111. doi:10.4048/jbc.2017.20.1.108. Epub 2017 Mar 24. PMID: 28382102.

Поступила в редакцию 15.10.2021 г.

G.A. Panshin

Primary breast cancer in combination with primary malignant brain tumors (a brief review of the literature)

Russian Scientific Center of Roengenoradiology of Russia, Moscow

Multiple primary malignancies in one person are considered to be a well-established phenomenon with a registered prevalence ranging from 0.73 to 11.7%. However, the synchronous category of these neoplasms, which is detected either simultaneously or within 6 months of the diagnosis of the first primary malignant tumor, is considered less common. At the same time, numerous risk factors contribute to the development of this clinical condition, such as genetic predisposition, immunosuppression, smoking, chemotherapy and ionizing radiation, however, the exact pathophysiology of this process remains completely unclear to date.

In this brief literature review, an attempt is made to assess the probability of a combination of primary breast cancer with the simultaneous development of primary brain tumors.

Key words: multiple primary malignancies, breast cancer, brain tumors

В.М. Мерабишвили

Состояние онкологической помощи в России. Аналитические показатели: годовая летальность (популяционное исследование на уровне федерального округа)

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

В феврале 2019 г. был создан первый в России Популяционный раковый регистр (ПРР) на уровне федерального округа с базой данных более 1 млн 350 тыс. наблюдений. Важно отметить, что уровни стандартизованных показателей заболеваемости и смертности в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) и в среднем по России не имеют существенных различий: заболеваемость — $261,3 \pm 1,09$ и $249,5 \pm 0,33$ / 0000 (оба пола), мужчины — $293,2 \pm 1,78$ и $286,8 \pm 0,54$ / 0000, женщины — $252,7 \pm 1,47$ и $234,5 \pm 0,44$ / 0000 соответственно; смертность — оба пола $117,6 \pm 0,70$ и $106,8 \pm 0,21$ / 0000, мужчины — $164,7 \pm 1,31$ и $152,4 \pm 0,39$ / 0000, женщины — $91,3 \pm 0,81$ и $79,5 \pm 0,24$ / 0000 соответственно, что позволяет полученные нами данные, исчисленные по базе данных (БД) ПРР СЗФО РФ, считать близкими к средним по стране.

После создания нами в Санкт-Петербурге в 1993 г. первого в России ПРР, работающего по международным стандартам, МЗ РФ был издан приказ за № 420 от 23.12.1996 г. «О создании Государственного ракового регистра», куда были включены наши рекомендации по характеру работы, штатному расписанию и его техническому обеспечению. Раковые регистры были созданы на всех административных территориях страны, многие врачи прошли подготовку в Санкт-Петербурге.

В данной работе основное наше внимание мы сосредоточим на важнейшем в онкологии критерии — годовом уровне летальности, её истинной величине и закономерностях её изменений.

Материалы и методы. Материалом исследования явилась БД ПРР СЗФО РФ. Для оценки закономерностей гибели больных использованы статистические методы, рекомендованные Международной ассоциацией раковых регистров.

Цель исследования. Выявить истинное состояние и эффективность деятельности онкологической службы России по ведущему параметру — уровню годового уровня летальности.

Главными критериями оценки успехов противораковых мероприятий является величина удельного веса больных умерших в течение первого года после постановки на учет в территориальном онкологическом учреждении.

Полученные результаты. По официальным данным уровень годового уровня летальности больных ЗНО в России и СЗФО РФ в настоящее время составляет (на оба пола) 20,6 и 20,9% (Ф. № 7 государственной отчетности). Плановый показатель — в ближайшие годы снизить этот уровень до 16–17%.

Реальные величины этого показателя, исчисленного на основе БД ПРР, составляют не менее 30–40%, как и во многих других странах. Во всем этом нам и предстоит разобраться.

Такая низкая величина показателя формируемая на основе государственной отчетности (ф. 7) объясняется тем, что государственный отчет составляется путем наложения таблиц от районного звена к областному, в связи с чем не учитываются умершие за последние месяцы календарного года. Данные об умерших ещё не поступили онкологам из Госкомстата, а отчет за прошедший год надо представлять от районного звена уже 20 января. Основное заблуждение всех управленческих структур состоит в том, что они не знают на какой основе формируется государственная отчетность и что БД ПРР к этому не имеет никакого отношения. Именно на это все последние годы направлено наше внимание — составлять государственный отчет на основе БД ПРР.

Выводы. Учитывая наличие на всех административных территориях России, действующих территориальных раковых регистров, накопивших обширный статистический материал, необходимо перейти на расчет показателей годового уровня летальности только на основе БД ПРР, после полной комплектации данных за отчетный год. Представлять эти данные не только вместе на оба пола, но отдельно для мужчин и женщин. Привести

БД ПРР в полное соответствие с Международными стандартами её ведения, исчислять не только летальность больных на первом году наблюдения, но и однолетнюю и пятилетнюю наблюдаемую и относительную выживаемость. Оценку деятельности онкологической службы проводить по динамическим рядам выживаемости только на основе БД ПРР.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, государственная отчетность, база данных ПРР, раковые регистры, одногодичная летальность

Оценка деятельности онкологической службы осуществляется по многим критериям, таким как удельный вес ранних стадий, выявленных среди первично-учтенных больных ЗНО, одногодичная летальность, уровень морфологической верификации, процент активно выявленных больных, выживаемость больных ЗНО на первом и пятом году наблюдения и многие другие [1–6, 8–10, 12].

Первое, и самое главное — на какой основе осуществляются расчеты этих критериев и насколько возможно им доверять?

В настоящее время форма № 7 государственной отчетности состоит из двух частей — прежняя ф. № 7, по которой осуществляется расчет заболеваемости населения ЗНО и ф. № 35, характеризующая состояние онкологической службы по многим параметрам.

Онкологи, осуществляющие сбор данных первично учтенных больных, получают достаточно надежный материал для расчета заболеваемости населения ЗНО по отдельным территориям. К надежным материалам можно отнести и данные об умерших, поступающие из Госкомстата, для расчета смертности населения от ЗНО.

Слабое звено — все остальные критерии. Прежде всего, одногодичная летальность. Главная причина — срок предоставления отчета — 20 января по окончании календарного года, когда сотрудники диспансеров и раковых регистров ещё не получили данные об умерших минимум за последние 3 мес. Занижен и критерий уровня морфологической верификации. В проведенном нами исследовании её уровень на 6–8% выше отчетного. Онкологи крайне редко берутся за лечение онкологического больного, не имея данных гистологического заключения (хотя бы срочной биопсии).

Создавая систему раковых регистров ещё в СССР, мы полагали, что все расчеты основных критериев оценки эффективности противораковых мероприятий планируется осуществляться на основе выверенных данных БД раковых регистров. К сожалению, до сих пор основные показатели оценки деятельности онкологической службы осуществляются по-прежнему, нанизыванием таблиц отчетов ф. № 7 (раздел бывшей

ф. № 35) от районного звена к областному и далее передаются в Минздрав.

В России создана уникальная система — онкологическая служба, обладающая не только великолепными Центрами и НИИ, но и прекрасными клиническими онкологическими диспансерами. В последние годы резко возрос экономический потенциал онкологических учреждений: закуплено новое оборудование, стали доступны эффективные лекарственные средства, всё это не могло не отразиться положительно на критериях оценки её деятельности.

Важно отметить, что большинство параметров оценки деятельности онкологической службы носит позитивный характер: более 60 лет в России и по большинству административных территорий снижается стандартизованный показатель смертности населения от ЗНО, а официальные лица используют грубый показатель не учитывающий существенных изменений возрастной структуры населения, растет уровень медианы выживаемости больных ЗНО, снижаются уровни одногодичной и погодичной летальности, растет показатель 1- и 5-летней наблюдаемой и относительной выживаемости больных, но эти процессы происходят крайне медленно и главное — в планировании развития онкологической службы не учитываются (кроме СЗФО РФ).

Необходимо переходить на оценку деятельности онкологической службы по международным стандартам, в основу положить критерии выживаемости — медианы выживаемости, и показатели кумулятивной 5-летней выживаемости [9, 10].

В отличие от ф. № 7 (часть ф. № 35) все расчеты по БД ПРР могут осуществляться с учетом пола, стадии заболевания, детальной локализационной и гистологической структуры по всем без исключения ЗНО, особенно при использовании ПРР на уровне федерального округа.

В табл. 1 представлены сравнительные данные одногодичной летальности больных ЗНО в России и СЗФО РФ по ф. № 7.

Мы отобрали все 26 групп ЗНО по которым осуществлялись расчеты ведущих критериев оценки деятельности онкологической службы, рассмотрели уровни летальности первично учтенных больных, параллельно за тот же период времени исчислили летальность больных на первом году наблюдения и оценили разность показателей.

Прежде всего хотелось бы отметить, что по ф. № 7 в среднем по России и в СЗФО РФ данные официальной отчетности близки, учитывается единый принцип сбора данных. В 2018 г. одногодичная летальность в среднем по России — 22,2%, в СЗФО РФ — 22,7%, по раку желудка соответственно — 47,4 и 47,6%, раку почки — 14,5 и 14,3%, ободочной кишки — 25,3 и 25,7%, печени 65,6 и 65,9% и т. д.

Таблица 1. Уровень летальности на первом году с момента установления диагноза в 2018 г. в России. Сравнения официальных данных и БД ПРР СЗФО РФ

№ п/п	Локализация	Летальность на первом году, %			
		РФ	СЗФО		Прирост по СЗФО% От > к <
			Форма 7	БД ПРР	
1	Кожа — С 44	0,5	0,7	5	614,29
2	Щитовидная железа — С 73	3,4	1,8	3,7	105,56
3	Злокачественная меланома кожи — С 43	10,6	9	18,2	102,22
4	Мочевой пузырь — С 67	14,4	13,5	25,8	91,11
5	Соединительные и др. мягкие ткани — С 47, 49	18,4	17,5	31,1	77,71
6	Тело матки — С 54	8,9	9,5	16,8	76,84
7	Предстательная железа — С 61	7,8	8,6	14,9	73,26
8	Молочная железа — С 50	5,8	6,2	10	61,29
9	Почка — С 64	14,5	14,3	23	60,84
10	Лейкемии — С 91-95	24,7	25,4	40,1	57,87
11	Лимфомы — С 81-86, 88, 90, 96	20,7	19,8	29,5	48,99
12	Губа — С 00	4,1	7,2	10,7	48,61
13	Яичник — С 56	21,3	20,4	30	47,06
14	Глотка — С 10-13	41,5	38,9	55,6	42,93
15	Ободочная кишка — С 18	25,3	25,7	36,7	42,80
16	Всего — С 00-96	22,2	22,7	32,4	42,73
17	Шейка матки — С 53	13,8	14,9	20,8	39,60
18	Гортань — С 32	23	26,6	36,4	36,84
19	Прямая кишка — С 19-21	21,6	23,6	31,6	33,90
20	Пищевод — С 15	59	56,7	72,6	28,04
21	Легкие — С 33, 34	49	47,5	59,7	25,68
22	Печень — С 22	65,6	65,9	80	21,40
23	Кости и суставные хрящи — С 40, 41	25,6	31	37,3	20,32
24	Желудок — С 16	47,4	47,6	56,5	18,70
25	Полость рта — С 01-09	34,2	36,4	41,3	13,46
26	Поджелудочная железа — С 25	66,9	68,9	78	13,21

То, что главные врачи, подписывая собранные итоги деятельности онкологической службы за отчетный год еще не располагают данными Госкомстата, сотрудников надзорных органов не смущает.

Важно обратить внимание на то, что официальная отчетность представляет возможность получить эти неточные данные по ограниченному набору ЗНО и только на оба пола.

Наиболее близкие к реальности данные одногодичной летальности регистрируются для рака поджелудочной железы (С 25) и опухолей полости рта (С 01-09).

Относительно опухолей поджелудочной железы мы имеем по официальной отчетности (2018 г.) разброс показателей по административным территориям от 41,2% в Ингушетии и 43,3% в Ростовской области, до 93,3% в Костромской области. Отмечается и ряд административных территорий, представляющих реальные данные: Брянская, Воронежская, Калужская,

Тульская, Ярославская, Архангельская, Вологодская, Новгородская, Астраханская, Саратовская, Иркутская, Амурская, Магаданская, Сахалинская области и Республика Адыгея и Еврейская автономная область [13].

Относительно опухолей полости рта и глотки при реальной величине одногодичной летальности около 40%, такой уровень зарегистрирован в Калужской, Псковской, Новосибирской, Магаданской областях, в Республике Марий Эл, Республике Башкортостан, Республике Хакасии.

Хотелось бы обратить внимание на значительное снижение общего показателя (С00-96) одногодичной летальности больных ЗНО, полученных нами на основе БД ПРР СЗФО РФ с 2000 по 2018 г. с 41 до 32,4%. За этот период одногодичная летальность снизилась по многим локализациям ЗНО, но не по всем (табл. 2). За 18 лет для всех ЗНО (С00-96) летальность на первом году наблюдения в СЗФО РФ снизилась на 20,98%.

Таблица 2. Одногодичная летальность больных ЗНО учтенных в 2000 и в 2018 г. в СЗФО РФ по основным локализациям БД ПРР СЗФО РФ (оба пола) в %

№	Злокачественное новообразование	МКБ-10	Летальность 2000г.	Летальность 2018г.	Прирост Убыль%
1	Губы	C00	10	10,7	7,00
2	Основания языка	C01	61,6	47,3	-23,21
3	Других и неуточненных частей языка	C02	60,6	42,6	-29,70
4	Десны	C03	48,1	43,3	-9,98
5	Дна полости рта	C04	56	40	-28,57
6	Нёба	C05	42,2	32,8	-22,27
7	Околоушной слюнной железы	C07	38,3	42,6	11,23
8	Других и неуточненных больших слюнных желез	C08	61,5	53,5	-13,01
9	Миндалины	C09	53,6	34,8	-35,07
10	Ротоглотки	C10	62,8	53,5	-14,81
11	Носоглотки	C11	42,9	39,1	-8,86
12	Грушевидного синуса	C12	50	60	20,00
13	Нижней части глотки	C13	75,7	60,4	-20,21
14	Пищевода	C15	73	72,6	-0,55
15	Желудка	C16	62,1	56,5	-9,02
16	Тонкого кишечника	C17	50	38,9	-22,20
17	Ободочной кишки	C18	42,9	36,7	-14,45
18	Ректосигмоидного соединения	C19	48,2	35,9	-25,52
19	Прямой кишки	C20	36,8	30,4	-17,39
20	Заднего прохода (ануса)	C21	44,7	31,5	-29,53
21	Печени	C22	86,2	80	-7,19
22	Желчного пузыря	C23	75,5	83	9,93
23	Поджелудочной железы	C25	84,7	78	-7,91
24	Полости носа и средн. уха	C30	31	24	-22,58
25	Придаточных пазух	C31	59,5	44,2	-25,71
26	Гортани	C32	40,5	36,4	-10,12
27	Трахеи	C33	70,6	69	-2,27
28	Бронхов и легкого	C34	65,7	59,7	-9,13
29	Вилочковой железы	C37	25	24,6	-1,60
30	Сердца	C38	70	57,1	-18,43
31	Костей и суставн. хрящей	C40	31,3	13,3	-57,51
32	Костей и суставных хрящей неуточненной локализации	C41	46,1	57,3	24,30
33	Меланома кожи	C43	21,3	18,2	-14,55
34	Кожи (кроме меланомы)	C44	4,7	5	6,38
35	Мезотелиома	C45	83,8	73	-12,89
36	Саркома Капоши	C46	41,7	28,6	-31,41
37	Периферических нервов и вегетативной нервной системы	C47	26,1	38,9	49,04
38	Других типов соединительной и мягкой ткани	C49	35,8	30,6	-14,53
39	Молочной железы	C50	12	10	-16,67
40	Вульвы	C51	39,3	35,2	-10,43
41	Влагалища	C52	47,6	35,8	-24,79
42	Шейки матки	C53	25,5	20,8	-18,43
43	Тела матки	C54	15,7	16,8	7,01
44	Матки неуточненной локализации	C55	81,9	100	22,10
45	Яичника	C56	35,6	30	-15,73
46	Полового члена	C60	36,4	37,9	4,12
47	Предстательной железы	C61	23,8	14,9	-37,39
48	Яичка	C62	21,9	11,9	-45,66
49	Почки	C64	32,2	23	-28,57
50	Почечных лоханок	C65	17,8	38,6	116,85
51	Мочеточника	C66	25	16,7	-33,20
52	Мочевого пузыря	C67	35,6	25,8	-27,53

№	Злокачественное новообразование	МКБ-10	Летальность 2000г.	Летальность 2018г.	Прирост Убыль%
53	Глаза	C69	14,3	7,8	-45,45
54	Мозговых оболочек	C70	71,4	47,8	-33,05
55	Головного мозга	C71	52,7	55,2	4,74
56	Спинного мозга, черепн. нервов	C72	22,2	40	80,18
57	Щитовидной железы	C73	13,4	3,7	-72,39
58	Надпочечника	C74	48,6	46	-5,35
59	Эндокринных желез и родственных структур	C75	33,3	44,4	33,33
60	Болезнь Ходжкина	C81	14,9	11,5	-22,82
61	Фолликулярная неходжкинская лимфома	C82	17,4	21,7	24,71
62	Диффузная неходжкинская лимфома	C83	42,5	34,9	-17,88
63	Периферические и кожные Т-клеточные лимфомы	C84	29,4	27,8	-5,44
64	Другие неуточненные неходжкинские лимфомы	C85	48	31,4	-34,58
65	Множественная миелома	C90	34,1	34,1	0,00
66	Лимфолейкоз	C91	24	23,4	-2,50
67	Миелолейкоз	C92	41,7	55,8	33,81
68	Моноцитарный лейкоз	C93	52,6	64,6	22,81
69	Другие и неуточненные ЗНО лимфоидных и кроветворных тканей	C96	43,5	65,1	49,66
70	ВСЕГО	C 00–96	41	32,4	-20,98

Исчисленный по БД ПРР СЗФО РФ показатель одногодичной летальности от аналогичного в отчете формы №7 по СЗФО РФ оказался в 7 раз выше для рака кожи — С 44 (без меланомы), в 2 раза выше для рака щитовидной железы, мочевого пузыря, злокачественной меланомы кожи, на 40–70% выше для всех основных локализаций ЗНО. В среднем для всех локализаций ЗНО (С00–96) — летальность больных на первом году наблюдения в 2018 г. оказалась по БД ПРР на 42,73% выше государственной отчетности на основе которой планируется развитие онкологической службы [13].

В 2020 г. в среднем по России ее величина показана как 20,6%, а по отдельным административным территориям еще ниже, например, в Московской области она показана как 12,2%, в Ростовской — 14,1%, в республике Алтай —15,1% [13, 14].

Вместе с тем хотелось бы отметить существенные успехи в лечении больных по некоторым локализациям ЗНО. Существенно снизилась одногодичная летальность по раку щитовидной железы С73 (на 72,39%), опухолям костей и суставных хрящей С 40 (на 57,5%), яичка — С62 (на 45,56%), глаза С69 (на 45,45%), миндалин — С 09 (на 35,07%), мозговых оболочек — С70 (на 33,05%), ануса — С 21 (на 29,53%). Вместе с тем установлен рост этого показателя по таким локализациям ЗНО как желчный пузырь (С 23), губа (С00), тело матки (С54), почечные лоханки (С65), половой член (С 60), головной и спинной мозг (С 71,72), кожа (кроме меланомы С 44), лейкозы (С 92, 93, 96) [13].

В табл. 3 и 4 представлены реальные данные наблюдаемой и относительной выживаемости

больных ЗНО в СЗФО РФ, подготовленные на основе БД ПРР СЗФО РФ. В данных таблицах можно проследить эффективность всех проводимых в регионе противораковых мероприятий. Однолетняя наблюдаемая выживаемость возросла с 2000 по 2018 г. с 59,0 до 67,6% или на 14,6%. Относительная выживаемость была на 1–2% выше для расчета однолетней выживаемости и на 6–7% выше для пятилетней. При расчетах показателей на основе БД ПРР, практически отсутствует возможность ручной коррекции показателей, тем более, что их уровни близки по соседним административным территориям. Естественно, что по макету представленной таблицы можно исчислить показатели практически для любой локализации ЗНО, половозрастной группы и других параметров, входящих в БД ПРР [13].

Удобным критерием оценки правильного определения стадии опухолевого процесса может явиться следующий макет, наглядно представляющий весь порядок гибели больных взятых под диспансерное наблюдение. Представляемый рисунок сопровождается таблицей, в которой показаны удельные веса распределения больных по стадиям заболевания, а сам рисунок отвечает минимум на два вопроса: первый — какой характер выживаемости или гибели больных на каждой стадии заболевания и второй, насколько изображение линий (по стадиям) соответствует реальности. В частности, больные с I стадией заболевания не должны за пять лет опускаться ниже 90% уровня выживаемости. Строить этот рисунок можно и на классификации TNN, но на популяционном уровне далеко не во все карты вносится эта информация, а там, где она есть, требуется тщательная перепроверка.

Таблица 3. Кумулятивная наблюдаемая выживаемость больных ЗНО (С00-96) в СЗФО РФ. БД ПРР СЗФО РФ

Оба пола

Год уст. диагноза	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
Абс. число заболевших	38152	39675	40374	40971	43131	42585	45870	46895	46748	48019	48500	50120	50695	49577	53890	58891	60461	62988	62919	
1	59,0	58,5	59,1	58,8	60,2	61,8	63,0	62,8	63,9	65,3	65,7	66,7	68,3	69,2	70,1	69,6	69,2	67,3	67,6	
2	48,4	48,0	48,7	48,6	49,9	51,5	52,6	52,9	53,4	55,1	55,9	56,7	58,5	59,6	60,4	59,3	56,5	53,4		
3	42,9	42,5	43,1	43,1	44,5	45,9	46,8	47,4	47,7	49,4	50,3	51,2	52,7	53,6	54,2	51,9	46,1			
4	39,3	38,8	39,3	39,4	40,8	42,2	42,9	43,4	43,8	45,5	46,3	47,1	48,3	49,3	48,7	44,3				
5	36,4	35,8	36,6	36,7	38,0	39,3	40,0	40,5	40,8	42,5	43,0	43,8	44,7	44,9	42,8					
Период наблюдения																				

Мужчины

Год уст. диагноза	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
Абс. число заболевших	17124	18098	18110	18488	19049	18774	20136	20536	20601	21088	20875	21393	21479	21317	22943	25014	25590	26862	26759	
1	49,3	48,5	49,0	49,0	50,9	52,4	53,8	53,1	55,3	57,8	57,3	57,5	59,9	61,1	62,8	62,3	62,0	59,5	60,3	
2	37,3	36,8	37,6	38,0	39,2	40,6	42,0	42,0	43,3	46,0	45,8	46,1	48,2	49,7	51,3	50,3	47,5	44,0		
3	31,7	31,2	32,3	32,6	33,8	34,8	35,9	36,4	37,4	40,1	39,8	40,3	42,2	43,2	44,7	42,4	36,7			
4	28,1	27,4	28,6	29,1	30,3	31,1	32,0	32,5	33,8	36,1	35,9	36,0	37,9	38,7	38,9	35,0				
5	25,4	24,6	25,9	26,7	27,5	28,5	29,3	29,6	30,7	33,0	32,7	32,8	34,1	34,3	33,0					
Период наблюдения																				

Женщины

Год уст. диагноза	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
Абс. число заболевших	21028	21577	22264	22483	24082	23811	25734	26359	26147	26931	27625	28727	29216	28260	30947	33877	34871	36126	36160	
1	67,0	66,9	67,3	66,9	67,5	69,3	70,4	70,5	70,7	71,2	72,1	73,7	74,5	75,4	75,6	75,1	74,5	73,3	73,2	
2	57,4	57,5	57,6	57,4	58,5	60,1	61,1	61,5	61,3	62,4	63,7	64,8	66,1	67,2	67,1	66,1	63,4	60,9		
3	52,1	52,1	51,9	51,7	53,1	54,8	55,4	56,0	55,9	56,9	58,4	59,5	60,5	61,5	61,4	59,0	53,4			
4	48,5	48,4	48,1	47,9	49,2	51,0	51,5	52,1	51,8	52,9	54,2	55,5	56,0	57,4	56,1	51,4				
5	45,4	45,3	45,2	44,9	46,3	48,0	48,4	49,1	48,7	50,0	51,0	52,1	52,7	53,0	50,2					
Период наблюдения																				

Таблица 4. Кумулятивная относительная выживаемость больных ЗНО (С00-96) в СЗФО РФ. БД ПРР СЗФО РФ

Оба пола

Год уст. диагноза	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018		
Абс. число заболевших	38158	39683	40410	41009	43164	42615	45897	46918	46764	48041	48519	50132	50704	49593	53907	58918	60493	63033	62930		
Период наблюдения	1	61,6	60,9	61,7	61,5	62,7	64,4	65,5	65,2	66,3	67,7	68,1	68,9	70,5	71,4	72,4	71,9	71,4	69,4	69,7	
	2	52,4	52,0	52,8	52,7	54,0	55,5	56,7	56,8	57,3	59,1	59,7	60,4	62,2	63,4	64,2	63,1	60,0	56,8		
	3	48,3	47,9	48,6	48,5	49,9	51,4	52,2	52,6	53,0	54,7	55,5	56,2	57,8	58,7	59,5	56,9	50,5			
	4	46,1	45,4	46,0	46,0	47,4	48,9	49,6	49,9	50,3	52,0	52,6	53,3	54,7	55,7	55,1	50,2				
	5	44,5	43,7	44,4	44,4	45,9	47,3	47,9	48,1	48,4	50,1	50,6	51,3	52,3	52,4	50,1					

Мужчины

Год уст. диагноза	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018		
Абс. число заболевших	17124	18098	18115	18489	19053	18774	20138	20537	20602	21088	20875	21395	21481	21320	22947	25026	25592	26863	26760		
Период наблюдения	1	51,9	51,0	51,6	51,8	53,6	55,1	56,4	55,6	57,9	60,4	59,9	59,9	62,4	63,4	65,3	64,8	64,5	61,8	62,6	
	2	41,3	40,7	41,8	42,2	43,3	44,8	46,1	46,0	47,4	50,3	49,9	50,1	52,2	53,7	55,5	54,4	51,2	47,5		
	3	37,0	36,5	37,8	38,2	39,2	40,4	41,4	41,7	42,9	45,8	45,4	45,5	47,7	48,6	50,4	47,8	41,3			
	4	34,8	33,9	35,2	35,8	36,9	37,8	38,7	39,1	40,5	43,2	42,6	42,5	44,7	45,4	45,7	41,1				
	5	33,3	32,1	33,6	34,5	35,3	36,5	37,2	37,3	38,6	41,2	40,7	40,4	42,1	42,0	40,6					

Женщины

Год уст. диагноза	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018		
Абс. число заболевших	21034	21585	22295	22520	24111	23841	25759	26381	26162	26953	27644	28737	29223	28273	30960	33892	34901	36170	36170		
Период наблюдения	1	69,3	69,3	69,7	69,3	69,8	71,6	72,7	72,7	72,9	73,3	74,3	75,6	76,5	77,4	77,6	77,2	76,5	75,2	75,1	
	2	61,3	61,3	61,6	61,2	62,3	63,9	64,9	65,1	64,9	66,0	67,1	68,1	69,5	70,6	70,6	69,6	66,6	64,0		
	3	57,3	57,3	57,3	56,8	58,2	59,9	60,5	60,9	60,8	61,6	63,1	64,2	65,2	66,2	66,1	63,7	57,5			
	4	55,2	54,9	54,5	54,2	55,6	57,4	57,9	58,3	58,3	58,8	60,1	61,3	62,0	63,4	62,0	57,0				
	5	53,4	53,1	53,0	52,4	54,0	55,6	56,3	56,4	56,4	55,9	57,0	58,0	59,3	59,8	60,1	57,2				

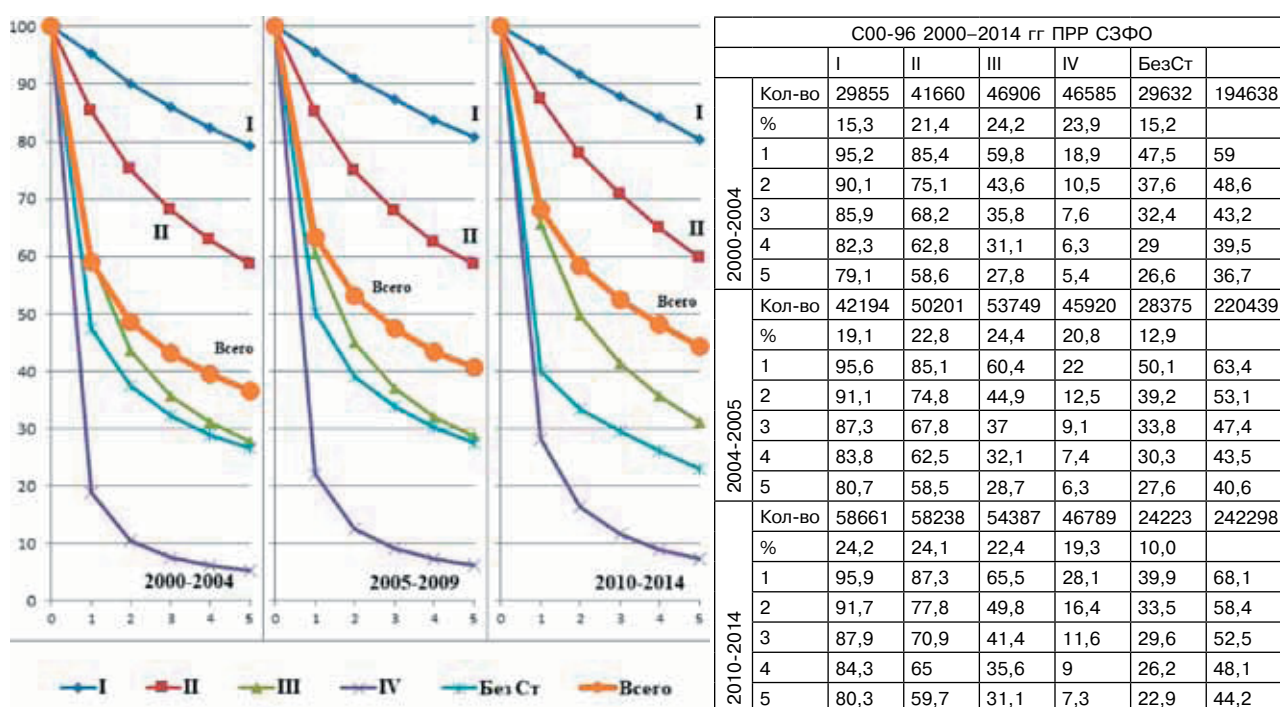


Рис. 1. Динамика наблюдаемой 5-летней выживаемости больных ЗНО (С00–96, оба пола) в СЗФО РФ с учетом стадии заболевания. БД ПРР СЗФО РФ

В настоящее время только сотрудники научной лаборатории онкологической статистики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова осуществляют подготовку к изданию серии монографий-справочников и осуществляют расчеты показателей однолетней и пятилетней наблюдаемой и относительной выживаемости больных ЗНО. Работа осуществляется в содружестве со всеми, входящими в структуру книги административными территориями СЗФО РФ и территориями, работающими по программам НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова и ООО «Новел» [5, 6].

Естественно, что все таблицы могут быть исчисляемы не только на оба пола, но и отдельно для мужчин и женщин, с учетом стадии заболевания, детальной локализационной и гистологической структуры, по всем без исключения рубрикам МКБ-10, включая подрубрики могут принести большую пользу онкологам всех специальностей.

Особое внимание на уровне федерального округа можно уделить редко встречающимся ЗНО, таким как сердце, тимус, глаз, язычная миндалина, селезенка, мозжечок, гипофиз и другим [5–7, 11].

Таким образом, для правильного представления о состоянии онкологической службы необходимо изменить порядок сбора государственной отчетности, как это принято во всех экономически развитых странах, в соответствии с требованиями Международной ассоциации раковых регистров [15–23]. Компоновать отчет не ранее, чем через год, после окончания отчетного года,

тщательно выверяя данные БД, устранив дубли и уточнив необходимые параметры. [1–4, 8, 12].

Учитывая позитивное направление всех основных индикаторов оценки деятельности онкологической службы России предлагаем:

- отменить прежде всего поквартальный сбор данных, который не отражает состояние онкологической службы и отвлекает сотрудников от необходимой работы с базами данных раковых регистров;

- усилить контроль за соблюдением главными врачами онкологических учреждений штатной численности организационно-методических кабинетов и раковых регистров;

- составлять государственный отчет, только на основе БД ПР, но для этого нужна воля сотрудников администрации Минздрава России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альбом А., Норелл С. Введение в современную эпидемиологию. Таллинн, 1996.
2. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть I. СПб.: КОСТА, 2011.
3. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть II. СПб.: КОСТА, 2011.
4. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге (анализ базы данных ракового регистра по международным стандартам: заболеваемость, смертность, выживаемость). СПб.: Ладога, 2015 [Merabishvili VM. Malignant tumors in Saint Petersburg (analysis of the cancer registry database according to international standards: morbidity, mortality, survival). St Petersburg: Ladoga, 2015. (In Russ.)].

5. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск пятый / Под ред. А.М. Беляева, А.М. Щербакова. СПб.: Т8 Издательские технологии, 2020 [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (morbidity, mortality, index accuracy, survival). Express-information. Fifth Issue / Ed. A.M. Belyaev, A.M. Shcherbakov. St.Petersburg: T8 Publishing technologies, 2020 (In Russ.)].
6. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск четвертый. Пособие для врачей / Под ред. А.М. Беляева. СПб.: Т8 Издательские технологии, 2018.
7. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования сердца — редко встречающаяся, но опасная опухоль (на материалах Северо-Западного федерального округа России)//Формулы фармации. 2020;2(3):30–39 [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (Morbidity, mortality, prevalence rate, survival). Express-information. Fours Issue. Manual for doctors. St Petersburg: T8 Publishing technologies, 2018 (In Russ.)].
8. Мерабишвили В.М. Медико-статистический терминологический словарь: методическое пособие для врачей, ординаторов, аспирантов и научных сотрудников. Издание второе, дополненное терминами, иллюстрациями и авторскими комментариями. М., Т8. Издательские технологии, 2021.
9. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. Часть I. СПб.: КОСТА, 2011.
10. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. Часть II. СПб.: КОСТА, 2011.
11. Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н. Распространенность злокачественных новообразований глаза и его придаточного аппарата (С69) // Офтальмология. 2020(3):495–501.
12. Регистрация рака. Принципы и методы / Ред. О.М. Jensen, D.M. Parkin, R. Maclennan, C.S. Muir, R.G. Skeet. Таллинн, 1997.
13. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
14. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, А.О.Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020.
15. Berrino F, Capocaccia R, Coleman MP et al. Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE-2 study (IARC Scientific Publications № 151). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1999.
16. Berrino F, Capocaccia R, Esteve J et al. EURO CARE-3: the survival of cancer patients diagnosed in Europe during 1990–94 // Ann Oncol 2003;14 (Suppl. 5):1–155.
17. Berrino F, Sant M, Verdecchia V, Capocaccia R, Hakulinen T, Est ve J, eds. Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE Study (IARC Scientific Publications No. 132). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1995.
18. Cancer Incidence in Five Continents. Volume XI. IARC CancerBase № 14 / Ed. by Bray F, Colombet M, Mery L et al. Lyon, 2018.
19. Cancer incidence in the USSR / Ed. by Napalkov NP, Tserkovny GF, Merabishvili VM, Parkin DM, Smans M, Muir CS. IARC Scientific Publications № 48. Second Revised Edition. Lyon: IACR, 1983.
20. Capocaccia R, Gavin A, Hakulinen T et al. Survival of cancer patients in Europe, 1995–2002. The EURO CARE-4 study // Eur J Cancer. 2009;45.
21. De Angelis R, Sant M, Coleman M et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5 — a population-based study // Lancet Oncol. 2014;15:23–34. doi:10.1016/ S1470-2045(13)70546-1
22. Gatta G, Botta L, Rossi S et al. Childhood cancer survival in Europe 1997–2007: results of EURO CARE-5-a population-based study // Lancet Oncol. 2014;15(1):35–47.
23. Gusenkova L, Merabishvili V, Lashin V, Lasarevich O. Cancer incidence in Russian Federation, Karelia // Cancer incidence in Five Continents. v. XI / Ed. F.Bray, M.Colombet, L.Mery et al. IARC Sci. Publ. № 166. Lyon, France, 2021:886–887, 1013–1410.

Поступила в редакцию 15.11.2021 г.

V.M. Merabishvili

The state of cancer care in Russia. Analytical indicators: one-year mortality (population study at the federal district level)

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St Petersburg, Russia

In February 2019, Russia’s first Population-based Cancer Registry (PCR) was created at the federal district level with a database of more than 1 million 350 thousand observations. It is important to note that the levels of standardized morbidity and mortality indicators in the North-Western Federal District (NWFD) and on average in Russia do not have significant differences: morbidity — 261.3 and 249.5^{0/0000} (both sexes), men — 293.2 and 286.8^{0/0000}, women — 252.7 and 234.5^{0/0000}, respectively; mortality (both sexes) 117.6 and 106.8^{0/0000}, men — 164.7 and 152.4^{0/0000}, women — 91.3 and 79.5^{0/0000}, respectively, which allows us to consider the data obtained from the database of the population cancer registry of the Northwestern Federal District to be close to the national average.

After we created the first population cancer registry in Russia in St. Petersburg in 1993, operating according to international standards, the Ministry of Health of the Russian Federation issued Order № 420 dated December 23, 1996 «On the creation of the State Cancer Registry», which included our recommendations on the nature of work, staffing and technical support. Cancer registries have been established in all administrative territories of the country, many doctors have been trained in St. Petersburg.

In this paper, we will focus our attention on the main important criteria of one-year lethality, its true magnitude and the patterns of its changes.

Methods. The research material was the database of the population cancer registry of the North-Western Federal District. Statistical methods recommended by the International As-

sociation of Cancer Registries were used to assess the patterns of death of patients.

Purpose. To reveal the true state of the oncological service of Russia by the leading parameter — the level of one-year mortality.

The main criteria for evaluating the effectiveness of anti-cancer measures is the level of the proportion of patients who died during the first year after registration in a territorial oncological institution.

Results. According to official data, the one-year mortality rate of patients with malignant neoplasms in Russia and the Northwestern Federal District of the Russian Federation is currently (for both sexes) 20.6 and 20.9% (F. № 7 of state reporting). The planned indicator is to reduce this level to 16–17% in the coming years.

The real values of this indicator, calculated on the basis of the population cancer registry database, are at least 30–40%, as in other countries. All this is what we have to figure out.

Such a low value of the indicator is explained by the fact that when preparing state reports by superimposing tables from the district level to the reverse, those who died in the last months of the calendar year are not taken into account. They have not yet been received by oncologists from the State Statistics Committee, and the report for the past year must be

submitted from the district level on January 20. The main misconception of all management structures is that they do not know on what basis the state reporting is formed and that the database of the population cancer registry has nothing to do with it. This is what our attention has been directed to in recent years — to compile a state report based on the database of the population cancer registry.

Conclusions. Taking into account the presence of existing territorial cancer registries in all administrative territories of Russia, which have accumulated extensive statistical material, switch to calculating one-year mortality rates only on the basis of the population cancer registry database after the data for the reporting year is fully completed. Present these data not only together for both sexes, but separately for men and women. To bring the database of the population cancer registry in full compliance with International standards of its management, to calculate not only the mortality rate in the first year of observation, but also the one-year and five-year observed and relative survival. The assessment of the activity of the oncological service should be carried out according to the dynamic series of survival only on the basis of the database of the population cancer registry.

Key words: malignant neoplasms, state reporting, database of population cancer registry, cancer registries, one-year mortality

А. Клинические исследования

© Коллектив авторов, 2022
УДК 618.19+618.11-007.6
DOI 10.37469/0507-3758-2022-68-1-48-54

Вопросы онкологии, 2022. Том 68, № 1

И.Р. Миннихметов^{1,2}, Э.М. Кагирова^{1,2}, О.И. Машиков², Р.И. Хусаинова^{1,2}

Поиск патогенных изменений в генах *BRCA1/2* у пациентов с раком молочной железы и яичников с использованием технологии массового параллельного секвенирования

¹ ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр», Уфа

² ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа

Цель исследования — изучение спектра и частоты патогенных изменений в генах *BRCA1/2* у женщин с раком молочной железы (РМЖ) и яичников (РЯ), проживающих в Республике Башкортостан.

Материалы и методы. В качестве материала использованы препараты опухолевой ткани 70 женщин с тройным негативным раком молочной железы (ТНРМЖ) и 50 женщин с серозным типом злокачественных новообразований яичника в Республике Башкортостан с применением технологии секвенирования нового поколения (NGS).

Результаты. Идентифицировано 27 патогенных и вероятно патогенных вариантов в генах *BRCA1/2* (15 в гене *BRCA1* и 12 — в гене *BRCA2*) у 38,0% женщин с РЯ и 40% пациентов с ТНРМЖ. Мутации с.181T>G (rs886040898) и с.5266dupC (rs80357906) в гене *BRCA1* встречались у женщин как с ТНРМЖ, так и РЯ, остальные патогенные изменения не пересекались. В гене *BRCA1* выявлено 7 патогенных и 1 вероятно патогенный вариант у женщин с ТНРМЖ, наиболее частой оказалась мутация с.5266dupC, которая встречалась у 17,14% женщин. Вторая по частоте мутация с.181T>G- выявлена у 4,29% женщин с ТНРМЖ, третья (с.3700_3704del) — у 2,86%. Мутации с.1918C>T, с.3779T>G, с.5453A>G, с.68_69delAG обнаружены в единичных случаях. Патогенный вариант с.5266dupC в гене *BRCA1* также оказался самым частым у пациенток с РЯ (10%). Мутация с.4035delA встретила у двух пациенток, остальные 7 мутаций обнаружены в единичных случаях. В гене *BRCA2* было идентифицировано 5 патогенных изменений и 2 вероятно патогенных вариантов у пациенток с ТНРМЖ, а также 4 патогенных и 2 вероятно патогенных вариантов у женщин с РЯ, каждая мутация выявлена только у одной женщины и является уникальным вариантом, не встречающимся у других пациентов.

Выводы. Полученные результаты демонстрируют высокую эффективность NGS технологии для молекулярного профилирования опухолевой ткани.

Ключевые слова: рак молочной железы, рак яичников, *BRCA1*, *BRCA2*, NGS

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) и рак яичников (РЯ) — распространенные онкологические многофакторные заболевания, которые являются чрезвычайно гетерогенным по своим клиническим, морфологическим и молекулярно-генетическим характеристикам. РМЖ является наиболее распространенным видом злокачественных новообразований (ЗНО), в 2020 г. примерно 685 000 женщин умерли от данного заболевания (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>). Летальные исходы от РЯ в 2020 г. составили 207 252 случая. 5-летняя выживаемость женщин при таком диагнозе составляет всего 40%, а рецидив заболевания отмечается в 80% случаев (<https://gco.iarc.fr/today>).

В Республике Башкортостан в структуре ЗНО РМЖ находится на первом месте и составляет 23,0%, РЯ — 5,3%. Среди подтипов РМЖ одним из самых агрессивных и наиболее часто встречающихся у пациентов молодого возраста является тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ), при котором наблюдаются самые низкие показатели выживаемости по сравнению с другими подтипами РМЖ ($p < 0,0001$). Данный подтип характеризуется отсутствием экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона и HER2-пеп, составляя 12–20% от всей группы РМЖ.

Большую часть (90%) злокачественных опухолей яичников составляет серозный тип эпителиального рака.

В настоящее время общепризнанным является факт, что в молекулярный патогенез РМЖ и РЯ вовлекается огромное количество разнообразных генов, регулирующих механизмы клеточной

пролиферации, репарации ДНК, межклеточных взаимодействий, клеточного старения и апоптоза. Известно, что присутствие мутаций в генах *BRCA1* или *BRCA2* может увеличить вероятность рака молочной железы более чем в 5 раз, а рака яичников — в 10–28 раз. Частота встречаемости мутаций в двух генах *BRCA* в российской популяции — 1:800–1:1000, при этом их спектр и частота зависят от географической и этнической принадлежности пациентов [1].

Гены *BRCA1/2* относятся к группе генов-супрессоров, вовлеченных в процесс гомологичной репарации двунитевых разрывов ДНК. Наличие клинически значимых мутаций в генах *BRCA1* или *BRCA2* вызывает потерю функции белков, кодируемых этими генами, в результате чего нарушается основной механизм репарации двунитевых разрывов ДНК. Так, *BRCA1/2*-ассоциированные опухоли обычно имеют высокую степень злокачественности и характеризуются агрессивным течением, но в то же время обладают высокой чувствительностью к химиотерапевтическим препаратам [2].

Молекулярная диагностика опухолей является неотъемлемой частью современной клинической онкологии. Развитие знаний о механизмах онтогенеза новообразований, а также создание современных технологий формируют новые тенденции в молекулярной диагностике онкопатологии.

Наиболее значительным прогрессом в диагностике молекулярного патогенеза заболеваний человека в целом и в онкологии в частности стало внедрение технологии высокопроизводительного секвенирования нового поколения (NGS, next generation sequencing). Фундаментальным достижением последних лет является использование нового класса таргетных, молекулярно-ориентированных препаратов, создаваемых для воздействия на определенные, заранее установленные внутриклеточные молекулярные мишени, имеющие ключевое значение для жизнедеятельности опухолевой клетки. Использование NGS-технологии позволяет ускорить процесс идентификации патогенных изменений в таргетных генах, проводить раннюю диагностику опухолевого процесса, определять прогноз развития заболевания и подбирать наиболее эффективные варианты терапии. Изучение молекулярных особенностей механизма развития злокачественных опухолей и их ассоциация с клиническими проявлениями делает диагностику этих заболеваний более информативной, а также лежит в основе создания методов персонализированной терапии и оценки риска рецидива.

До сих пор не определен спектр и частота патогенных изменений в различных популяциях, продолжается идентификация новых, ранее не

описанных вариантов в генах *BRCA1/2*, а также изучение функциональной значимости локусов с неизвестной клинической ролью в патогенезе РМЖ и РЯ. Определение спектра и частот мутаций в генах *BRCA1/2* в этнически подразделенных регионах является актуальной задачей, имеющей высокую научно-практическую значимость.

Цель работы — анализ спектра и частоты патогенных изменений в генах *BRCA1/2* у женщин с РМЖ и РЯ из Республики Башкортостан.

Материалы и методы

Материалом настоящего исследования послужили образцы опухолевой ткани 120 пациенток, среди которых 70 с трижды негативным РМЖ по данным иммуногистохимического исследования (PR, ER, HER2-neu) и 50 женщин с серозным типом злокачественных новообразований яичника. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ РМГЦ. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Образцы опухолевой ткани фиксировались в формалине и заключались в парафин (ФФЗП или FFPE). Исследование проводилось в лаборатории молекулярно-генетической диагностики ГБУЗ РМГЦ (г. Уфа). Патоморфологом проводился отбор опухолевого материала по окрашенным срезам ФФЗП тканей для выделения ДНК. Выделение ДНК из ткани проводилось с использованием набора QiaGen FFPE TissueKit (QIAGEN, Германия) по протоколу производителя. Измерение концентрации полученной ДНК осуществляли с использованием набора Qubit 1x dsDNA HS Assaykit (Invitrogen, США) на флуориметре Qubit 4 (Invitrogen, Сингапур).

Опухолевый материал 41 пациента (13 с РМЖ и 28 с РЯ) исследовался на платформе GeneReader с использованием панели GeneReadQIAact BRCA Advanced DNA UMI Panel (QIAGEN, Германия). Материал 63 пациенток (44 с РМЖ и 19 с РЯ) секвенировался на платформе MiSeq с использованием панели Соло-тест ABC. ДНК 16 пациенток (13 с РМЖ и 3 с РЯ) анализировался на обеих платформах на приборе MiSeq (Illumina).

Геномная ДНК, выделенная из ФФЗП тканей, отвечала качественным и количественным критериям фирм-производителей панелей секвенирования нового поколения (GeneReadQIAact BRCA Advanced DNA UMI Panel). Подготовка библиотек проводилась согласно протоколам фирм-производителей. Валидация и нормализация библиотек проведена на основе показаний флуориметра Qubit 4 (Invitrogen, Сингапур). Для образцов, исследуемых на приборе GeneReader, анализ результатов проведен на платформе QIAGEN Clinical Insight (QCI).

Результаты

В результате проведенных исследований идентифицировано 25 патогенных вариантов у женщин с РМЖ и РЯ — 14 в гене *BRCA1* и 9 — в гене *BRCA2*. Мутации с.181T>G (rs886040898) и с.5266dupC (rs80357906) в гене *BRCA1* встречались у женщин как с РМЖ, так и РЯ, остальные патогенные изменения не пересекались (таблица).

Спектр и частоты патогенных изменений в генах *BRCA1/2* у пациентов с РМЖ и РЯ

Ген	Локусы	dbSNP	Абсолютное число		Частота				Эффект
			РМЖ	РЯ	РМЖ	РЯ	OncoBRCA	gnomAD	
<i>BRCA1</i>	c.117T>G	rs886040898		1		0,0200	0	0	stopgain
	c.181T>G	rs28897672	3	1	0,0429	0,0200	0,0027	0,000032	missense
	c.1918C>T	rs886039981	1	0	0,0143	0	0,0002	0	stopgain
	c.3143delG	rs886040100	0	1		0,0200	0,0004	0,000004	frameshiftdel
	c.3700_3704del	rs80357609	2	0	0,0286	0	0,001	0,000004	frameshiftdel
	c.3743_3752del	–	0	1		0,0200	0	0	frameshiftdel
	c.3779T>G	rs886038025	1		0,0143	0	0	0	stopgain
	c.4035delA	rs80357711	0	2	0	0,0400	0,0047	0,0005	frameshiftdel
	c.4810C>T	rs80357352	0	1	0	0,0200	0	0,000004	stopgain
	c.5161C>T	rs878854957	0	1	0	0,0200	0,0021	0	stopgain
	c.5266dupC	rs80357906	12	5	0,1714	0,1000	0,0383	0,0004	frameshiftins
	c.5453A>G	rs80357477	1	0	0,0143	0	0	0	missense
	c.68_69delAG	rs80357914	1	0	0,0143	0	0	0,000227	frameshiftdel
	c.814G>T	rs886040321	0	1	0	0,0200	0	0	stopgain
*c.1291_1295delTTACT	–	1	0	0,0143	0	0	0	frameshiftdel	
<i>BRCA2</i>	c.-39-1_-39del	rs758732038	1	0	0,0143	0	0	0,000008	spliceacceptorvariant
	c.2990T>G	rs397507649	0	1	0	0,0200	0	0	stopgain
	c.3847_3848delGT	rs80359405	1	0	0,0143	0	0	0,000054	frameshiftdel
	c.51_52delAC	rs80359483	0	1	0	0,0200	0	0,000007	frameshiftdel
	c.5156A>T	rs1179768667	1		0,0143	0	0	0	missense
	c.8021delA	rs397507952	0	1	0	0,0200	0	0,000011	frameshiftdel
	c.8023A>G	rs397507954	1	0	0,0143	0	0	0,000004	missense
	c.8754+1G>A	rs397508006	0	1	0	0,0200	0,0008	0,000004	splicedonorvariant
	c.9097delA	rs397507419	1	0	0,0143	0	0	0,000007	frameshiftdel
	*c.1287delA	–	1	0	0,0143	0	0	0	frameshiftdel
	*c.728delA	–	0	1	0	0,0200	0	0	frameshiftdel
	*c.9463_9464insG	–	0	1	0	0,0200	0	0	frameshiftins

* Вероятно патогенные варианты по предсказательным программам

В гене *BRCA1* выявлено 7 патогенных изменений и один вероятно патогенный вариант у женщин с РМЖ. При ТНРМЖ наиболее частой оказалась мутация c.5266dupC, которая встречалась у 17,14% женщин. Вторая по частоте мутация c.181T>G выявлена у 4,29% женщин с ТНРМЖ, третья c.3700_3704del — 2,86%. Мутации c.1918C>T, c.3779T>G, c.5453A>G, c.68_69delAG обнаружены в единичных случаях, частота которых составила 1,43%.

Все мутации, кроме c.3779T>G и c.5453A>G (p.Asp1818Gly), хорошо описаны в доступной литературе и достаточно часто встречаются у пациентов из различных стран мира и России.

Вариант c.3779T>G (p.Leu1260Ter) описан в базе ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>) как герминальная нонсенс мутация в одной семье с РМЖ/РЯ без указания популяционной принадлежности пациента.

Вариант c.5453A>G (p.Asp1818Gly), приводящий к замене аспарагиновой кислоты на глицин в положении 1818 белка BRCA1 (p.Asp1818Gly), выявлен у лиц, страдающих неуточненным РМЖ и/или яичников. Сообщалось, что этот вариант имеет противоречивые или недостаточные данные для определения влияния на функцию белка BRCA1 (PMID: 20516115, 30209399). Последующие экспериментальные исследования показали,

что этот вариант приводит к полному пропуску экзона 22 (также известного в литературе как экзон 23) и образованию усеченного белкового продукта (p.Gly1803GlnfsX11), что нарушает С-концевой домен BRCT белка BRCA1, который важен для активности репарации ДНК. Этот вариант был классифицирован как патогенный только в середине 2021 г. [3].

Делеция c.1291_1295delTTACT, приводящая к сдвигу рамки считывания (p.L431fs), отмечена программным обеспечением QCI по интерпретации результатов как вероятно патогенная. Данная замена в базе данных ClinVar и российской базе OncoBRCA (<https://oncobrca.ru>) не аннотирована. Однако к подобному изменению аминокислотной последовательности в 431 положении белка BRCA1 приводят три ранее описанных патогенных изменения: NM_007294.4(BRCA1):c.1292_1295del (p.Leu431fs), NM_007294.4(BRCA1):c.1292del (p.Leu431fs) и NM_007294.3(BRCA1):c.1292dupT (p.Leu431Phefs), что предполагает идентичное изменение свойств белка и при варианте c.1291_1295delTTACT (p.L431fs) и позволяет оценить выявленное нами изменение как патогенное.

У пациентов с РЯ обнаружено 10 патогенных вариантов в гене *BRCA1*. Наиболее частой мутацией, которая встречалась у 10% пациенток с РЯ, оказалось патогенное изменение c.5266dupC, идентифицированное у 17,14% пациентов с РМЖ. Мутация c.4035delA встретила у двух пациенток, остальные мутации: c.117T>G, c.181T>G, c.3143delG, c.3743_3752del, c.4035delA, c.4810C>T, c.5161C>T, c.814G>T обнаружены в единичных случаях.

Вариант c.181T>G, выявленный у пациентов с РМЖ (4,29%) и РЯ (2%), также широко представлен среди семейных форм РМЖ/РЯ у российских пациентов и в популяциях мира, является самой частой мутацией у пациентов из Словакии [4].

Патогенное изменение c.4035delA (rs80357711, p.E1345fs) описано в базах данных OncoBRCA и gnomAD с частотами менее 1%, тогда как в нашей выборке женщин с РЯ его частота достигла 4%, ранее у пациентов из РБ данная мутация не была выявлена.

Мутация c.117T>G (rs886040898, p.Cys39Trp) представлена в базе данных ClinVar и описана Институтом Бротмана Бати Вашингтонского университета в 2019 г. (BrotmanBatyInstitute, University of Washington) как миссенс вариант, соответствующий функциональной классификации «потеря функции» (loss of function), выявлена при РМЖ и РЯ, а также раке поджелудочной железы. Изменение не описано у российских пациентов (в базе OncoBRCA и доступной литературе).

Вариант c.3143delG (rs886040100), выявленный у одного пациента с РЯ, является очень редкой мутацией, описанной с частотой delG=0.000004 (1/251006, GnomAD_exome) как герминальный патогенный вариант при наследственных формах РМЖ/РЯ.

Патогенный вариант c.4810C>T (p.Gln1604Ter) также является редким, в российских базах данных не описан, обнаружен у одной пациентки с РЯ. В этой же позиции в ClinVar описано изменение с неизвестной клинической значимостью c.4810C>G, приводящее к замене глутамина на глутаминовую кислоту (p.Gln1604Glu).

Патогенный вариант c.5161C>T (p.Q1721X) встречавшийся у российских пациентов, указанный в базе данных OncoBRCA, редок, приводит к преждевременной терминации синтеза белка.

Нонсенс мутация c.814G>T (p.Glu272Ter), расположенная в кодирующем экзоне 9 гена *BRCA1*, приводит к потере функции из-за преждевременного усечения белка или нонсенс-опосредованного распада мРНК. Таким образом, это изменение интерпретируется как патогенное.

Вариант c.3743_3752del, который не описан в литературе и не аннотирован в базе ClinVar, выявлен у пациентки 52 лет с серозным типом РЯ татарской этнической принадлежности с III стадией заболевания с рецидивом. Патогенность аннотирована СолоТестом, приводит к сдвигу рамки считывания p.Ala1248ValfsTer13.

В гене *BRCA2* было идентифицировано 5 патогенных и 2 вероятно патогенных варианта у пациенток с РМЖ, а также 4 патогенных и 2 вероятно патогенных варианта у женщин с РЯ, каждая мутация выявлена только у одной женщины и является уникальным вариантом, не встречающимся у других пациенток (см. таблицу).

Среди них 7 — редкие ранее описанные мутации с патогенным эффектом: c.-39-1_-39del, c.3847_3848delGT, c.51_52delAC, c.8021delA, c.8023A>G, c.8754+1G>A, c.9097delA, выявленные в различных популяциях мира.

Вариант c.2990T>G (p.Leu997Ter), аннотированный в ClinVar как патогенный, в доступной литературе не описан. Выявлен у пациентки с РЯ 68 лет, татарского происхождения с IV стадией заболевания и метастазами по плевре, в большой сальник, с инвазией в печень и желчный пузырь.

Миссенс мутация c.5156A>T (p.Asn1719Ile) описана в ClinVar как единственный случай обнаружения среди 264690 людей. В нашем исследовании данное изменение выявлено у женщины с ТНРМЖ 49 лет, татарской этнической принадлежности с IIА стадией заболевания и метастазами в легких, подмышечных и субпекторальных лимфоузлах.

Особый интерес представляют ранее неопи- санные изменения с вероятно патогенным эф- фектом. Делеция с.1287delA приводит к сдвигу рамки считывания p.Asp430fs. Это изменение последовательности гена *BRCA2* в базе дан- ных ClinVar не аннотировано. Однако, к сдвигу рамки считывания p.Asp430fs с патогенным эф- фектом приводит замена с.1288del (p.Asp430fs). Учитывая одинаковый эффект мутаций на уров- не белка, предполагаем, что выявленное измене- ние является патогенным.

Замену с.728del (p.Asn243fs) сервис QCI определяет как вероятно патогенную, в то время как ClinVar этот вариант относит к па- тогенным изменениям. Необходимо отметить, что к сдвигу рамки считывания в 243 положе- нии аминокислотной последовательности гена *BRCA2* приводят ещё два изменения, аннотиро- ванные в ClinVar как патогенные: с.728_729del (p.Asn243fs) и с.728dup (p.Asn243fs).

Инсерция с.9463_9464insG (p.Phe3155fs) при- водит к сдвигу рамки считывания. Это изменение последовательности гена *BRCA2* в базе данных ClinVar не аннотировано. Однако, в 9463 поло- жении нуклеотидной последовательности гена *BRCA2* зафиксирована другая замена, приводящая к сдвигу рамки считывания и обладающая пато- генным эффектом: с.9463_9467delinsGAATGATC (p.Phe3155_Gln3156delinsGluTer).

Среди выявленных патогенных изменений в гене *BRCA1* с наибольшей частотой выявлены инсерции/делеции нуклеотидов — 7 вариантов (46,7%), приводящие к сдвигу рамки считыва- ния при транскрипции мРНК, 6 (40%) нонсенс мутаций приводящие к преждевременному окон- чанию трансляции (stopgain), и к образованию абnormally укороченного белка, миссенс-мута- ции составили 13,3%. В гене *BRCA2* также чаще встречались мутации сдвига рамки считывания — 58,3%, по два варианта миссенс-мутации (16,7%) и мутации сайта сплайсинга (16,7%), один раз идентифицирована нонсенс мутация (8,3%). Все обнаруженные изменения приводят к изменению или потере функции белка.

Таким образом, нами идентифицировано 27 патогенных вариантов в генах *BRCA1/2* у женщин с РМЖ и РЯ, проживающих в Респу- блике Башкортостан. У пациентов с РМЖ вы- явлено 8 изменений патогенного характера в гене *BRCA1* и 12 — у женщин с РЯ. В гене *BRCA2* было идентифицировано 5 патогенных и один вероятно патогенный вариант у пациен- ток с РМЖ, а также 4 патогенных и 2 вероятно патогенных варианта у женщин с РЯ. Мутации с.181T>G (p.C61G) и с.5266dupC (p.Q1756fs) в гене *BRCA1* встречались у женщин как с РМЖ, так и РЯ, остальные патогенные изменения не пересекались.

Мутации в гене *BRCA1* выявлены у 22 жен- щин с РМЖ (22/70=31,43%), в гене *BRCA2* — у 6 (6/70=8,57%), всего у 28 пациенток с тройным негативным РМЖ идентифицированы патоген- ные изменения, что составило 40%.

Мутации в гене *BRCA1* выявлены у 13 жен- щин с РЯ (13/50=26%), в гене *BRCA2* — у 6 (6/50=12%), в целом у 19 пациенток с серозным типом РЯ идентифицированы патогенные изме- нения, что составило 38%.

Результаты нашего исследования демонстри- руют высокую эффективность массового парал- лельного секвенирования для скрининга мута- ций в таргетных генах *BRCA1/2* в опухолевой ткани пациентов с РМЖ и РЯ. Существующие в настоящее время ПЦР наборы для определения частых патогенных вариантов содержат порядка 8–12 мутаций, а в нашем исследовании удалось идентифицировать 27 клинически значимых ва- рианта в генах *BRCA1* и *BRCA2*, что является показателем эффективности NGS технологии для молекулярного профилирования опухолей и назначения таргетной терапии. Кроме этого, учитывая, что в патогенез РМЖ и РЯ вовлечены порядка 10 генов, поиск патогенных изменений с использованием расширенной таргетной NGS панели представляется необходимым условием для оптимизации алгоритмов молекулярно-гене- тических исследований онкопатологии с учетом региональных и этнических особенностей гено- фонда коренных народов в этнически подразде- ленных регионах мира и России.

Обсуждение

В ранее проведенном исследовании М.А. Бер- мишевой и соавт. (2018) наиболее часто встре- чающейся мутацией у пациенток с РМЖ из Башкортостана является мутация с.5266dupC в гене *BRCA1* (3,3%), она определена у предста- вителей разных этнических групп (тюркского, финно-угорского и славянского происхождения). По нашим данным частота данной мутации до- стигла 17% у пациентов с РМЖ и 10% — с РЯ, что отличается от ранее полученных резуль- татов для пациентов из Республики Башкортостан, что, вероятно, связано с выборкой, куда были включены только женщины с РМЖ с трижды негативным иммуногистохимическим статусом и серозным типом РЯ. Второй причиной может быть использование нами технологии высоко- производительного секвенирования, которая яв- ляется более чувствительным методом по срав- нению с другими технологиями анализа ДНК. С помощью NGS нами было выявлено 48 мутаций, среди которых 25 вариантов мы могли бы вы- явить анализируя наши образцы только методом ПЦР на частые мутации. Таким образом, 48%

найденных мутаций будут пропущены без использования секвенирования нового поколения.

Также данными авторами проведен анализ частоты гетерозиготного носительства мутации с.5266dupC в гене *BRCA1* в разных популяциях России. Показано, что она встречается в популяциях центрально-европейской части России и не характерна для жителей других регионов. Мутация с.5266dupC выявлена в этнических группах русских Белгородской области (0,4%), мордвы (0,5%), татар (0,5%). В популяциях коми, чувашей, марийцев, удмуртов и башкир (Волго-Уральский регион), якутов (Сибирь), чеченцев (Северный Кавказ) она не обнаружена [5].

Частота гетерозиготного носительства мутации с.5266dupC в гене *BRCA1* в восточноевропейских странах составляет 0,3–0,5% [6]. Считается, что данная мутация имеет единого предка, возникла в регионе Балтии около 1800 лет назад и впоследствии получила широкое распространение во многих популяциях мира [7].

Мутации с.5266dupC, с.181T>G и с.4034delA в гене *BRCA1* часто встречаются в Западном и Центральном регионах России [8]. Они также оказались самыми частыми патогенными изменениями у пациентов с РМЖ/РЯ в нашем исследовании, наряду с мутацией с.3700_3704del (rs80357609), выявленной у 2,9% женщин с РМЖ, которая также встречается в популяциях России и мира.

По данным авторов, которые провели анализ PUBMED, EMBASE, BIC и SIMBA в сочетании с поиском неопубликованных данных среди исследователей из Ближнего Востока, Северной Африки и Южной Европы, с целью определения спектра и частот мутаций в генах *BRCA1/2*, распространенными патогенными вариантами, обнаруженными в четырех или более странах, были с.5266dup (p.Gln1756Profs), с.181T>G (p.Cys61Gly), с.68_69del (p.Glu23Valfs), с.5030_5033del (p.Thr1677Ilefs), с.4327C>T (p.Arg1443Ter), с.5251C>T (p.Arg1751Ter), с.1016dup (p.Val340Glyfs), с.3700_3704del (p.Val1234Glnfs), с.4065_4068del (p.Asn1355Lysfs), с.1504_1508del (p.Leu502Alafs), с.843_846del (p.Ser982Dy). Ser267Lysfs) и с.3607C>T (p.Arg1203Ter) в гене *BRCA1* и с.2808_2811del (p.Ala938Profs), с.5722_5723del (p.Leu1908Argfs), с.9097dup (p.Leu1908Argfs), с.9097dup (p.Thr1333Iasnfs) и с.5946del (p.Ser1982Argfs) в гене *BRCA2* [9].

В нашем исследовании мутации с.4034delA и с.181T>G гена *BRCA1* встречаются у женщин с РЯ и не выявлены у женщин с РМЖ, как и в более ранних исследованиях больных РМЖ из РБ, ниже таковых, чем в Белоруссии — 11,9%, Латвии — 9,1%, Польше — 2% [10, 11]. Наши результаты согласуются с данными других ис-

следований, где показано, что в России эти мутации встречаются значительно реже, чем странах Европы и Северной Америки. У пациенток с РЯ, проходивших лечение в Москве, частота ее возрастает до 2,5%, в Санкт-Петербурге — до 2%. У женщин татарской этнической группы с наследственными формами РМЖ или РЯ данный патогенный вариант не обнаружен [12].

Заключение

Таким образом, результаты проведенных исследований вносят вклад в расширение знаний о спектре и частотах мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* этнически подразделенном регионе России. Обнаружены важные сведения о наличии редких и новых патогенных вариантов и об эффективности использованных таргетных NGS панелей для диагностики патогенных вариантов в исследованных генах.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование проведено при поддержке кампании ООО АстраЗенека Фармасьютикалз.

ЛИТЕРАТУРА

- Balmana J, Diez O, Rubio IT, Cardoso F. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines // *Ann Oncol*. 2011;22(Suppl. 6):vi31–vi34. doi:10.1093/annonc/mdr373
- Любченко Л.Н., Батенева Е.И., Абрамов И.С. и др. Наследственный рак молочной железы и яичников // *Злокачественные опухоли*. 2013;2:53–61. doi:1100.18027/2224-5057-2013-2-53-61
- Rouleau E, Lefol C, Moncoutier V et al. A missense variant within BRCA1 exon 23 causing exon skipping // *Cancer Genet Cytogenet*. 2010;202(2):144–146. doi:10.1016/j.cancergencyto.2010.07.122
- Konecny M, Kosova K, Tilandyova P et al. The results of multigene panel sequencing in Slovak HBOC families // *Neoplasma*. 2021;68(3):652–664. doi:10.4149/neo_2021_201204N1307
- Бермишева М.А., Богданова Н.В., Гилязова И.Р. и др. Этнические особенности формирования генетической предрасположенности к развитию рака молочной железы // *Генетика*. 2018;54(2):233–242. doi:10.7868/S0016675818020042
- Bogdanova NV, Antonenkova NN, Rogov YI et al. High frequency and allele-specific differences of BRCA1 founder mutations in breast cancer and ovarian cancer patients from Belarus // *Clin. Genet*. 2010;78:364–372. doi:10.1111/j.1399-0004.2010.01473.x
- Hamel N, Feng B-J, Foretova L et al. On the origin and diffusion of BRCA1 с.5266dupC in European populations // *Eur. J. Hum. Genet*. 2011;19:300–306. doi:10.1038/ejhg.2010.203

8. Sokolenko AP, Mitiushkina NV, Buslov KG et al. High frequency of BRCA1 5382insC mutation in Russian breast cancer patients // *Eur. J. Cancer*. 2006;42:1380–1384. doi:10.1016/j.ejca.2006.01.050
9. Laitman Y, Friebel TM, Yannoukakos D et al. The spectrum of BRCA1 and BRCA2 pathogenic sequence variants in Middle Eastern, North African, and South European countries // *Hum Mutat*. 2019;40(11):e1–e23. doi:10.1002/humu.23842
10. Menkiszak J, Gronwald J, Górski B et al. Hereditary ovarian cancer in Poland // *Int J Cancer*. 2003;106:942–945. doi:org/10.1002/ijc.11338
11. Plakhins G, Irmejs A, Gardovskis A et al. Genotype-phenotype correlations among BRCA1 4153delA and 5382insC mutation carriers from Latvia // *BMC Med Genet*. 2011;12:147–155. doi:10.17650/1994-4098-2014-0-2-8-11
12. Бровкина О.И., Гордиев М. Гены системы репарации: популяционные различия наследственных типов рака яичников и молочной железы, выявляемые методом секвенирования нового поколения // *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2017;13(2):61–67. doi:10.17650/1994-4098-2017-13-2-61-67

Поступила в редакцию 22.11.2021 г.

*I.R. Minniakhmetov^{1,2}, E.M. Kagirova^{1,2}, O.I. Mashkov²,
R.I. Khusainova^{1,2}*

Search for pathogenic changes in *BRCA1/2* genes in patients with breast and ovarian cancer using mass parallel sequencing technology

¹ Republican Medical Genetic Centre, Ufa, Russia
² Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Purpose of the study. To study the spectrum and frequency of pathogenic changes in the *BRCA1/2* genes in women with breast and ovarian cancer living in the Republic of Bashkortostan.

Materials and methods. The material used were tumor tissue preparations of 70 women with triple negative breast cancer (TNBC) and 50 women with serous type of ovarian malignant neoplasms (OC), living in the Republic of Bashkortostan using the new generation sequencing technology (NGS).

Results. 27 pathogenic and probably pathogenic variants were identified in the *BRCA1/2* genes (15 in the *BRCA1* gene and 12 in the *BRCA2* gene) in 38.0% of women with OC and 40% of patients with TNBC. Mutations c.181T>G

(rs886040898) and c.5266dupC (rs80357906) in the *BRCA1* gene were found in women with both TNBC and OC, other pathogenic changes did not intersect. In the *BRCA1* gene, 7 pathogenic and 1 probably pathogenic variant were identified in women with TNBC, the most common mutation was c.5266dupC, which was found in 17.14% of women. The second most frequent mutation c.181T>G- was detected in 4.29% of women with TNBC, the third (c.3700_3704del) — in 2.86%. Mutations c.1918C>T, c.3779T>G, c.5453A>G, c.68_69delAG were found in isolated cases. The pathogenic variant c.5266dupC in the *BRCA1* gene was also the most frequent in patients with OC (10%). The c.4035delA mutation was found in two patients, the remaining 7 mutations were found in isolated cases. In the *BRCA2* gene, 5 pathogenic changes and 2 probable pathogenic variants were identified in patients with TNBC, as well as 4 pathogenic and 2 probable pathogenic variants in women with OC, each mutation was detected only in one woman and is a unique variant not found in other patients.

Conclusions. The results obtained demonstrate the high efficiency of NGS technology for molecular profiling of tumor tissue.

Key words: breast cancer, ovarian cancer, *BRCA1*, *BRCA2*, NGS

*И.М. Онофрийчук^{1,2}, А.Д. Зирияходжаев^{1,2}, Э.К. Сарибекян¹, А.В. Трезубова¹,
Г.М. Затиров²*

Возможность выполнения органосохраняющего лечения у больных раком молочной железы при носительстве мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

² ФГАОУ ВО «Российский Университет Дружбы Народов (РУДН)», Москва

В настоящее время успехи системной лекарственной терапии при раке молочной железы (РМЖ) демонстрируют высокую чувствительность и эффективность, в связи с чем появилась возможность все чаще использовать органосохраняющее лечение. Пациенты с генетически ассоциированным РМЖ представляют собой отдельную клиническую группу, в лечении которых должно быть учтено носительство герминально значимых мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*. До сих пор остается дискуссионным возможность выполнения резекции молочной железы у таких больных. Ведь мы зачастую говорим у подобных пациентов не только о необходимости выполнения мастэктомии, но и о профилактической мастэктомии с контрлатеральной стороны для минимизации рисков развития рака. Допустимо ли выполнение органосохраняющего лечения у таких пациентов? В данной статье проведен анализ опыта работы известных иностранных онкологов, а также проанализирован собственный опыт отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава Российской Федерации.

Ключевые слова: рак молочной железы, наследственный рак, мутации, ген *BRCA1*, ген *BRCA2*, ген *CHEK2*

Введение

Учитывая успехи неoadъювантной полихимиотерапии и гормональной терапии при раке молочной железы (РМЖ), а также обязательное проведение лучевой терапии при органосохраня-

ющем лечении, перед онкологами расширяется спектр показаний к выполнению данных операций. Могут ли входить в эту категорию больные ранним РМЖ с носительством мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*? До сих пор данная тематика научных работ вызывает много дискуссий.

Так, по данным большинства онкологических рекомендаций по лечению злокачественных опухолей молочных желез [1–4] у пациентов с герминально значимой мутацией в генах *BRCA1*, *BRCA2* рекомендовано выполнение мастэктомии, более того, также необходимо при согласии пациентки выполнение профилактической мастэктомии с контрлатеральной стороны для минимизации рисков развития рака. Согласно клиническим рекомендациям ESMO, органосохраняющие операции не являются абсолютным противопоказанием в лечении BRCA-ассоциированного РМЖ при условии комплексного подхода в лечении. В рекомендациях американского общества онкологов NCCN сообщается, что у женщин с генетической предрасположенностью к РМЖ возможен повышенный риск ипсилатерального рецидива или рака контрлатеральной молочной железы при органосохраняющем лечении и для снижения этих рисков, как вариант выбора, рекомендовано выполнение профилактической двусторонней мастэктомии. По данным литературы в среднем интервал между развитием одного и второго РМЖ составляет 5 лет, а в 30% случаев через 10 лет происходит развитие РМЖ с контрлатеральной стороны, в связи с чем профилактическая мастэктомия может снизить этот риск вдвое [5–9].

Результаты широко известного исследования EMBRACE еще в 2013 г. [10] показали всему миру, что при наличии мутации гена *BRCA1* риск развития РМЖ к 70 годам возрастает до 60%, а рака контрлатеральной молочной железы до 83%. И, соответственно, при наличии мутации в гене *BRCA2* риск развития РМЖ — 55%,

рака контрлатеральной молочной железы — 62%. Таким образом, данная категория больных требует тщательного динамического контроля и соответствующего лечения.

Также необходимо учитывать такой фактор риска, как возраст больных РМЖ. Чаще всего пациенты с мутациями генов *BRCA1/2* это женщины молодого возраста. По данным авторов исследования Mavaddat N. [11] более 70% случаев РМЖ с *BRCA1* мутацией являются пациентами в возрасте до 40 лет и, как правило, это трижды негативный тип по иммуногистохимической характеристике опухоли. Оба фактора являются неблагоприятными для прогноза заболевания.

В другом межинститутском крупном исследовании выполнен анализ 10-летней выживаемости больных РМЖ с носительством мутации *BRCA1/2* и стадией опухолевого процесса I–II после органосохраняющего лечения [12]. Исследование показало одинаковую общую выживаемость между больными с генетически-ассоциированным и спорадическим РМЖ после выполнения таких операций с последующей лучевой терапией. Однако при наличии мутации в гене *BRCA1/2* уровень ипсилатерального рецидива в 2 раза выше.

В другом систематическом обзоре 18 крупных исследований [13], оценивающих возможность выполнения резекций у больных РМЖ, сопряженных с носительством мутации в генах *BRCA1/2*, авторы подчеркивают, что такая опция на сегодняшний день возможна, однако у такой группы больных увеличивается риск локо-регионального рецидива, но для его снижения можно использовать такие опции как системная лекарственная и лучевая терапия.

Интересный факт, что лишь в одном исследовании [14] авторы сообщили, что органосохраняющее лечение может быть выполнено у мутированных больных, однако надо учитывать их психоэмоциональное состояние, поскольку женщина знает, что относится к группе с повышенным риском развития как РМЖ, так и рака яичников. Авторами также рекомендовано выполнение МРТ молочных желез для последующего динамического контроля.

В крупном систематическом обзоре на аналогичную тему под руководством Antonis Valachis [15] проанализировано 755 источников, из которых для анализа отобрано 23. Авторы поставили ряд важных вопросов: что лучше, органосохраняющее лечение или мастэктомия у больных РМЖ и носительниц мутаций; какие преимущества у двусторонней профилактической мастэктомии; что можно отнести к факторам риска в выборе более агрессивного метода хирургического лечения? Этот мета-анализ показывает онкологическую безопасность органосохраня-

щего лечения у пациенток с наличием мутации в гене *BRCA1/2* и выделяет потенциальные факторы риска, которые могут привести к развитию ипсилатерального рецидива. Для его снижения авторы рекомендуют назначение адъювантной полихимиотерапии, гормональной терапии, лучевой терапии и выполнение профилактической овариэктомии. К тому же следует как фактор риска рассматривать молодой возраст больных РМЖ.

Риск возникновения РМЖ при носительстве мутации в гене *CHEK2* вызывает много вопросов. Существуют исследования доказывающие, что при носительстве такой мутации у женщины риск возрастает лишь на 1% и может быть аналогичен риску при наличии карциномы *in situ* [16]. В проведенном анализе на базе Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России [17] авторы выявили, что показатели общей и безрецидивной выживаемости у больных РМЖ с носительством мутации гена *CHEK2* соотносятся с таким же риском развития рака, как и при спорадическом РМЖ. Риск развития рака контрлатеральной молочной железы в такой группе пациентов не превышает показатель для спорадического РМЖ и составляет 4,1 vs 4,8% соответственно. В связи с этим многие онкологи допускают выполнение органосохраняющих операций на молочной железе у больных с мутациями в гене *CHEK2* аналогично группе больных со спорадическим РМЖ.

Собственный опыт

В отделении онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиале федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава Российской Федерации ведется научно-исследовательский протокол, согласно которому у больных РМЖ, сопряженным с носительством мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, выполняется мастэктомия, а также профилактическая мастэктомия с контрлатеральной стороны. В научный протокол помимо данной группы входит группа больных с наличием поражения ткани молочной железы, предшествующей развитию РМЖ и носительством мутации, а также группа женщин с онкологически отягощенным семейным анамнезом в сочетании с наличием мутации в генах. Всем этим группам больных выполняется двусторонняя мастэктомия с реконструкцией после консультации онколога, генетика и клинического психолога.

В связи с этим в настоящее время в отделении достаточно редко онкологи прибегают к вы-

полнению резекций у пациентов с развившемся РМЖ, сопряженным с носительством мутации. За период с 2013 по 2021 гг. выполнено 2 случая таких операций, сопряженных с носительством мутации в гене *BRCA1*. Средний период наблюдения составил 42 мес. В обоих случаях пациентки молодого возраста, ранняя стадия РМЖ, люминальный тип В, *her2/neu* — негативный согласно иммуногистохимической характеристике опухоли. В одном случае — пациентка без прогрессирования заболевания по настоящее время. Во втором случае возникло прогрессирование процесса через 48 мес с множественным метастатическим поражением костей скелета и легких. В настоящее время пациентка находится на смене линии гормональной терапии.

За период с 2013 по 2021 гг. выполнено 10 случаев органосохраняющих операций, сопряженных с носительством мутации в гене *CHEK2*. Средний период наблюдения составил 30 мес. У 8 пациенток прогрессирования заболевания не выявлено. В одном случае (IIA ст., люминальный А тип опухоли) через 25 мес отмечено прогрессирование заболевания (метастазирование в головной мозг и печень) и летальный исход. Во втором случае (I ст., нелюминальный, *her2/neu*-позитивный тип опухоли) через 48 мес прогрессирование заболевания — поражение головного мозга. В настоящее время пациентка на системном лекарственном лечении и облучении головного мозга.

Таким образом, пациентам с наличием мутации в гене *CHEK2* может быть выполнено органосохраняющее лечение, однако требуется большая выборка пациентов для формирования каких-либо выводов.

Клинический пример № 1. Пациентка С., 40 лет. Диагноз: ПММР: 1) Рак правой молочной железы I ст. pT1N0M0G3L0V0. Тройной негативный тип. Состояние после хирургического лечения в 2000 г. 2) Рак левой молочной железы I ст. pT1N0M0G3L0V0. Тройной негативный тип. Состояние после комплексного лечения в 2014–2015 гг. Носитель мутации гена *BRCA1*, *CHEK2*.

Из анамнеза известно, что у пациентки в 2000 г. по поводу рака правой молочной железы I ст. pT1N0M0G3L0V0 тройной негативный тип выполнена радикальная резекция молочной железы с последующей лучевой терапией (рис. 1, 2). Семейный анамнез не отягощен.

Далее пациентка проходила контрольное обследование, в 2014 г. установлен диагноз — рак левой молочной железы I ст. pT1N0M0G3L0V0, тройной негативный тип. Пациентке предложено выполнить генетическое исследование, по данным которого выявлено носительство мутации

гена *BRCA1* и гена *CHEK2*. Однако пациентка от выполнения двусторонней мастэктомии отказалась. В 2014–2015 гг. выполнено комплексное лечение (резекция левой молочной железы, лучевая терапия). В настоящее время пациентка без рецидива и прогрессирования заболевания и удовлетворена эстетическим результатом (рис. 3).



Рис. 1. Фото пациентки С. до первой операции



Рис. 2. Фото пациентки С. после первой операции и лучевой терапии



Рис. 3. Фото пациентки С. после комплексного лечения в 2015 г.

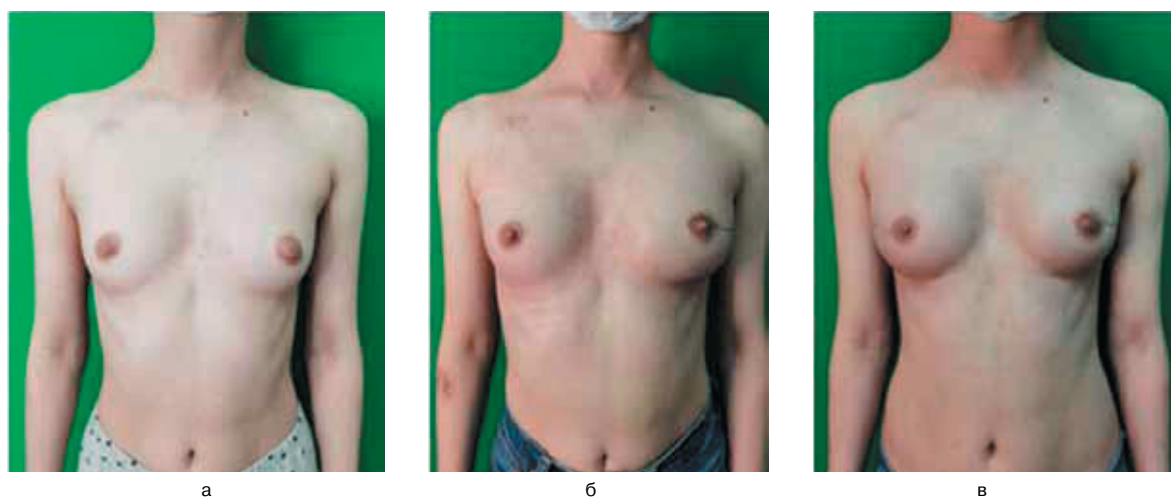


Рис. 4. Фото пациентки Д.
а — до операции; б — после подкожной мастэктомии слева с одномоментной реконструкцией эндопротезом;
в — после профилактической подкожной мастэктомии справа с одномоментной реконструкцией эндопротезом

Клинический пример № 2. Пациентка Д., 30 лет. Диагноз: Рак левой молочной железы IIВ ст. сT2N0M0G3, усT1aN0M0PR, уpT0N0M0, люминальный тип — В, Her2-негативный. Носитель мутации *BRCA1*. Состояние после неоадьювантной полихимиотерапии, хирургического лечения от 11.08.2021 г.

Из анамнеза известно, что у пациентки после лактации в 2021 г. выявлено новообразование в левой молочной железе. Обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена для дальнейшего обследования и лечения. Установлен диагноз рак левой молочной железы IIВ ст. сT2N0M0G3., люминальный тип — В, Her2-негативный. Носитель мутации *BRCA1*. В семье у бабушки РМЖ. На первом этапе комплексного лечения пациентке выполнена неоадьювантная полихимиотерапия с положительной динамикой. Далее, учитывая РМЖ, возникший на фоне лактации, молодой возраст, а также отягощенный семейный анамнез, пациентке выполнена подкожная мастэктомия слева с одномоментной реконструкцией эндопротезом, БСЛУ, профилактическая подкожная мастэктомия справа с одномоментной реконструкцией эндопротезом (рис. 4, а–в).

В настоящее время пациентка без рецидива и прогрессирования заболевания и удовлетворена эстетическим результатом больше, чем до операции.

Заключение

На сегодняшний день успехи системной лекарственной терапии при РМЖ демонстрируют высокую эффективность, в связи с чем появилась возможность все чаще использовать органосохраняющее лечение у таких пациентов. Однако, больные с генетически ассоциированным раком представляют собой отдельную клиническую группу, в лечении которых должен быть учтен

ряд других важных факторов, имеющих прогностическое значение. К таким факторам можно отнести возраст, стадию заболевания, размер молочных желез, прогностически неблагоприятные по иммуногистохимической характеристике опухоли молочной железы, наследственность, согласие пациентки и ее психоэмоциональная составляющая, а также возможность выполнения в качестве последующего скрининга МРТ молочных желез. Хирург-онколог должен также предупреждать пациентку о возможных рисках осложнений, связанных с реконструктивно-пластическими операциями, при отказе пациентки от выполнения резекции молочной железы. Внимательный сбор анамнеза пациентки, ее личное желание, ее страхи, наследственные факторы, тщательное предоперационное обследование также помогут правильно выбрать объем операции у пациенток с ранним РМЖ и носительством мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*.

Вклад авторов:

Онофрийчук И.М. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Зикирходжаев А.Д. — руководитель научного проекта;

Сарибекян Э.К. — соруководитель научного проекта;

Трегубова А.В. — получение данных для анализа;

Запиров Г.М. — анализ полученных данных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации американского общества онкологов (NCCN) лечения злокачественных новообразований в 2021 г. [NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology] Доступно по: <https://www.nccn.org>
2. Тюляндин С.А., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 09. [Tyulyandin S.A., Zhukova L.G., Koroleva I.A. Practical recommendations for the drug treatment of breast cancer. Malignant Tumors // Practical Guidelines RUSSCO. 2021; 11. 09 (In Russ.)]
3. Клинические рекомендации по диагностике// Р и лечению опухолей (взрослые) АОР., 2021. Доступно по: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/>
4. Клинические рекомендации европейского общества онкологов (ESMO) лечения злокачественных новообразований в 2021 г. [Prevention and screening in brca mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: esmo clinical practice guidelines] Доступно по: <https://www.esmo.org/>
5. Имянитов Е.Н., Соколенко А.П., Берлев И.В. и др. Носительство мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у здоровых женщин и мужчин: ДНК-тестирование, диагностические мероприятия и профилактика рака // Вопросы онкологии. 2017;63(2):190–198. [Imyanitov E.N., Sokolenko A.P., Berlev I.V. et al. Presence of BRCA1 and BRCA2 in healthy women and men: DNA testing, diagnostic activities and cancer prevention // Voprosy oncologii. 2017;63(2):190–198. (In Russ.)]
6. McGuire V, Felberg A, Mills M et al. Relation of Contraceptive and Reproductive History to Ovarian Cancer Risk in Carriers and Noncarriers of BRCA1 Gene Mutations // American Journal of Epidemiology. 2004;160(7):613–618.
7. Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P et al. Contralateral Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers // J Clin Oncol. 2004;22:2328–2335.
8. Metcalfe K, Gershman S, Lynch HT et al. Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // British journal of cancer. 2011;104(9):1384–1392.
9. Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis // BMJ (Clinical research ed.). 2014;348:226.
10. Nasim Mavaddat, Susan Peock et al. Cancer Risks for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results From Prospective Analysis of EMBRACE // J Natl Cancer Inst;2013;105:812–822.
11. Kramer I, Hooning MJ, Mavaddat N et al. Breast Cancer Polygenic Risk Score and Contralateral Breast Cancer Risk // Am J Hum Genet. 2020 Nov 5;107(5):837–848. doi:10.1016/j.ajhg.2020.09.001
12. Pierce LP, Levin AM, Rebbeck TR et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer // J Clin Oncol. 2006;24(16):2437–43. doi:10.1200/JCO.2005.02.7888
13. Co M, Liu T, Leung J et al. Breast Conserving. Surgery in BRCA mutation carriers — A Systematic Review, Clinical Breast Cancer. 2019. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.07.014>
14. Trimboli RM, Schiafno S, Sardanelli F. In BRCA mutation carriers breast conserving surgery may not be the best choice // Breast Cancer Res Treat. 2019;178(1):245–246. doi:10.1007/s10549-019-05373-y
15. Antonis Valachis, Andreas D, Nearchou, Pehr Lind. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis // Breast Cancer Res Treat. 2014;144(3):443–55. doi:10.1007/s10549-014-2890-1
16. Desmond A, Kurian AV, Gabree M et al. Clinical actionability of multigene panel testing for hereditary breast and ovarian cancer risk assessment // JAMA Oncol. 2015;1(7):943–951.
17. Солодкий В.А., Ходорович О.С., Калинина-Масри А.А. и др. CHEK2-ассоциированный рак молочной железы // Вестник российского научного центра рентгенодиагностики. 2019;19(2):40–51. [Solodkiy V.A., Khodorovich O.S., Kalinina-Masri A.A. et al. CHEK2-mutation associated breast cancer // Vestnik rossijskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii. 2019;19(2):40–51 (In Russ.)]

Поступила в редакцию 15.11.2021 г.

*I.M. Onofriychuk^{1,2}, A.D. Zikiryahodzhaev^{1,2},
E.K. Saribekyan¹, A.V. Tregubova¹, G.M. Zapirov²*

Breast conserving surgery in BRCA1, BRCA2, CHEK2- mutation associated breast cancer

¹ P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

² Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow

Nowadays, the success of chemotherapy for breast cancer demonstrates high sensitivity and effectiveness, and therefore it has become possible to increasingly use breast conserving surgery treatment. Genetically associated breast cancer patients it is a separate clinical group, the treatment of which should take into account the carriage of mutations in the BRCA1, BRCA2, CHEK2 genes. Until now, the possibility of breast conserving surgery in such patients remains debatable. After all, we often talk in such patients not only about the need to perform a mastectomy, but also about a prophylactic mastectomy from the contralateral side to minimize the risks of cancer. Is it acceptable to perform breast conserving treatment in such patients? This article analyzes the experience of well-known foreign oncologists, as well as analyzes their own experience of the Department of Oncology and Radiology RUDN University, Head of the Department of Oncology and Reconstructive Surgery of the Mammary Gland and Skin, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Key words: breast cancer, hereditary cancer, mutation, gene BRCA1, gene BRCA2, gene CHEK2

*О.Д. Брагина^{1,2}, В.И. Черно^{1,2}, С.М. Деев³, Р.В. Зельчан^{1,2}, А.А. Медведева¹,
Н.М. Лукина¹, В.Е. Гольдберг¹, В.М. Толмачев^{2,4}*

Сравнительный анализ использования меченных технецием-99м рекомбинантных таргетных молекул в дозировках 1000 и 2000 мкг для радионуклидной диагностики HER2-позитивного рака молочной железы

¹ ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

² ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

³ ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН, Москва

⁴ Уппсальский университет, Швеция

Целью исследования является проведение сравнительного анализа диагностической эффективности радиофармпрепарата «^{99m}Tc-DARPinG3» в дозировках 1000 и 2000 мкг для диагностики рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu у человека.

Материалы и методы. В исследование были включены 18 больных раком молочной железы (T1–4N0–2M0) до проведения системного лечения: 10 — с гиперэкспрессией HER2/neu; 8 — с отрицательной экспрессией маркера. Во всех случаях выполнены морфологическое, иммуногистохимическое исследования, а также FISH анализ первичной опухоли. Всем больным были проведены радионуклидные исследования в объеме планарной скintiграфии и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) органов грудной клетки через 2, 4, 6 и 24 ч после введения препарата «^{99m}Tc-DARPinG3» в дозировках 1000 и 2000 мкг.

Результаты. Период полувыведения меченого протеина из организма больного составил 3,5 ч для дозировки 1000 мкг; 3,8 ч — для 2000 мкг. Органом с наибольшей абсорбцией препарата «^{99m}Tc-DARPinG3» являлись почки независимо от дозы протеина (0,10±0,02 и 0,10±0,03 мГр соответственно). Эффективная доза для 1000 мкг составила 0,011±0,001 мЗв/МБк; для 2000 мкг — 0,012±0,006 мЗв/МБк. Абсорбционная доза в печени была значительно выше при использовании 1000 мкг протеина по сравнению с 2000 мкг (p<0,005, Mann–Whitney U test). Соотношение опухоль/фон было значительно выше на отметке 2 и 4 ч после введения препарата «^{99m}Tc-DARPinG3» у больных с HER2-позитивными опухолями при использовании обеих дозировок меченого протеина (p<0,005, Mann–Whitney U test).

Заключение. Клинические исследования препарата «^{99m}Tc-DARPinG3» в дозировках

1000 и 2000 мкг продемонстрировали быструю элиминацию соединения из кровотока и эффективные дозы, сопоставимые с показателями, полученными при исследовании меченных различными изотопами других представителей альтернативных каркасных белков. К существенному моменту данной работы несомненно относится положительная корреляция дозы протеина с аккумуляцией соединения в печени, что может являться существенным дополнением диагностического алгоритма доклинического этапа и позволит расширить возможности выявления опухолевых очагов в данной анатомической области.

Ключевые слова: рак молочной железы, радионуклидная диагностика, альтернативные каркасные белки, DARPinG3, HER2/neu

Введение

Гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста HER2/neu встречается у 15–20% больных раком молочной железы (РМЖ) и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и агрессивным течением заболевания [1, 2]. Помимо этого, положительный статус HER2/neu в опухолевой ткани больных РМЖ является показанием для назначения специфической таргетной терапии, что требует назначения направленного (таргетного) лечения с использованием препаратов, применяемых как в монорежиме, так и в комбинации с химиотерапией [3, 4]. Избирательность таргетной терапии диктует необходимость тщательного отбора кандидатов. В настоящее время для определения статуса HER2/neu были разработаны несколько методик, оценивающих экспрессию маркера на уровне белка, ДНК и РНК. Наибольшее распространение среди них получили одобренные FDA иммуногистохимическое исследование (ИГХ) и флуорисцентная гибридизация in situ (FISH). В связи с тем, что

у каждой методики есть свои очевидные преимущества и недостатки, до сих пор нет единого мнения о том, какой метод лучше для оценки статуса HER2 при РМЖ [5].

В настоящее время для диагностики злокачественных образований изучаются таргетные радионуклидные методы, где в качестве «нацеливающего» модуля используется новый класс белковых молекул — альтернативные каркасные белки (АКБ) [6,7]. Данная группа протеинов обладает оптимальными характеристиками для доставки радиоизотопа к опухолевой клетке и взаимодействия с «целевым» рецептором. Одним из представителей АКБ является синтетический протеин DARPInG3, к основным преимуществам которого относятся небольшой размер (14–20 кДа), стабильная структура, высокая специфичность и аффинность к антигену, а также значительно более низкая стоимость производства, обусловленная их экспрессией в бактериальных средах [8].

Поскольку клинические данные для других альтернативных каркасных белков продемонстрировали, что масса введенного белка имеет значительное влияние на его биораспределение и специфичность, в настоящем исследовании использовались две дозировки протеина — 1000 и 2000 мкг [9, 10].

Целью настоящего исследования является проведение сравнительного анализа диагностической эффективности радиофармпрепарата «^{99m}Tc-DARPInG3» в дозировках 1000 и 2000 мкг для диагностики РМЖ с гиперэкспрессией HER2/neu у человека.

Материалы и методы

Кодирующая последовательность DARPInG3 была синтезирована в лаборатории молекулярной онкологии Института биоорганической химии им. академика М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН. Доза протеина DARPInG3 для клинического исследования у человека составила 1000 и 2000 мкг.

Клиническое исследование было зарегистрировано в ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04277338 и одобрено биоэтическим комитетом НИИ Онкологии Томского НИМЦ. В исследование были включены 18 больных РМЖ (T1–4N0–2M0) до проведения системного лечения: 10 — с гиперэкспрессией HER2/neu; 8 — с отрицательной экспрессией рецептора. 9 пациенткам проводилась инъекция препарата в дозировке 1000 мкг; 9 — 2000 мкг. Всеми пациентами до начала исследования было подписано добровольное информированное согласие с информацией о разглашении полученных сведений (п. 3, статья 13 Федерального закона Российской Федерации № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г.).

Критериями включения в анализ являлись впервые диагностированный и морфологически верифицированный РМЖ (T1–4N0–3M0–1); общее состояние больных с оценкой по системе ECOG-ВОЗ 0–2 балла; подписанное информированное согласие пациента на участие в научном исследовании. Критерии исключения были представлены наличием выраженной анемии, лейкопении, тромбоцитопе-

нии, сепсиса, кахексии, тяжелой сопутствующей патологии; клаустрофобии; отказа от лечения.

На доклиническом этапе всем пациенткам был проведен стандартный алгоритм диагностических мероприятий, включающий общеклинические анализы, ЭКГ, ультразвуковое исследование молочных желез, регионарных лимфатических узлов и органов брюшной полости, маммографию, остеосцинтиграфию, компьютерную томографию органов грудной клетки и магнитно-резонансную томографию головного мозга по показаниям.

Морфологическое и иммуногистохимическое исследование биопсийного материала первичной опухоли молочной железы проводилось по стандартным методикам, изучение материала выполнялось в отделении общей и молекулярной патологии НИИ онкологии ТНИМЦ. Диагноз РМЖ устанавливался согласно «Гистологической классификации опухолей молочной железы» (ВОЗ, 2019 г.). Оценка экспрессии рецептора эпидермального фактора роста HER2/neu по данным ИГХ-исследования выполнялась согласно рекомендациям ASCO/CAP от 2018 г. (табл. 1).

Таблица 1. Оценка экспрессии рецептора эпидермального фактора роста HER2/neu по данным ИГХ-исследования согласно рекомендациям ASCO/CAP от 2018 г.

Характер окрашивания	Оценка в баллах	Оценка статуса HER2/neu
Отсутствие мембранного окрашивания или неполное, слабое/едва заметное мембранное окрашивание 10% или менее опухолевых клеток	0	Негативный
Неполное, слабое/едва заметное мембранное окрашивание более 10% опухолевых клеток	1	Негативный
Полное мембранное окрашивание более 10% опухолевых клеток от слабой до умеренной интенсивности	2	Неопределенный
Периферическое мембранное полное интенсивное окрашивание более 10% опухолевых клеток	3	Позитивный

Всем пациенткам проводился FISH-анализ ткани первичной опухоли с использованием ДНК-зонда ERBB2 (17q12)/SE17 (Kreatech, США), оценка результата реакции выполнялась с помощью люминесцентного микроскопа Axiostar PLUS (Carl Zeiss, Германия). Положительными считались результаты теста при соотношении среднего количества копий гена *ERBB2* и среднего числа центромер хромосомы 17 в клетке более 2,2.

Радионуклидные методы исследования. Приготовление препарата осуществлялось на базе отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ [11, 12] в асептических условиях непосредственно перед введением по трикарбонильной методике с использованием набора «CRS Isolink» (Center for Radiopharmaceutical Science, Paul Scherrer Institute, Villigen, Швейцария) [13]. Очистка полученного соединения выполнялась с использованием очистительных колонок Sephadex G-25 M (GE Healthcare, Швеция). Радиохимические выход (РХВ) и чистота (РХЧ) определялись с помощью тонкослойной радиоохроматографии (ТСРХ); анализ хроматограмм проводился с использованием хроматографа Hitachi Chromaster HPLC systems с радиоактивным детектором. После очищения препарат разбавлялся до 10 мл стерильного 0,9% раствора NaCl, забирался через стерилизующий фильтр и медленно вводился пациенту внутривенно после измерения активности.

Сцинтиграфические исследования выполнялись на гамма-камере ECAM 180 (Siemens, Германия). Планарная сцинтиграфия в режиме «WholeBody» проводилась с

использованием параллельных высокоразрешающих коллиматоров для энергии 140 КэВ в положении «лежа на спине» через 2, 4, 6 и 24 ч после введения со скоростью сканирования 12 см/мин. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) *органов грудной клетки (ОГК) и верхнего этажа брюшной полости* также выполнялась в положении «лежа на спине» через 2, 4, 6 и 24 ч после введения препарата с записью 32 проекций (каждая проекция по 30 с) в матрицу 64×64 пикселя без аппаратного увеличения. В область исследования входили шея, аксиллярная область, грудная клетка и печень.

Полученные данные подвергались постпроцессинговой обработке с использованием специализированного пакета программ E. Soft (Siemens, Германия) с оценкой уровня аккумуляции препарата в основных органах и тканях путем обведения «зоны интереса» (ROI) на изображениях «Wholebody» в передней и задней проекциях. Биораспре-

деление радиофармпрепарата (РФП) было представлено в виде процента аккумуляции РФП в «зонах интереса» к показателю общего счета в обеих проекциях. Аккумуляции РФП изучалась в первичной опухоли молочной железы и симметричном участке противоположной молочной железы путем обведения «зоны интереса» (region of interesting — ROI) на аксиальных срезах с наилучшей визуализацией ($v=3,53 \text{ см}^3$). Выполнялся расчёт количественных показателей опухоль/фон.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ STATISTICA 10.0 for Windows с использованием непараметрического метода Манна-Уитни. Различие двух сравниваемых величин считали достоверным в том случае, если вероятность их тождества была меньше 5% ($p<0,05$). Для подсчета дозы абсорбции РФП использовалась программа OLINDA/EXM. 1.1 с применением фантома «взрослой женщины».

Таблица 2. Наибольший захват ^{99m}Tc нормальными органами на планарной скintiграфии после введения препарата « ^{99m}Tc -DARPinG3» в дозировках 1000 и 2000 мкг (результаты представлены как%/ИД/орган)

Органы	2 ч после введения		4 ч после введения		6 ч после введения		24 ч после введения	
	1000 мкг	2000 мкг	1000 мкг	2000 мкг	1000 мкг	2000 мкг	1000 мкг	2000 мкг
Молочная железа	2,1±0,6	2,4±0,6	2,1±0,4	2,0±0,5	2,3±1,1	1,8±0,5	1,7±0,2	1,7±0,5
Тонкий кишечник	2,5±0,6	2,4±0,5	2,2±0,4	2,2±0,4	2,1±0,8	1,9±0,6	1,7±0,4	1,7±0,5
Почки	24±5	28±6	22±5	28±6	24±5	28±6	21±5	21±5
Печень	11±2	6±2	12±4	6±2	10±3	6±2	9±3	5±2
Легкие	2,4±0,6	2,4±0,7	2,2±0,5	2,2±0,7	1,9±0,6	2,0±0,6	1,9±0,5	1,8±0,6

Таблица 3. Распределение препарата « ^{99m}Tc -DARPinG3» при использовании дозировок 1000 и 2000 мкг в органах и тканях у больных раком молочной железы

Референсные органы	Абсорбционная доза (мГр)	
	1000 мкг	2000 мкг
Надпочечники	0,031±0,007	0,031±0,007
Головной мозг	0,0010±0,0004	0,0011±0,0002
Молочная железа	0,008±0,002	0,007±0,001
Желчный пузырь	0,017±0,003	0,015±0,004
Нижняя стенка толстой кишки	0,005±0,001	0,006±0,003
Тонкая кишка	0,0076±0,0010	0,009±0,004
Желудок	0,0060±0,0008	0,006±0,001
Верхняя стенка толстой кишки	0,007±0,001	0,008±0,003
Сердце	0,004±0,001	0,004±0,001
Почки	0,10±0,02	0,10±0,03
Печень	0,016±0,003	0,011±0,003
Легкие	0,005±0,001	0,005±0,001
Яичники	0,014±0,005	0,014±0,008
Поджелудочная железа	0,012±0,001	0,013±0,003
Мышцы	0,0024±0,0005	0,003±0,001
Красный костный мозг	0,0033±0,0007	0,004±0,001
Остеогенные клетки	0,006±0,002	0,006±0,002
Кожа	0,0014±0,0004	0,0015±0,0003
Селезенка	0,010±0,001	0,010±0,003
Тимус	0,006±0,001	0,007±0,003
Щитовидная железа	0,017±0,003	0,018±0,005
Мочевой пузырь	0,013±0,007	0,014±0,009
Матка	0,008±0,002	0,055±0,01
Все тело	0,004±0,001	0,004±0,001
Эквивалентная эффективная доза (мЗв/МБк)	0,017±0,002	0,020±0,012
Эффективная доза (мЗв/МБк)	0,011±0,001	0,012±0,006

Результаты

Радиохимический выход и радиохимическая чистота соединения составили 83 ± 9 и 98% соответственно. Средняя активность соединения перед введением пациентам составила 287 ± 170 МБк.

Период полувыведения меченого протеина из организма больного составил $3,5$ ч для дозировки 1000 мкг; $3,8$ ч — для 2000 мкг. Наибольший захват нормальными органами отмечался печенью и почками на всех временных отрезках. Умеренная активность соединения отмечалась в молочной железе, тонком кишечнике и легких.

Обращает на себя внимание практически двухкратное снижение аккумуляции препарата в печени при увеличении дозы протеина DARPinG3 до 2000 мкг, особенно на отметках $2, 4$ и 6 ч после введения ($p < 0,005$, Mann–Whitney U test). Результаты представлены в табл. 2.

Органом с наибольшей абсорбцией препарата « ^{99m}Tc -DARPinG3» являлись почки независимо от дозы протеина ($0,10 \pm 0,02$ и $0,10 \pm 0,03$ мГр соответственно). Умеренная аккумуляция определялась в надпочечниках ($0,031 \pm 0,007$ и $0,031 \pm 0,007$ мГр), желчном пузыре ($0,017 \pm 0,003$ и $0,015 \pm 0,004$ мГр), печени

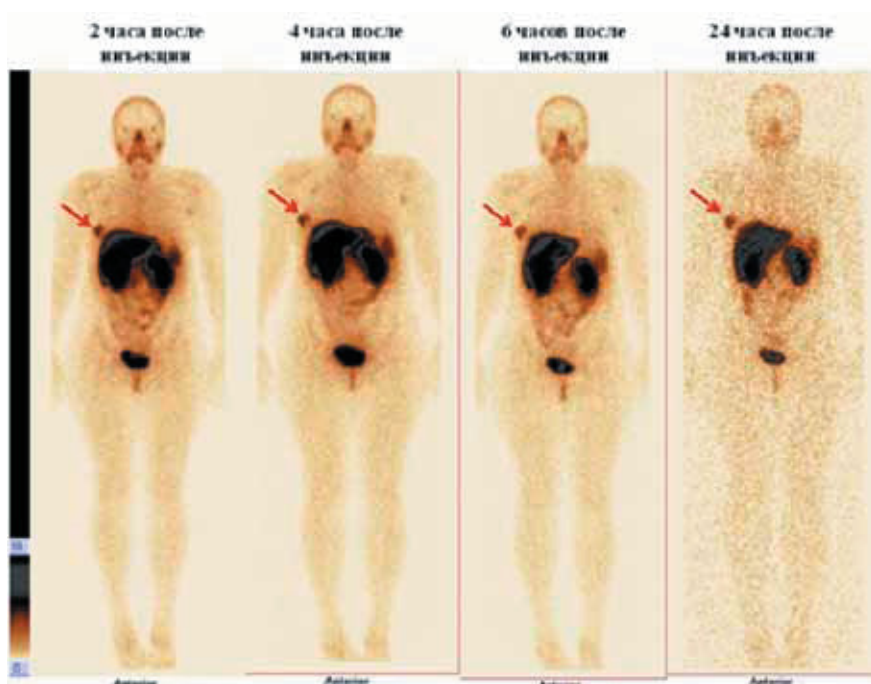


Рис. 1. Распределение препарата « ^{99m}Tc -DARPinG3» в органах и тканях у больной HER2-положительным раком молочной железы: передняя и задняя проекции (красной стрелкой указана первичная опухоль правой молочной железы)

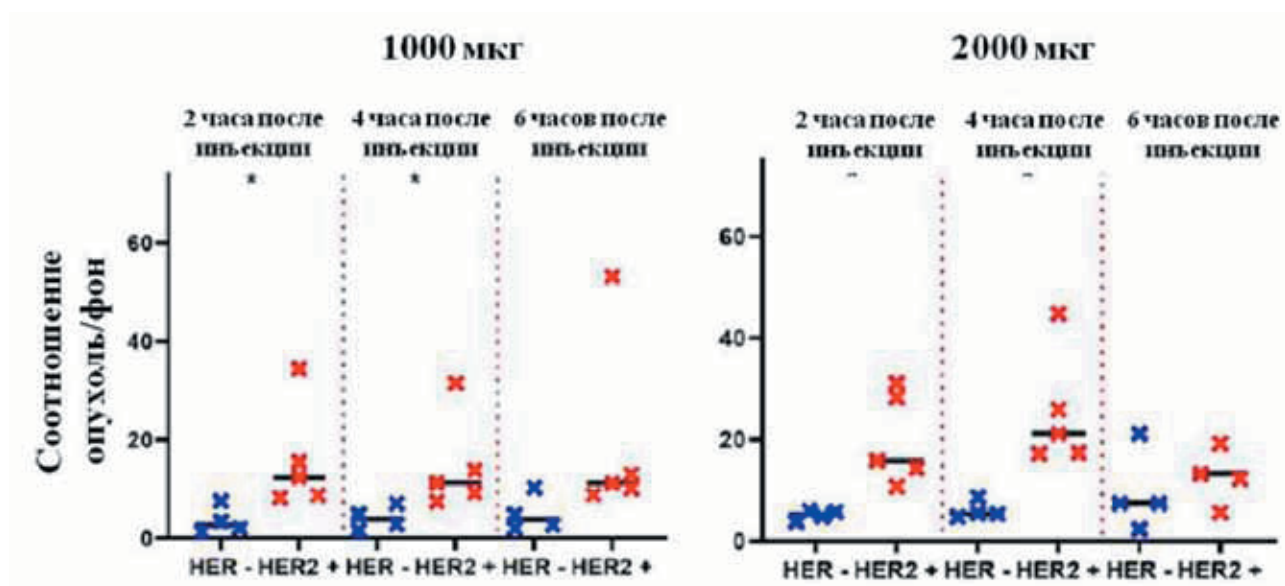


Рис. 2. Накопление препарата « ^{99m}Tc -DARPinG3» в дозировках 1000 и 2000 мкг в первичной опухоли больных HER2-положительным и HER2-негативным раком молочных желез в различные временные интервалы после введения

(0,016±0,003 и 0,011±0,003 мГр) и щитовидной железе (0,017±0,003 и 0,018±0,005 мГр). Наименьшее накопление изучаемого препарата отмечалось в головном мозге (0,0010±0,0004 и 0,0011±0,0002 мГр) и мышцах (0,0024±0,0005 и 0,003±0,001 мГр). Эффективная доза для дозы 1000 мкг составила 0,011±0,001; для 2000 мкг — 0,012±0,006 мЗв/МБк (табл. 3, рис. 1). Абсорбционная доза в печени была значительно выше при использовании 1000 мкг протеина по сравнению с 2000 мкг ($p < 0,005$, Mann–Whitney U test).

При использовании обеих дозировок опухоли молочной железы с гиперэкспрессией HER2/неу визуализировались на всех точках, опухоли с отрицательной экспрессией маркера не обнаруживались на 24-часовой временной отметке. Соотношение опухоль/фон было значительно выше на отметке 2 и 4 ч после введения препарата «^{99m}Tc-DARPinG3» у больных с HER2-позитивными опухолями по сравнению с контрольной группой при использовании обеих дозировок протеина ($p < 0,005$, Mann-Whitney U test).

Заключение

Клинические исследования препарата «^{99m}Tc-DARPinG3» в дозировках 1000 и 2000 мкг продемонстрировали быструю элиминацию соединения из кровотока и эффективные дозы (0,011±0,001 и 0,012±0,006 мЗв/МБк соответственно), сопоставимые с показателями, полученными при исследовании меченных различными изотопами других представителей альтернативных каркасных белков (рис. 2). Настоящий анализ также продемонстрировал статистически значимые различия в аккумуляции меченого протеина в опухолях молочной железы с различной экспрессией рецептора эпидермального фактора роста HER2/неу. Таким образом, наибольшее накопление отмечалось у больных с HER2-позитивными опухолями по сравнению с группой контроля, имеющей отрицательные значения данного маркера ($p < 0,05$, Mann–Whitney test).

К существенному моменту данной работы несомненно относится положительная корреляция дозы меченого протеина («^{99m}Tc-DARPinG3») с аккумуляцией соединения в печени, что может являться существенным дополнением диагностического алгоритма доклинического этапа и позволит расширить возможности выявления опухолевых очагов в данной анатомической области. Аналогично с работой по изучению препарата «^{99m}Tc-ADAPT6» [14, 15], проведенной ранее на базе отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ совместно с Томским политехническим и Упсаль-

ским университетом, выполненное исследование показывает зависимость результатов от дозы белка и необходимость ее подбора для адекватного клинического использования у больных раком молочной железы.

Финансирование

Работа выполнена в рамках гранта Министерства науки и высшего образования соглашение № 075-15-2019-1925 по теме «Разработка таргетных молекул на основе каркасных белков для диагностики и терапии злокачественных новообразований: траностический подход».

ЛИТЕРАТУРА

1. Zavyalova M, Vtorushin SV, Telegina N et al. Clinicopathological features of nonspecific invasive breast cancer according to its molecular subtypes // *Experimental Oncology*. 2016;38(2):122–127.
2. Babyshkina N, Malinovskaya E, Cherdyntseva N et al. Neoadjuvant chemotherapy for different molecular breast cancer subtypes: a retrospective study in Russian population // *Medical Oncology*. 2014;9 (31):1–12.
3. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update // *J Clin Oncol*. 2013;31:3997–4013. doi:10.1200/JCO.2013.50.9984
4. Bartley AN, Washington MK, Ventura CB et al. HER2 testing and clinical decision making in gastroesophageal adenocarcinoma: guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology // *J Clin Oncol* 2017;35:446–464. doi:10.5858/arpa.2016-0331-CP
5. Furrer D, Sanschagrin F, Jabod S et al. Advantages and disadvantages of technologies for HER2 testing in breast cancer specimens // *Am J Clin Pathol*. 2015;144(5):686–703. doi:10.1309/AJCPT41TCBUEVDQC
6. Брагина О.Д., Чернов В.И., Зельчан Р.В. и др. Альтернативные каркасные белки в радионуклидной диагностике злокачественных образований // *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(3):125–133. doi:10.20538/1682-0363-2019-3-125–133 [Bragina OD, Chernov VI, Zelchan RV et al. Alternative scaffolds in radionuclide diagnosis of malignancies // *Byulleten' sibirskoi meditsiny*. 2019;18(3):125–133 (In Russ.)]. doi.:10.20538/1682-0363-2019-3-125–133
7. Krasniqi A, D'Huyvetter M, Devoogdt N et al. Same-Day Imaging Using Small Proteins: Clinical Experience and Translational Prospects in Oncology // *Journal of Nuclear Medicine*. 2018;59:885–891. doi:10.2967/jnumed.117.199901
8. Shilova O.N, Deyev S.M. DARPins: Promising Scaffolds for Theranostics // *Acta Nature*. 2019;11. №1:42–53. doi:10.32607/20758251-2019-11-4-42-53.
9. Sandstrom M, Lindskog K, Velikyan I et al. Biodistribution and radiation dosimetry of the anti-HER2 Affibody molecule 68Ga-ABY-025 in breast cancer patients // *J Nucl Med*. 2016;57(6):867–871. doi:10.2967/jnumed.115.169342
10. Bragina O, Witting E, Garousi J et al. Phase I study of ^{99m}Tc-ADAPT6, a scaffold protein-based probe for visual-

- ization of HER2 expression in breast cancer // *J Nucl Med.* 2021;42(4):493–499. doi:10.2967/jnumed.120.248799
11. Chernov V, Sinilkin I, Choyzonov E et. al. Comparative evaluation on ^{99m}Tc-fibat nanocolloids for sentinel lymph nodes visualisation in patients with cancer of larynx and hypopharynx // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2015;42(S1):704.
 12. Брагина О.Д., Ларькина М.С., Стасюк Е.С. и др. Разработка высокоспецифического радиохимического соединения на основе меченных ^{99m}Tc рекомбинантных адресных молекул для визуализации клеток с гиперэкспрессией Her2/neu // *Бюллетень сибирской медицины.* 2017;16(3):25–33. doi:10.20538/1682-0363-2017-3-25–33 [Bragina OD, Larkina MS, Stasyuk ES et al. Development of highly specific radiochemical compounds based on ^{99m}Tc-labeled recombinant molecules for targeted imaging of cells overexpressing Her-2/neu // *Byulleten' sibirskoi meditsiny.* 2017;16(3):25–33 (In Russ.)]. doi:10.20538/1682-0363-2017-3-25–33
 13. Bragina O, Chernov V, Schulga A et.al. Phase I trial of ^{99m}Tc-(HE)3-G3, a DARPIn-based probe for imaging of HER2 expression in breast cancer // *Journal of Nuclear Medicine.* 2021, jnumed.121.262542. doi:10.2967/jnumed.121.262542
 14. Брагина О.Д., Чернов В.И., Гарбуков Е.Ю. и др. Возможности радионуклидной диагностики Her2-позитивного рака молочной железы с использованием меченных технецием-99m таргетных молекул: первый опыт клинического применения // *Бюллетень сибирской медицины.* 2021;20(1):23–30. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-23-30> [Bragina OD, Chernov VI, Garbukhov EYu et al. Possibilities of radionuclide diagnostics of Her2-positive breast cancer using technetium-99m-labeled target molecules: the first experience of clinical use // *Bulletin of Siberian Medicine.* 2021;20(1):23–30 (In Russ.)]. doi:10.20538/1682-0363-2021-1-23-30
 15. Брагина О.Д., Чернов В.И., Таширева Л.А. и др. Определение наиболее информативных прогностических параметров для оценки статуса рецептора эпидермального фактора роста HER2/neu у больных раком молочной железы при использовании таргетного радионуклидного препарата «^{99m}Tc-ADAPT6» // *Вопросы онкологии.* 2021;67(3):368–373. doi:10.37469/0507-3758-2021-67-3-368-373 [Bragina O.D., Chernov V.I., Tashireva L.A. et al. Determination of the most informative prognostic parameters for assessing the status of the epidermal growth factor receptor Her2/neu in the primary tumor in breast cancer patients using the targeted radiopharmaceutical «^{99m}Tc-ADAPT6» // *Voprosy onkologii.* 2021;67(3):368–373 (In Russ.)]. doi:10.37469/0507-3758-2021-67-3-368-373

Поступила в редакцию 06.09.2021 г.

O.D. Bragina^{1,2}, V.I. Chernov^{1,2}, S.M. Deyev³, R.V. Zelchan^{1,2}, A.A. Medvedeva¹, N.M. Lukina¹, V.E. Goldberg¹, V.M. Tolmachev^{2,4}

Comparative analysis of the use of technetium-99m labeled recombinant target molecules at doses of 1000 and 2000 µg for radionuclide diagnostics of HER2-positive breast cancer

¹ Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences Cancer Research institute

² National Research Tomsk Polytechnic University, Russia

³ Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow

⁴ Uppsala University, Sweden

The aim of the study was comparative analysis of the diagnostic efficacy of the radiopharmaceutical «^{99m}Tc-DARPInG3» in dosages of 1000 and 2000 µg for the diagnosis of breast cancer with overexpression of HER2/neu in humans.

Materials and methods. The study included 18 patients with breast cancer (T1–4N0–2M0) before systemic treatment: 10 — with HER2/neu overexpression; 8 — HER2/neu negative. In all cases, morphological, immunohistochemical studies, as well as FISH analysis of the primary tumor were performed. All patients underwent radionuclide studies (planar scintigraphy and SPECT of the chest) at 2, 4, 6 and 24 hours after injection of the «^{99m}Tc-DARPInG3» in dosages of 1000 and 2000 µg.

Results. The half-life of the labeled protein from the blood was 3.5 hours for a dosage of 1000 µg; 3.8 h — for 2000 mcg. The organ with the highest absorption of «^{99m}Tc-DARPInG3» was the kidneys, regardless of the protein dose (0.10±0.02 and 0.10±0.03 mGy, respectively). The effective dose for 1000 µg was 0.011±0.001 mGy; for 2000 µg — 0.012±0.006. The liver absorption dose was significantly higher with 1000 µg of protein compared to 2000 µg (p<0.005, Mann–Whitney U test). The tumor/background ratio was significantly higher at 2 and 4 hours after administration of the «^{99m}Tc-DARPInG3» in patients with HER2-positive tumors in 1000 and 2000 µg doses of protein (p<0.005, Mann–Whitney U test).

Conclusion. Clinical studies of the «^{99m}Tc-DARPInG3» in dosages of 1000 and 2000 µg demonstrated rapid elimination from the bloodstream and effective doses comparable to those obtained in the study with others alternative scaffold proteins labeled with various isotopes. An essential point of this work is the positive correlation of the protein dose with the accumulation of the compound in the liver, which is important component in diagnostic and allows to detect tumor sites in liver.

Key words: breast cancer, radionuclide diagnostics, alternative scaffold proteins, DARPInG3, HER2/neu

В.А. Солодкий, Г.А. Паньшин, В.Ю. Петровский, Т.Р. Измайлов, В.А. Титова

Рак слизистой оболочки органов полости рта (рак языка, дна рта, нижней челюсти, щеки)/губы: современные терапевтические технологии

ФГБУ «Российский научный центр Рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва

Цель — оценка эффективности трех вариантов лечения рака слизистой оболочки органов полости рта (язык, дно рта, щека, нижняя челюсть) и губы (ПР/губы). **Материалы и методы.** Лечили 100 больных рака ПР/губы: комбинированное лечение с операцией на первом этапе и послеоперационной конформной дистанционной лучевой терапии (КДЛТ) 50 Гр — 40 больных; сочетанная лучевая терапия (ЛТ) — КДЛТ и брахитерапия (БТ) — 40 пациентов; КДЛТ и фотодинамическая терапия (ФДТ) с лазерной гипертермией — 20 больных. Возраст пациентов варьировал от 26 до 90 лет; среди них было 55 мужчин и 45 женщин.

Результаты. 5-летняя общая выживаемость (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БВ) у пациентов с опухолями ПР /губы составила 88 и 73,3% соответственно с хорошим качеством жизни. 5-летняя ОВ составила для комбинированного метода лечения — 82,8%; сочетанной ЛТ — 94,4% и КДЛТ в сочетании с ФДТ и лазерной гипертермией — 83,3% ($p=0,561$). При опухолях ПР/губы I–II стадии 5-летняя ОВ достигала 94,4%; при III–IV стадии — снижалась до 73,1% с высоким уровнем статистической значимости $\chi^2=6,042$; $p=0,014$.

Выводы. Рак органов ПР/губы наиболее эффективно излечивается в I–II стадии заболевания при реализации хирургического этапа, предшествующего КДЛТ. КДЛТ с ФДТ и лазерной гипертермией эффективны при противопоказаниях для БТ. Определение предиктивных маркеров (ПМ) является перспективным направлением в оптимизации противоопухолевого лечения злокачественных новообразований ПР/губы.

Ключевые слова: рак полости рта/губы, конформная дистанционная лучевая терапия (КДЛТ), комбинированное лечение (хирургия, КДЛТ), брахитерапия (БТ), сочетанная лучевая терапия (КДЛТ, БТ), КДЛТ с ФДТ и лазерная гипертермия

Введение

Рак слизистой оболочки органов полости рта (язык, дно рта, альвеолярный отросток нижней

челюсти, щека) и красной каймы губ (ПР/губы) является наиболее частой патологией среди злокачественных новообразований головы и шеи. Предшественниками рака ПР/губы считаются хронические воспалительные/диспластические заболевания, механическая травма при протезировании зубов, курение, употребление алкоголя, инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ); хронический прикус слизистой оболочки щеки/языка; плохая гигиена слизистой ПР, а также употребление канцерогенных жевательных смесей [1, 2]. При стоматологических осмотрах удается диагностировать только 2,5% больных с опухолями полости рта 0–I стадии заболевания. Средний возраст больных мужского пола достигает 65 лет, а женского — 63 года с констатацией «омоложения» общего контингента пациентов с данными локализациями опухоли [1, 3, 4]. Частота рака органов ПР I–II стадии заболевания составляет всего 15,2%; в то время как пациенты с опухолями III–IV стадии приходят на первичную консультацию онколога более, чем в 70% случаев [5, 6]. Рост частоты первичного рака ПР/губы и поздняя выявляемость опухолей на момент первичного обращения обуславливают трудности, связанные с обеспечением необходимого уровня стойкого и длительного излечения даже в условиях проведения высоко затратных диагностических и лечебных мероприятий. Более 40% больных с опухолями ПР/губы, особенно раком корня языка и дна рта, характеризуются агрессивным инфильтративным ростом и ранним метастазированием в регионарные лимфатические узлы, а у половины из них диагностируют двухсторонние метастазы [6–8]. Несмотря на современные технологии комплексного лечения, обнаружение метастазов в лимфатических узлах шеи существенно снижает результаты лечения. У 30–60% больных с опухолями полости рта развиваются локо-региональные рецидивы, у 18% пациентов диагностируют отдаленные метастазы [6, 8, 9]. Пациенты моложе 50 лет после специального лечения переживают пятилетний срок наблюдения в 40% случаев, а улучшение результатов 5-летней общей выживаемости до 70% обусловлено применением различных схем полихимиотерапии

(ПХТ) [6, 9–12]. В связи с вирусно-бактериальной агрессией в настоящее время использование малоинвазивных роботизированных хирургических методов расширяет возможности органосохраняющего лечения локализованного рака органов РР/губы с применением технологий реконструктивной хирургии, эндопротезирования и биоинженерной пластики с адекватным использованием в различных сочетаниях ряда дополнительных физических методов воздействия на опухоль и метастазы — лазерной абляции, криотерапии, ультразвуковой деструкции и фотодинамической терапии с лазерной гипертермией [8, 9, 11, 13, 14]. Появление контингента пациентов раком РР/губы, переболевших вирусной инфекцией и имеющих, наряду с функциональными изменениями в легочной ткани и других органах, признаки снижения иммунитета, вновь требует анализа эффективности локальных методов, в том числе — конформной дистанционной лучевой терапии (КДЛТ), по показаниям в сочетании с контактной лучевой терапией (ЛТ)-брахитерапией (БТ) в условиях применения радиомодифицирующих агентов [7, 13, 15, 16] и индивидуализации программ полихимиотерапии (ПХТ) с использованием таргетных и иммунотерапевтических препаратов с новыми алгоритмами лечения [4, 7, 15, 17, 18]. Проведенными ранее Chen W.C., Reshetov I.V. и соавт. исследованиями было показано, что КДЛТ местно-распространенного рака РР/губы с суммарной очаговой дозой (СОД), эквивалентной (экв.) 50 Гр в сочетании с БТ источником ^{192}Ir (HDR) в режиме фракционирования разовой дозы (РОД) 3-6 Гр на первичную опухоль СОД 17 Гр обеспечивает локальный контроль при 5-летнем наблюдении у 57%; локо-региональный контроль — у 50% пациентов с общей выживаемостью до 47% и удовлетворяющим качеством жизни. При этом частота лучевых осложнений (ЛО) в виде мукозитов 3-й степени тяжести достигает 12%; остеомиелитов 1–3% [19]. Новые технологии КДЛТ (IMRT/ VMAT) обеспечивают, по сравнению с традиционной КДЛТ, снижение частоты ЛО до 8% [4, 9, 18]. Опухоли органов полости рта характеризуются также проявлением ряда генетических и эпигенетических нарушений, определяющих их фенотип, а молекулярно-генетический анализ способствует поиску эффективной целенаправленной противоопухолевой терапии на основе определения «предиктивных маркеров» (ПМ). Взгляд на эти факторы, в свою очередь, направлен на определение предпочтений в выборе персонализированного метода лечения для определенных групп пациентов и объективную оценку прогноза заболевания, основываясь на исследовании, например, мутации *EGFRvIII*, хотя прогностиче-

ская значимость этого мутантного гена еще окончательно не изучена. Имеются данные об его использовании в качестве ПМ неинвазивного мониторинга опухолевого роста. Выявление мутаций в гене *EGFR* при злокачественных заболеваниях полости рта [2, 13, 20] представляется весьма привлекательным для рационального использования, например, таргетных препаратов с их способностью избирательно связываться непосредственно с клетками опухоли. Плоскоклеточный рак органов полости рта может характеризоваться гиперэкспрессией рецепторов к эпидермальному фактору роста (*EGFR*), а моноклональные антитела способны избирательно блокировать эти рецепторы. Поэтому вполне обоснованным следует считать клиническое применение таргетных препаратов — блокаторов *EGFR* [2, 15]. Среди современных терапевтических подходов констатировано, что такие препараты как цетуксимаб в комбинации с ПХТ первой линии лечения плоскоклеточного рака головы и шеи увеличивают показатели выживаемости. Медиана общей выживаемости без прогрессирования увеличивается после включения ПХТ в программы комплексного лечения до 5–5,6 мес против 3,3 мес. Вместе с тем, медиана общей выживаемости увеличивается при комбинации таргетных препаратов с ПХТ и ЛТ с 7,4 мес до 9,8–10,1 мес [13, 20] с увеличением, однако, рисков токсических осложнений. Поэтому в период вирусной агрессии оптимизация локального метода специального воздействия на опухоль в виде применения КДЛТ с использованием современной ускорительной техники и БТ с расширением показаний для неинвазивного аппликационного варианта ее использования в условиях высокой мощности дозы, безусловно оправдано [3, 4, 16, 21, 22]. Высокая эффективность современных технологий сочетанной ЛТ отмечена у больных с опухолями РР/губы, инфицированных ВПЧ, что в определенной мере характеризует высокую радиочувствительность плоскоклеточного рака органов РР/губы [1, 13]. Проведенные в нашем центре исследования подтверждают высокий терапевтический потенциал современной КДЛТ в лечении больных раком РР/губы и возможность ее использования с фотодинамической терапией (ФДТ) в условиях лазерной гипертермии, особенно, у пациентов с соматическими противопоказаниями для БТ при остаточной опухоли после КДЛТ. Сочетание КДЛТ с технологией ФДТ и лазерной гипертермии на остаточную опухоль стало возможным в связи с совершенствованием современных, в том числе, отечественных лазерных нанотехнологий и фотосенсибилизаторов с минимальными побочными свойствами и экономической рентабельностью, что позволило рекомендовать

технологии для практического здравоохранения [13, 19]. При этом ФДТ характеризуется высокой избирательностью локальной деструкции опухоли с возможностью многократного повторения курсов. Первичные опухоли и рецидивы рака органов ПР/губы продемонстрировали высокую избирательность повреждения под влиянием ФДТ с лазерной гипертермией, что делает привлекательным расширение диапазона их клинического использования в условиях химио-радиорезистентности. Выявленная в наших исследованиях четкая зависимость эффективности ФДТ с лазерной гипертермией от размеров и глубины инвазии опухоли позволяет определить условия рационального использования метода в комбинации с другими вариантами специального лечения — хирургического, лучевого и химиотерапевтического [5, 9, 11, 19, 21, 23]. В период вирусного инфицирования больших контингентов экономическая составляющая современных методов лечения злокачественных

опухолей — лучевого, комбинированного и комплексного, требует анализа ряда качественных характеристик опухолевого процесса, которые могут оказать независимое влияние на результаты лечения и его прогноз. Поэтому роль ПМ признается достаточно высокой с позиции индивидуализации лечения и прогнозирования эффективности лечения [2, 13, 15]. Определение ПМ сопряжено с финансовым обременением самих пациентов, так как онкологические больные не включены в алгоритм обязательного исследования определенных ПМ, влияющих на персонализированный выбор метода лечения. Настоящая работа направлена на оценку эффективности стандартизованных программ лечения ряда злокачественных опухолей ПР/губы. Целью исследования было определение практической значимости примененных программ комплексного лечения рака органов ПР/губы и критериев их индивидуализации для повышения эффективности лечения.

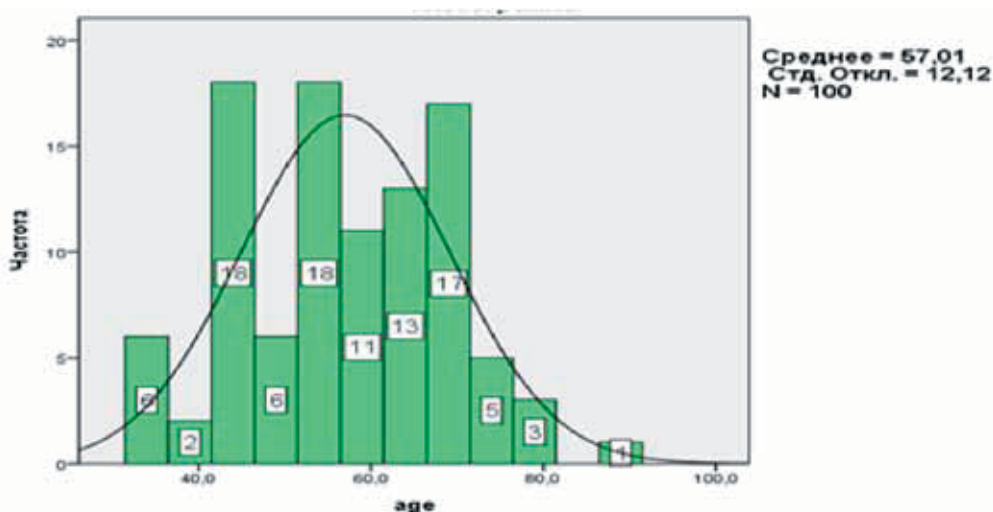


Рис. 1. Возраст больных раком полости рта (ПР)

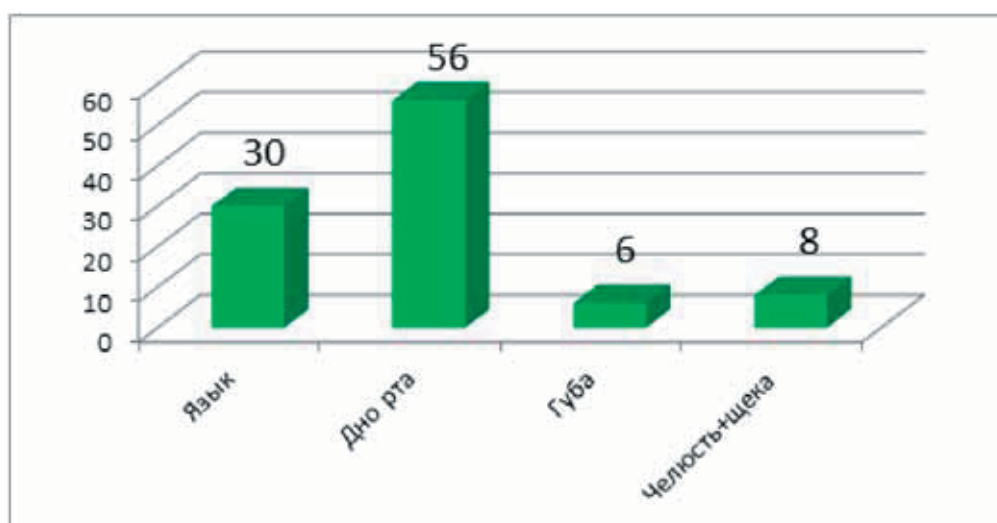


Рис. 2. Распределение больных раком ПР по локализации опухоли

Материалы и методы

В ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ с 1989 г. были разработаны и внедрены технологии комплексного и комбинированного лечения опухолей ПР/губы — радикальная сочетанная ЛТ, хирургическое лечение и послеоперационная КДЛТ; КДЛТ и ФДТ с лазерной гипертермией [3, 13, 17, 19, 22] и проведена оценка радиационного эффекта современными методами визуализации, рекомендуемыми для диагностики опухолей рассматриваемых локализаций [21]. За 2006–2020 г. было пролечено 100 больных раком ПР/губы с последующей оценкой клинической эффективности примененных согласно научным протоколам центра медицинских технологий.

Возраст пациентов с опухолями ПР/губы составлял от 26 до 90 лет. Констатирован рост частоты обнаружения в группе пациентов моложе 50 лет — 42 из 100 леченных (рис. 1).

Среди леченных было 55 мужчин и 45 женщин. В связи с отсутствием специализированного отделения «голова/шея» и произвольным поступлением пациентов на лечение сопоставление по возрастному и половому признакам не проводилось. Больные раком органов ПР/губы, оперированные в специализированных учреждениях Москвы и других городов России, были, в среднем, на 8 лет моложе больных, получивших органосохраняющее лучевое или комплексное лечение. Эти пациенты не имели соматических противопоказаний для хирургического лечения в объеме половинной резекции языка, двухсторонней лимфаденэктомии и, по показаниям, резекции ветви нижней челюсти. Пациентам, направленным на консервативное лечение, в операции было отказано в связи с сопутствующими заболеваниями, возрастом или местной распространенностью опухоли. У всех пациентов морфологически был подтвержден плоскоклеточный рак с различной степенью дифференцировки, в том числе низкодифференцированный рак был диагностирован у 3% больных. Распределение пациентов по локализациям рака ПР/губы представлено на рис. 2.

Рак языка был диагностирован у 30 больных (30%); рак дна полости рта — 56 (56%); рак губы — у 6 (6%); рак слизистой щеки и нижней челюсти — у 8 больных (8%). Опухоли I–II стадии заболевания были диагностированы у 69 больных (69%) и III–IV стадии — у 31 больного (31%). Морфологически у всех 100 леченных пациентов (100%) был подтвержден плоскоклеточный рак. Метастазы в лимфатические узлы шеи были диагностированы и подтверждены морфологически у 10 больных (10%). Комбинированный метод лечения с послеоперационной КДЛТ был реализован у 40 больных (1-я группа); радикальная органосохраняющая сочетанная ЛТ с КДЛТ и БТ — у 40 пациентов (2-я группа) и КДЛТ с ФДТ в условиях локальной лазерной гипертермии — у 20 больных (3-я группа). Группы не были подвергнуты рандомизированному анализу, так как в отсутствии специализированного отделения для лечения опухолей головы и шеи пациенты принимались в рамках свободной госпитализации по рекомендациям онкологов с обсуждением плана лечения на консилиуме специалистов центра — онколога, радиотерапевта и химиотерапевта.

Послеоперационная КДЛТ была проведена 40 больным раком ПР/губы первой группы через 3–5 недель после радикальных и субрадикальных операций на ЛУЭ-6 МэВ с использованием многолепесткового коллиматора и индивидуальных фиксирующих термомасок. После КТ/МРТ топометрического и индивидуального дозиметрического планирования, КДЛТ проводили в режиме фракционирования: РОД 2–3 Гр ежедневно; 5 фракций в неделю ($\alpha/\beta=10$) до СОД экв. 50 Гр на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования. Всем больным первой группы по материалам ранее проведенных биопсий ретроспективно был проведен анализ мутационного статуса гена *EGFR*

и определены делеции *EGFRvIII* методом ПЦР в режиме реального времени. Из 40 анализированных образцов опухоли пациентов, подвергавшихся в дальнейшем КДЛТ, делеция *EGFRvIII* не была выявлена ни в одном случае [13]. Утверждение, что отсутствие мутаций в гене *EGFR* может рассматриваться в качестве фактора неблагоприятного прогноза для проведения лучевой терапии рака ПР/губы и неэффективности использования ряда таргетных препаратов, по нашему мнению, требует проведения целенаправленного исследования на большем клиническом материале в профильных стационарах с определением целесообразности выполнения на первом этапе — операции у больных с отсутствием мутаций в гене *EGFR* или достоверно подтвердить необходимость проведения более агрессивной программы лучевой терапии, что авторам не удалось решить в настоящей работе, но следовало бы считать целесообразным в дальнейшем для получения доказательств достоверности положения о неблагоприятном прогнозе применения лучевой терапии или таргетных препаратов у пациентов с отрицательными результатами данного вида молекулярно-генетического исследования.

Органосохраняющей сочетанной ЛТ подлежали больные второй группы (40 пациентов) с соматическими противопоказаниями к хирургическому лечению. «Предлучевая подготовка» включала КТ/МРТ-планирование дистанционного и внутритканевого компонентов с введением КТ/МРТ — совместимых эндостатических/аппликационных устройств. Дозиметрическое сопровождение было осуществлено с использованием программ 3D-планирования для обеспечения адекватного терапевтического распределения разовой терапевтической дозы с приоритетной защитой нормальных органов и тканей (спинной мозг, костная ткань челюстей). На I этапе после КТ/МРТ топометрического и индивидуального дозиметрического планирования больным этой группы также проводили КДЛТ на ЛУЭ-6 МэВ с облучением аналогичного объема тканей с использованием многолепесткового коллиматора и индивидуальных фиксирующих термомасок. Режим фракционирования на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования составлял: 2–3 Гр (ежедневно, 5 раз в неделю), однако, до меньшей СОД, экв. 46 Гр. После элиминации острых явлений мукозита на II этапе сочетанной ЛТ выполняли внутритканевую или аппликационную БТ. Специально для БТ опухолей слизистой оболочки дна рта и альвеолярного отростка нижней челюсти была разработана методика изготовления индивидуальных аппликационных систем — «моульдов» (mould) из стоматологических материалов [22]. БТ проводили на аппарате с программируемым автоматическим перемещением малогабаритного источника ионизирующего излучения ^{192}Ir с высокой мощностью дозы с радиационным воздействием на остаточную первичную опухоль, которую включали в объем облучения по значению РОД. Режим фракционирования 2–3 Гр дважды в сутки с интервалом 4 ч (суточная доза 4–6 Гр) 5 раз в неделю до СОД за курс БТ экв. 30 Гр. Терапевтический мониторинг эффекта лучевой терапии проводили после достижения суммарных доз 30 Гр и 70 Гр по визуальному контролю состояния опухоли, определению линейных размеров, объема первичной и остаточной опухоли, лимфатических узлов шеи по данным УЗИ/КТ (RECIST 1.1).

КДЛТ в сочетании с ФДТ и лазерной гипертермией была реализована 20 больным третьей группы при противопоказаниях к БТ. Этим 20 больным с местно-распространенным раком органов ПР/губы II–III стадии и пациентам с метастазами в лимфатические узлы шеи до первого этапа специального лучевого лечения с целью уменьшения объема первичной опухоли, а также — элиминации очагов лимфогенной диссеминации и снижения митотической активности опухолевых клеток по рекомендациям районных онкологов была проведена ПХТ в рамках принятых ранее

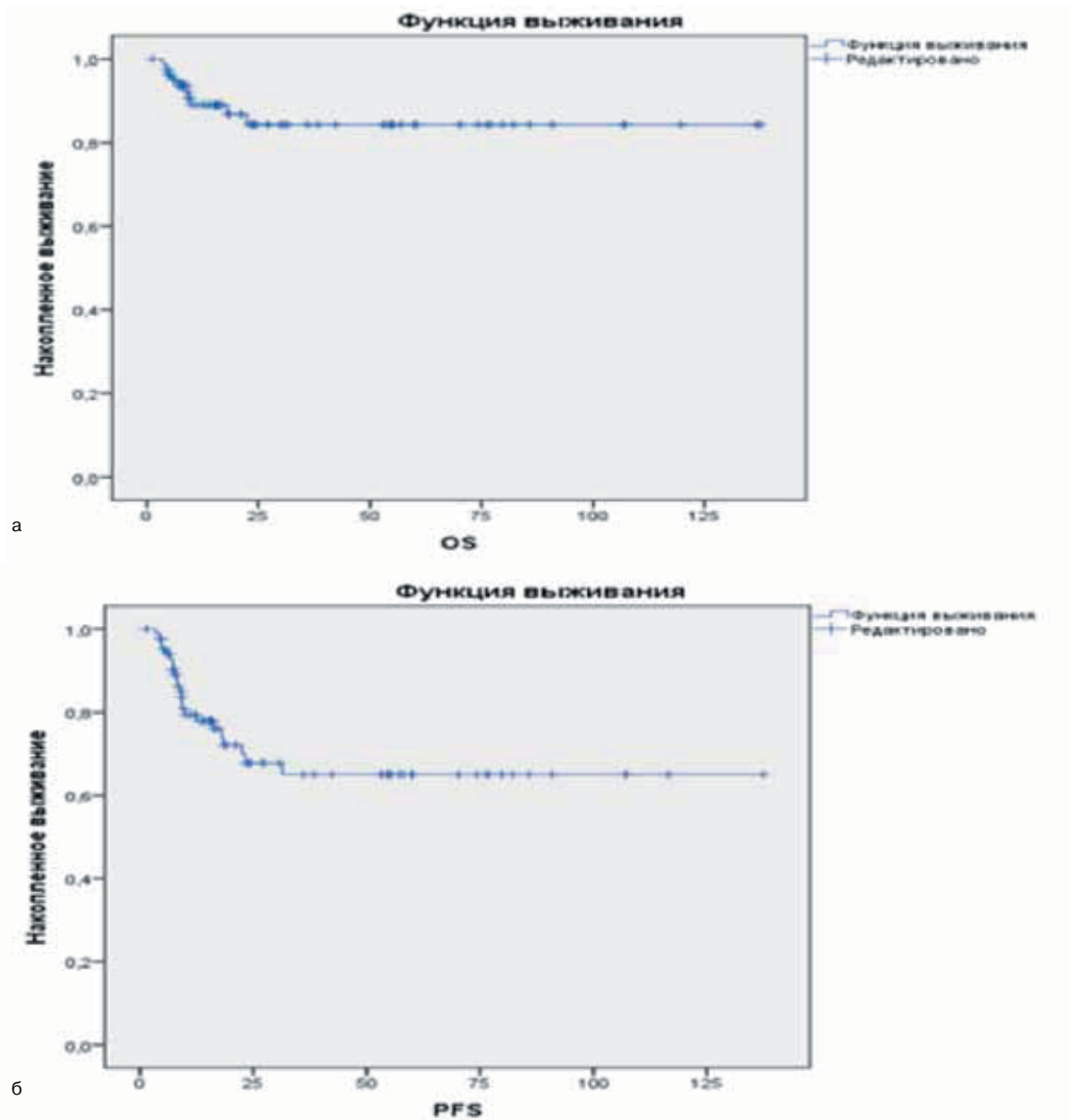


Рис. 3. Общая выживаемость ОВ(OS) 100 больных раком ПР в трех группах пациентов независимо от метода лечения (а); безрецидивная выживаемость (БВ)(PFS) 100 больных раком ПР в трех группах пациентов независимо от метода лечения (б)

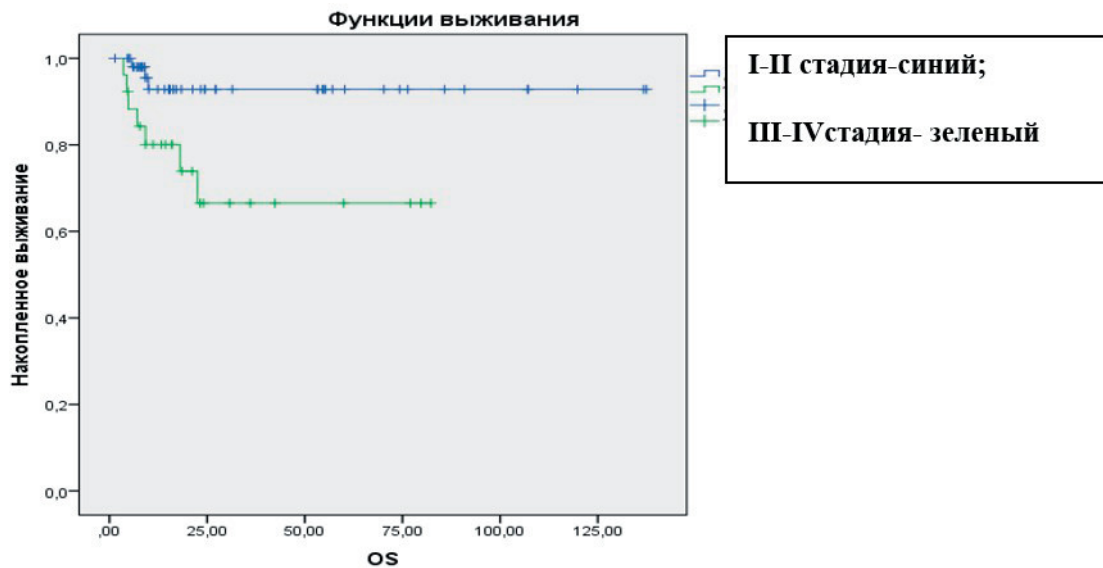


Рис. 4. Общая выживаемость 100 больных раком ПР 1–3-й группы в зависимости от стадии заболевания

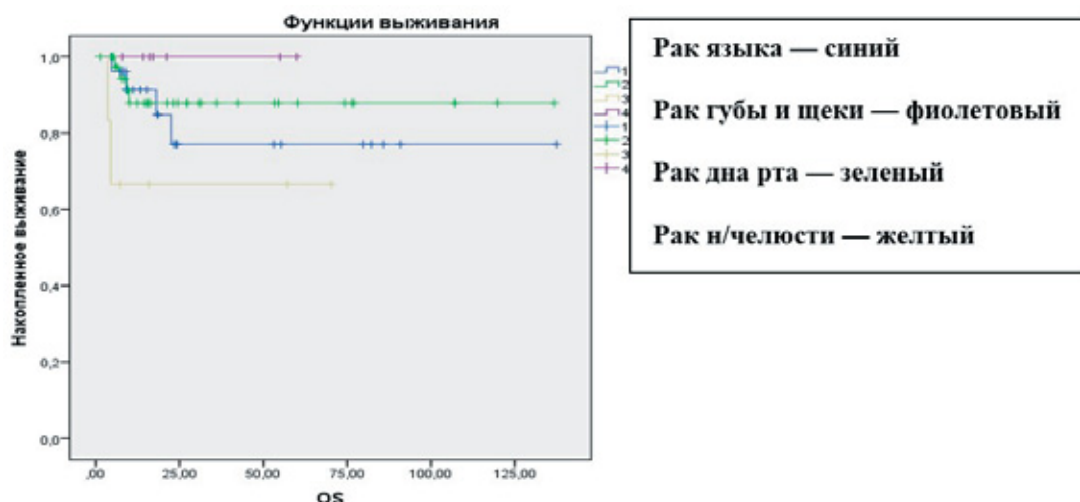


Рис. 5. Общая выживаемость больных раком ПР 1-3-й группы в зависимости от локализации первичной опухоли

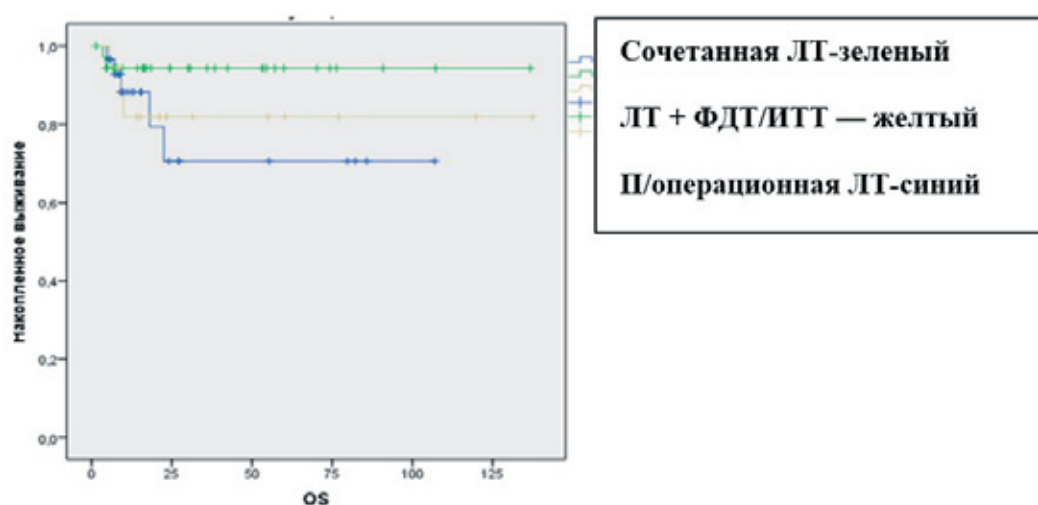


Рис. 6. Общая выживаемость больных раком ПР 1-3-й группы в зависимости от метода лечения

стандартных схем по выписным документам: 5-фторурацил внутривенно в дозе 750–500 мг/м² в 1–5-й дни. На следующий день после последнего введения 5-фторурацила на фоне гипергидратации и форсированного диуреза внутривенно капельно вводили препарат карбоплатин АUC 5. Первый этап многокомпонентной программы специального лечения третьей группы больных включал «предлучевую подготовку» (изготовление индивидуальных фиксирующих термомасок, КТ/МРТ топометрию, индивидуальное 3D дозиметрическое планирование на планирующей системе «Plato-Oncentra»; верификацию планов лучевого лечения). КДЛТ проводили на первичную опухоль и лимфатические узлы шеи (подчелюстные, подбородочные и верхней трети шеи) на ЛУЭ 6 МэВ на 7–10-й день после окончания ПХТ. Использовали два режима облучения: классическое фракционирование ежедневной РОД 2 Гр (5 раз в неделю) и среднее фракционирование РОД 3 Гр (5 раз в неделю). Первичный объем опухоли получал СОД экв. 38–40 Гр; зона субклинического распространения опухоли — СОД экв. 36–38 Гр; регионарные лимфатические узлы — СОД экв. 30–36 Гр. Второй этап специального лечения у больных третьей группы включал ФДТ в самостоятельном варианте при солитарных остаточных очагах опухолевого роста линейными размерами до 10 мм и глубиной менее 3 мм или ФДТ в сочетании с лазерной гипертермией вплоть до окончательной элиминации опухоли. ФДТ с лазерной гипертермией проводили на 14–20 день после окончания

КДЛТ. После сеанса ФДТ с лазерной гипертермией развивались фотохимические реакции с последующим разрушением опухоли и замещением ее соединительной тканью, и формированием рубца. В качестве источника лазерного излучения применили отечественный полупроводниковый аппарат «Лазон-ФТ» [13].

Результаты и обсуждение

5-летняя общая выживаемость (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БВ) у всех 100 пациентов, леченных в центре с опухолями ПР/губы различной локализации составила 88% и 73,3% соответственно (рис. 3, а, б) с хорошим качеством жизни, что можно считать вполне удовлетворительным результатом, учитывая тот факт, что треть из них имела местно-распространенные формы заболевания, в том числе с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов (10 больных).

Проводя сравнительную оценку 5-летней ОВ у пациентов раком ПР/губы трех групп в зависимости от стадии заболевания констатировали,

что при опухолях I–II стадии она составила 94,4%, а при опухолях III–IV стадии — снижалась до 73,1% с высоким уровнем статистической значимости, $\chi^2=6,042$, $p=0,014$ (рис. 4).

При этом анализ выживаемости больных раком ПР/губы в зависимости от локализации опухоли показал, что 5-летняя ОВ достигала при раке языка 85,2%; раке дна полости рта — 90%; раке нижней челюсти — 66,7%, раке щеки и нижней губы — 100% с уровнем значимости по Breslow (Generalized Wilcoxon), $p=0,065$ (рис. 5).

В зависимости от метода лечения 5-летняя ОВ больных раком ПР/губы составила для комбинированного лечения с послеоперационной КДЛТ — 82,8%, сочетанной ЛТ 94,4% и КДЛТ с ФДТ и лазерной гипертермией — 83,3%. Наилучшие показатели продемонстрировал органосохраняющий метод сочетанной ЛТ без статистически достоверных различий ($\chi^2=1,156$, $p=0,561$) с другими предложенными технологиями лечения больных раком органов ПР/губы комбинированным методом (хирургия + КДЛТ) и КДЛТ в сочетании с ФДТ+лазерная гипертермия (рис. 6).

Выводы

Проведенная в условиях радиотерапевтической клиники работа с тремя независимыми вариантами лечения не рандомизированных групп пациентов позволяет констатировать, что КДЛТ в рамках органосохраняющего лечения рака органов ПР/губы (преобладал рак языка и дна рта — 86 больных) I–III стадии в сочетании с ПХТ гарантирует приемлемые для местно-распространенных форм опухолей результаты лечения у 83,3% больных с удовлетворяющим качеством жизни. Сочетание КДЛТ с ФДТ и лазерной гипертермией возможно и целесообразно применять у пациентов с противопоказаниями для БТ. Рак органов ПР/губы наиболее эффективно излечивается в I–II стадии заболевания при первоначальной реализации хирургического этапа, предшествующего КДЛТ. Определение ПМ является перспективным направлением в оптимизации противоопухолевого лечения злокачественных новообразований рака ПР/губы.

Вклад авторов:

Солодкий В.А., Титова В.А. — концепция и дизайн;

Петровский В.Ю. — сбор и обработка материала;

Измайлов Т.Р., Петровский В.Ю. — статистическая обработка данных;

Титова В.А. — написание текста;

Паньшин Г.А. — редактирование.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Furniss CS. Human papillomavirus 6 seropositivity is associated with risk of head and neck squamous cell carcinoma, independent of tobacco and alcohol use // *Annals of Oncology*. 2009;20(3):534–541. doi:10.1093/annonc/mdn643
2. Na Im H, Kang HJ, Cho SY et al. EGFR mutations and human papillomavirus in squamous cell carcinoma of tongue and tonsil // *Eur. Journ. Cancer*. 2007;43(3):520–526. doi:10.1016/j.ejca.2006.09.025
3. Титова В.А. Рак орофарингеальной области — требуется ли смена приоритетов в условиях интенсивной системной бактериально-вирусного воздействия // *Голова и шея*. 2020;8(3):76–79 [Titova V.A. Cancer of the oropharyngeal region - is a change of priorities required in conditions of intensive systemic bacterial-viral exposure // *Head and neck. Russian Journal*. 2020;8(3):76–79 (In Russ.)]. doi:10.25792/HN.2020.8.3.76-79
4. Lindholm P, Valavaara R. Preoperative hyperfractionated accelerated radiotherapy and radical surgery in advanced head and neck cancer: prospective phase II study // *Radiother.Onco1*. 2006;78(2):146–151. doi:10.1016/j.radonc.2005.11.002
5. Корятова Л.И., Сокурено В.П., Масленникова А.В. Современные тенденции в терапии местно-распространенного рака ротоглотки и полости рта. СПб.: Фолиант, 2011 [Korytova LI, Sokurenko VP, Maslennikova AV. Modern trends in the treatment of locally advanced cancer of the oropharynx and oral cavity. Spb.: Foliant, 2011 (In Russ.)].
6. Кропотов М.А., Епихина А.В. Хирургические аспекты лечения рака ротоглотки // *Опухоли головы и шеи*. 2011(2):5–14 [Kropotov MA, Epikhina AV. Surgical aspects of the treatment of oropharyngeal cancer // *Head and Neck tumors*. 2011(2):5–13 (In Russ.)]. eLIBRARY ID:16542634
7. Геворков А.Р., Бойко А.В., Болотина Л.В., Шашков С.В. Основные принципы ведения пациентов с мукозитом и дерматитом при лучевом лечении с лекарственной модификацией больных плоскоклеточным раком орофарингеальной области // *Опухоли головы и шеи*. 2016(3):12–21 [Gevorkov AR, Boiko AV, Bolotina LV, Shashkov SV. Basic principles of management of patients with mucositis and dermatitis in radiation treatment with drug modification of patients with squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region // *Head and Neck tumors*. 2016(3):12–21 (In Russ.)]. doi:org/10.17650/2222-1468-2016-6-3-12-21
8. Решетов И.В., Каприн А.Д., Ратушный М.В и др. Микрохирургическая реконструкция тканей головы и шеи висцеральными аутоаутографтами, сформированными из мини-доступа // *Опухоли головы и шеи*. 2015(2):14–19 [Reshetov IV, Kaprin AD, Ratushnyi MV et al. Microsurgical reconstruction of head and neck tissues with visceral autografts formed from mini-access

- // Head and Neck tumors. 2015(2):14–19 (In Russ.). doi:10.17650/2222-1468-2015-5-2-14-19
9. Setton J, Caria N, Romanyshyn J et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of oropharyngeal cancer: an update of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012;82(1):291–298. doi:10.1001/jamaoto.2013.5892
 10. Романов И.С., Гельфанд И.М., Удинцов Д.Б. Тактика лечения локализованных форм рака слизистой оболочки полости рта // *Опухоли головы и шеи.* 2016;6(1):43–45 [Romanov IS, Gel'fand IM, Udintsov DB. Tactics of treatment of localized forms of cancer of the oral mucosa // *Head and Neck tumors.* 2016;6(1):43–45 (In Russ.). doi:10.17650/2222-1468-2016-6-1-43-45
 11. Чойнзонов Е.Л., Старцева Ж.А., Мухамедов М.Р. и др. Комбинированное лечение местно-распространенного рака гортани и гортаноглотки с применением локальной гипертермии // *Сибирский онкологический журнал.* 2015(6):13–18 [Choinzonov EL, Startseva ZhA, Mukhamedov MR et al. Combined treatment of locally advanced cancer of the larynx and hypolarynx with the use of local hyperthermia // *Siberian Journal of Oncology.* 2015(6):13–18 (In Russ.). eLIBRARY ID:25055718
 12. Worden FP et al. Efficacy of induction selection chemotherapy vs primary surgery for patients with advanced oral cavity carcinoma // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140(2):134–142. doi:10.1001/jamaoto.2013.5892
 13. Титова В.А., Снигирева Г.П., Петровский В.Ю., Телышева Е.Н. Современные подходы к лучевому лечению опухолей полости рта // *Сибирский онкологический журнал.* 2016;15(5):47–54 [Titova VA, Snigireva GP, Petrovskiy VYu, Telysheva EN. Modern approaches to radiation treatment of oral tumors // *Siberian Journal of Oncology.* 2016;15(5):47–54 (In Russ.). doi:10.21294/1814-4861-2016-15-5-47-54
 14. Reshetov IV, Sukortseva NS et al. The robotically-assisted oropharyngeal resection // *Vestn Otorinolaringol.* 2018;83(5):36–39. doi:10.17116/otorino.20188305136
 15. Бойко А.В., Болотина Л.В., Черниченко А.В. и др. Первый опыт лучевой терапии рака орофарингеальной зоны с радиомодификацией цетуксимабом и цисплатином // *Современная онкология.* 2010;12(2):26–31 [Boiko AV, Bolotina LV, Chernichenko AV et al. The first experience of radiation therapy of cancer of the oropharyngeal zone with radiomodification with cetuximab and cisplatin // *Journal of Modern Oncology.* 2010;12(2):26–31 (In Russ.). doi: modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/26811
 16. Johnson K. Brachytherapy Boost an Opinion for Base of Tongue Cancer. www.medscape.com/news/2013/803037
 17. Замятин О.А., Петровский В.Ю., Вахрамова М.П. и др. Сочетанная лучевая терапия рака языка II–IV стадии в условиях локальной радиомодификации 5-фторурацилом. *Российский онкологический журнал.* 2004(1):17–21 [Zamyatin OA, Petrovskiy VYu, Vakhranova MP et al. Combined radiation therapy of tongue cancer stage II–IV in conditions of local radiomodification with 5-fluorouracil. *Russian Oncology Journal.* 2004(1):17–21 (In Russ.). eLIBRARY ID:17089502
 18. Chen WC. Comparison between conventional and intensity-modulated post-operative radiotherapy for stage III and IV oral cavity cancer in terms of treatment results and toxicity // *Journ. Oral Oncology.* 2009;45: 505–510. PMID:1880547 doi:10.1016/j.oraloncology.2008.07.002
 19. Titova VA, Charchenko NV, Petrovskiy VY et al. Photodynamic therapy and local interstitial thermotherapy in organ-preserve multimodal treatment of primary and recurrent oral cancer // *Intern. J. Brachytherapy.* 2008;7(2):158. doi:10.1016/j.brachy.2008.02.432
 20. Bahassiel M, Ya-Qin Li, Wise-Draper TM et al. A patient-derived somatic mutation in the ephidermal growth factor receptor ligand-binding domain confers increased sensitivity to cetuximab in head and neck cancer // *Eur. J. Cancer.* 2013;49(10):2345–55 doi:10.1016/j.ejca.2013.03.005
 21. Смирнов В.П., Полихов С.А., Крылова Т.А. и др. Отечественные инновационные медико-технологические возможности дистанционной лучевой терапии и брахитерапии злокачественных опухолей // *Медицинская физика.* 2021;89(1):94–98 [Smirnov VP, Polikhov SA, Krylova TA et al. Domestic innovative medical and technological possibilities of remote radiation therapy and brachytherapy of malignant tumors // *Medical Physics.* 2021;89(1):94–98 (In Russ.).
 22. Титова В.А., Аванесов А.М., Петровский В.Ю. и др. Возможности оптимизации контактной лучевой терапии злокачественных опухолей с использованием индивидуальных фиксирующих систем из современных стоматологических масс. Труды НК РУДН МО РФ, апрель 2014 г [Titova VA, Avanesov AM, Petrovskiy VYu et al. Possibilities of optimization of contact radiation therapy of malignant tumors using individual fixing systems from modern dental masses. *Trudy NK RUDN MO RF. april' 2014 g* (In Russ.).
 23. Бржезовский В.Ж., Любаев В.Л., Хасанов Р.А. Выбор тактики лечения при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта и ротоглотки // *Сибирский онкологический журнал.* 2010(3):58–59 [Brzhezovskii VZh, Lyubaev VL, Khasanov RA. The choice of treatment tactics for squamous cell carcinoma of the oral mucosa and oropharynx // *Siberian Journal of Oncology.* 2010(3):58–59 (In Russ.). eLIBRARY ID:15138780

Поступила в редакцию 15.11.2021 г.

*V.A. Solodkiy, G.A. Panshin, V.Y. Petrovskiy,
T.R. Ismailov, V.A. Titova*

Cancer of the oral mucosa (cancer of the tongue, floor of mouth, lower jaw, cheek)/lip: modern therapeutic technologies

Federal State Budgetary Institution «Russian Scientific Center of Roentgenoradiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Purpose. Evaluation of the effectiveness of three treatment options for cancer oral mucosa (cancer of the tongue and floor of mouth, cheek, lower jaw)/lip (OC/lip).

Materials and methods. Treated 100 patients with OC/lip: combined treatment with surgery at the first stage and postoperative conformal external beam radiation therapy (EBRT) of 50 Gy — 40 patients; combined conformal EBRT and brachytherapy (BT HDR) — 40 patients; EBRT and photodynamic

therapy (PDT) with intensive laser hyperthermia — 20 patients. The age of the patients ranged from 26 to 90 years; among them were 55 men and 45 women.

Results. Five-year overall survival (OS) and relapse-free survival (RFS) in patients with tumors of various localization was 88% and 73.3% respectively with a good quality of life. Five-year OS was for combined method of treatment — 82,8%; combined EBRT and brachytherapy — 94,4% and EBRT in combination with PDT and laser hyperthermia — 83,3% ($p=0,561$). With tumors of stage I–II, the five-year OS was 94.4% and III–IV stage — decreased to 73.1% with a high level of statistical significance of the $\chi^2=6.042$, $p=0.014$.

Conclusions. OC and lip cancer is most effectively cured in the I–II stage of the disease with the initial implementation of the surgical stage preceding EBRT. EBRT with photodynamic therapy and laser hyperthermia is effective for contraindications for patients to brachytherapy. The determination of PM (predictive markers) is a promising direction in optimizing the antitumor treatment of malignant neoplasms of OC/lip.

Key words: oral cancer/lip, external beam radiotherapy (EBRT), brachytherapy (BT), combined treatment (surgery, EBRT), combined EBRT with BT, EBRT and PDT with laser hyperthermia

Н.А. Стогова

Клинико-морфологические аспекты сочетания туберкулёза и рака лёгких

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»
Минздрава России

Цель — установить особенности клинико-рентгенологических проявлений заболевания и эффективность методов обследования пациентов при сочетании рака и туберкулёза лёгких.

Материал и методы. Проведён анализ данных историй болезни 38 больных раком лёгких (РЛ) в возрасте от 42 до 82 лет — 31 мужчины и 7 женщин, находившихся в Воронежском областном противотуберкулёзном диспансере в 1995–2019 гг. У 20 больных РЛ сочетался с активным туберкулёзом лёгких (1-я группа) и у 18 — с неактивными остаточными изменениями в лёгких после перенесённого ранее туберкулёза (2-я группа). Методы исследования: клинические, лабораторные, инструментальные, морфологические, статистический с использованием программы SPSS Statistics 10.

Результаты. В 1-й группе очаговый туберкулёз лёгких в фазе инфильтрации был установлен у 2 (10,0%), инфильтративный туберкулёз — у 18 (90,0%) больных. Центральный РЛ обнаружен у 12 (60,0%), периферический — у 8 (40,0%) больных. РЛ был выявлен в I стадии у 5 (25,0%), во II стадии у 6 (30,0%), в III стадии у 4 (20,0%) и в IV стадии у 5 (25,0%) больных. Во 2-й группе центральный РЛ был установлен у 7 (38,9%), периферический — у 11 (61,1%) больных. РЛ был выявлен в I стадии у 3 (16,7%), во II стадии у 2 (11,1%), в III стадии у 3 (16,7%) и в IV стадии у 10 (55,5%) больных.

Заключение. Сочетание рака и туберкулёза лёгких чаще наблюдается у мужчин в пожилом и старческом возрасте. Рак возникает в лёгком на стороне туберкулёзного поражения при активном туберкулёзе в 75,0%, при неактивном — в 83,3% случаев. Для верификации диагноза при сочетании туберкулёза и рака лёгких наиболее эффективными являются микробиологические и морфологические методы исследования.

Ключевые слова: рак лёгких, туберкулёз лёгких, диагностика

Введение

Проблема диагностики сочетанного поражения лёгких раком и туберкулёзом сохраняет свою актуальность. Больные туберкулёзом лёгких как в активной фазе, так и с наличием неактивных туберкулёзных изменений относятся к группе риска по возникновению у них РЛ, причём среди лиц пожилого и старческого возраста риск значительно возрастает [1]. Установлено, что риск возникновения РЛ у больных туберкулёзом в Северной Америке, Европе и Китае составляет 1,14, 2,41 и 12,67% соответственно [2]. Исследования показали, что туберкулез органов дыхания предшествовал развитию РЛ у 11,11% лиц в возрасте до 50 лет и у 2,94% больных старше 50 лет [3]. Развитие РЛ у таких пациентов обусловлено канцерогенным воздействием хронического туберкулёзного воспаления на эпителий бронхов [4]. Актуальна и обратная причинная связь сочетанного поражения лёгких, когда рак способствует развитию туберкулёза ввиду снижения иммунитета у онкологических больных и иммуносупрессивного воздействия противоопухолевой терапии [5, 6]. Дифференциальная диагностика туберкулёза и РЛ является сложной задачей ввиду сходства клинических и рентгенологических признаков [7]. Появление в лёгких у больных с наличием онкологических заболеваний патологических изменений часто ошибочно расценивается как метастазирование опухоли, что ведёт к поздней диагностике туберкулёза [8]. Особую сложность представляет одновременное метастатическое и туберкулезное поражение лёгких [9]. Нередко верификация диагноза возможна только при оперативных вмешательствах [10]. В ряде случаев РЛ у больных активным туберкулёзом выявляется лишь на аутопсии [11]. Установлено, что диагностика РЛ III и IV стадии более чем у половины больных с остаточными изменениями в лёгких после перенесённого туберкулеза связана с отсутствием у населения регулярного профилактического флюорографического обследования органов грудной клетки [1]. Таким образом, проблема активного выявления и верификации диагноза при сочетании

туберкулёза и РЛ является актуальной для врачей общей лечебной сети (ОЛС), онкологов и фтизиатров.

Цель исследования: установить особенности клинико-рентгенологических проявлений заболелания при сочетании рака и туберкулёза лёгких и определить комплекс необходимых методов обследования пациентов для верификации диагноза.

Материалы и методы

Дизайн исследования — ретроспективное, когортное. Проведён анализ данных историй болезни 38 больных РЛ, в том числе у 20 пациентов рак сочетался с активным туберкулёзом лёгких (1-я группа) и у 18 больных — с неактивными остаточными изменениями в лёгких после перенесённого ранее туберкулёза (2-я группа), находившихся на обследовании и лечении в Воронежском областном клиническом противотуберкулёзном диспансере им. Н.С. Похвисневой в 1995–2019 гг. В 1-й группе было 17 (85,00%) мужчин и 3 (15,00%) женщины в возрасте от 45 до 79 лет. Средний возраст больных составил $62,70 \pm 1,89$ года (медиана 64,50, 95% ДИ 58,75–66,65), при этом 13 (65,00%) пациентов относились к категории лиц пожилого и старческого возраста (60 лет и старше). Во 2-й группе было 14 (77,78%) мужчин и 4 (22,22%) женщины в возрасте от 42 до 82 лет. Средний возраст больных составил $63,22 \pm 2,46$ года (медиана 63,50, 95% ДИ 58,03–68,42), при этом 14 (77,78%) больных являлись лицами пожилого и старческого возраста. Всем пациентам проводилось стандартное клинико-рентгенологическое, лабораторное, микробиологическое, иммунологическое и инструментальное обследование. Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки была произведена 18 больным, пункционная биопсия парietальной плевры — 11, фибробронхоскопия — 29, фиброгастродуоденоскопия — 3, диагностическая торако-томия — 4, торакоскопия — 1, ультразвуковое исследование внутренних органов — 18, биопсия новообразования голосовой связки — 1 больному. Проведена оценка своевременности выявления туберкулёза и рака у больных с сочетанной патологией. Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы STATISTICA 10, определялся 95% доверительный интервал (ДИ).

Результаты

В 1-й группе туберкулёз лёгких был выявлен впервые у 15 (75,00%), являлся рецидивом перенесённого ранее туберкулёза лёгких у 5 (25,00%) больных. Очаговый туберкулёз лёгких в фазе инфильтрации был установлен у 2 (10,00%) больных, инфильтративный туберкулёз — у 18 (90,00%), в том числе в фазе распада у 9, осложнённый экссудативным плевритом у 1 больного. Локализация очагового туберкулёза наблюдалась в верхних долях лёгких, инфильтративного туберкулёза — в верхней доле у 15 (83,33%) и в нижней доле у 3 (16,67%) больных. Реакция Манту с 2 ТЕ PPD-Л была отрицательной у 3 (21,43%), сомнительной у 2 (14,29%), положительной у 8 (57,14%) и гиперергической у 1 (7,14%) из 14 обследованных этим методом больных. Кожная проба с аллергеном туберку-

лёзным рекомбинантным (диаскинтест) была отрицательной у 4 (66,66%), положительной у 1 (16,67%) и гиперергической у 1 (16,67%) из 6 обследованных больных.

В 1-й группе в мокроте кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) только методом микроскопии были обнаружены у 4 (20,00%) больных, микобактерии туберкулёза (МБТ) только методом посева на питательные среды выявлены у 4 (20,00%) больных, сочетанием этих методов возбудитель туберкулёза установлен у 3 (15,00%) и ДНК МБТ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявлена у 1 (5,00%) больного. У 2 (10,00%) больных МБТ обнаружены в лёгочной ткани при исследовании операционного материала. Всего микробиологическими и молекулярно-генетическими методами диагноз туберкулёза был подтверждён у 14 (70,00%) больных. Ещё у 2 (10,00%) больных туберкулёз лёгкого был подтверждён обнаружением эпителиоидно-гигантоклеточных гранулём при гистологическом исследовании операционного материала. Таким образом, в 1 группе диагноз туберкулёза лёгких был верифицирован у 16 (80,00%) больных. У остальных 4 (20,00%) больных диагноз туберкулёза был поставлен на основании данных анамнеза (тесный контакт с больными туберкулёзом у 1, ранее перенесённый туберкулёз в анамнезе у 1), гиперергических кожных иммунологических тестов на туберкулёз у 1 и клинико-рентгенологических данных у 1 больного. По своевременности выявления активного туберкулёза лёгких больные распределились следующим образом: туберкулёз был выявлен своевременно у 4 (20,00%) и несвоевременно (с наличием деструкции лёгкого, осложнений и выделения МБТ с мокротой) у 16 (80,00%) больных.

Во 2-й группе остаточные изменения в органах дыхания после перенесённого ранее туберкулёза определялись в виде плотных очагов и фиброзно-склеротических изменений в лёгких у 10 (55,55%), плотных очагов и плевральных шварт у 2 (11,11%), фиброза и мелких туберкулём у 3 (16,67%), очагов Гона у 2 (11,11%) и кальцинированных внутригрудных лимфатических узлов у 1 (5,56%) больного. Локализация неактивных туберкулёзных изменений в лёгких у всех больных наблюдалась в верхних долях. Состояли ранее на учёте и получали лечение в противотуберкулёзных учреждениях 14 (77,78%) пациентов, у 4 (22,22%) остаточные изменения сформировались в результате спонтанно излеченного туберкулёза. Среди 14 больных, состоявших ранее на туберкулёзном учёте, 5 (35,71%) были излечены в сроки от 1 до 10 лет до выявления рака, 3 (16,67%) — от 11 до 20 лет, 2 (11,11%) — от 21 до 30 лет и 4 (22,22%) — от 41 до 50 лет. Реакция Манту с 2 ТЕ PPD-Л

была отрицательной у 2 (12,50%), сомнительной у 2 (12,50%), положительной у 11 (68,75%) и гиперергической у 1 (6,25%) из 16 обследованных этим методом больных. Кожная проба с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным была отрицательной у 5 (41,67%), положительной у 5 (41,67%) и гиперергической у 2 (16,66%) из 12 обследованных больных. Все больные 2-й группы были направлены в стационар противотуберкулёзного диспансера с подозрением на туберкулёз лёгких или плевры.

В 1-й группе центральный РЛ был установлен у 12 (60,00%), периферический рак — у 8 (40,00%) больных. Локализация РЛ в верхней доле наблюдалась у 13 (65,00%), в средней доле — у 1 (5,00%) и в нижней доле — у 6 (30,00%) больных. Локализация рака в лёгком определялась на стороне активного туберкулёзного процесса у 15 (75,00%) и на противоположной стороне — у 5 (25,00%) больных. РЛ был выявлен одновременно с туберкулёзом лёгких при проверочной флюорографии у 4 (20,00%), при обращении к врачу общей лечебной сети — у 11 (55,00%) и при обнаружении отрицательной динамики рентгенологических данных в процессе лечения туберкулёза — у 5 (25,00%) больных. Диагноз опухоли был верифицирован цитологическим и гистологическим методами у 12 (60,00%) больных, у 8 (40,00%) — диагноз установлен рентгенологически или при визуальном обнаружении опухоли в бронхе без биопсии ввиду кровоточивости слизистой бронха. Диагностирован плоскоклеточный рак лёгких у 6 (50,00%) больных, полиморфноклеточный — у 2 (16,67%), аденокарцинома — у 3 (25,00%) и нейроэндокринный рак — у 1 (8,33%) из 12 больных с верифицированным диагнозом. У 6 (30,00%) больных были выявлены метастазы РЛ (лимфатические узлы средостения — у 5, лимфатические узлы брюшной полости — у 1, противоположное лёгкое — у 2, рёбра и позвоночник — у 1, плевра — у 1, гортань — у 1, головной мозг — у 1). Осложнение в виде ателектаза доли лёгкого установлено у 3 (15,00%) больных. При фибробронхоскопии прямые и косвенные визуальные признаки опухоли бронха были выявлены у 11 (55,00%) больных. РЛ был выявлен в I стадии у 5 (25,00%), во II стадии — у 6 (30,00%), в III стадии — у 4 (20,00%) и в IV стадии — у 5 (25,00%) больных.

Во 2-й группе центральный РЛ был установлен у 7 (38,89%), периферический — у 11 (61,11%) больных. Локализация рака в верхней доле наблюдалась у 10 (55,56%), в нижней доле — у 8 (44,44%) больных. Локализация рака в лёгком отмечена на стороне остаточных изменений после перенесённого ранее туберкулёзного процесса у 15 (83,33%) и на противо-

положной стороне — у 3 (16,67%) больных. РЛ был выявлен при проверочной флюорографии у 8 (44,44%), при обращении с жалобами к врачу-фтизиатру — у 4 (22,22%), при обращении с жалобами к врачу ОЛС — у 6 (33,33%) больных. При бронхоскопии прямые и косвенные визуальные признаки опухоли бронха были обнаружены у 7 (38,89%) больных. Диагноз был верифицирован цитологическим и гистологическим методами у 7 (38,89%) больных, у остальных 11 (61,11%) — на основании рентгенологических методов с учётом, в ряде случаев, отрицательной динамики процесса на фоне противотуберкулёзной терапии. Установлен плоскоклеточный рак у 1 (14,29%), мелкоклеточный — у 3 (42,85%), недифференцированный рак — у 2 (28,57%) и смешанный (мелкоклеточный и солидный) рак — у 1 (14,29%) из 7 больных с верифицированным диагнозом. У 12 (66,67%) больных были выявлены метастазы опухоли (лимфатические узлы средостения — у 6, периферические лимфатические узлы — у 2, противоположное лёгкое — у 3, печень — у 2, плевра — у 6, кости — у 1, головной мозг — у 1). Осложнение в виде ателектаза доли лёгкого установлено у 5 (27,78%) больных. РЛ был выявлен в I стадии у 3 (16,67%), во II стадии — у 2 (11,11%), в III стадии — у 3 (16,67%) и в IV стадии — у 10 (55,55%) больных.

В стационаре больные РЛ в сочетании с активным туберкулёзом получали противотуберкулёзную химиотерапию в соответствии с лекарственной устойчивостью МБТ до окончания основного курса лечения. Больные с наличием РЛ в сочетании с неактивными туберкулёзными изменениями после уточнения диагноза и исключения активности туберкулёзного процесса были выписаны из стационара и направлены для лечения в онкологический диспансер.

Обсуждение

Анализ показал, что значительная часть (12/38 — 31,58%; 95% ДИ 16,50–46,66) больных РЛ была выявлена при проверочных флюорографических осмотрах, что подтверждает целесообразность их проведения среди населения. Причём в группе больных с наличием неактивных туберкулёзных изменений РЛ был выявлен при проверочной флюорографии в 8/18 — 44,44% случаев (95% ДИ 32,73–56,15). Однако у 15/38 (39,47%; 95% ДИ 31,54–47,40) больных РЛ был обнаружен при обращении к врачам ОЛС, что требует наличия высокого уровня их подготовки в области диагностики и осведомлённости о возможности возникновения заболевания у пациентов с активным и перенесённым ранее туберкулёзом.

У больных с наличием активного туберкулёза (6/20 — 30,00%; 95% ДИ 9,50–50,50) реже, чем у лиц с неактивными туберкулёзными изменениями (12/18 — 66,67%; 95% ДИ 44,45–88,89), определялись метастазы опухоли в лимфоузлы средостения и другие органы ($\chi^2=5,109$, $p<0,05$), что, вероятно, обусловлено наличием туберкулёзной интоксикации, заставляющей больного раньше обращаться к врачу за медицинской помощью. В связи с этим у больных с активным туберкулёзом чаще наблюдалось выявление рака на ранних стадиях. Так, в 1-й группе РЛ в I и II стадиях был выявлен у 11/20 (55,00%; 95% ДИ 32,76–77,24), во 2-й группе — у 5/18 (27,78%, 95% ДИ 6,67–48,89) больных ($\chi^2=2,880$, $p<0,1$). Напротив, у больных с неактивным туберкулёзом чаще обнаруживался распространённый РЛ. Так, в 1-й группе РЛ IV стадии был выявлен у 5/20 (25,00%; 95% ДИ 5,64–44,36), во 2-й группе у 10/18 (55,55%; 95% ДИ 43,84–67,26) больных ($\chi^2=3,702$, $p<0,1$).

Установлено, что преобладающим видом неактивных остаточных туберкулёзных изменений в органах дыхания были плотные очаги в сочетании с фиброзно-склеротическими изменениями лёгочной ткани (10/18 — 55,55%; 95% ДИ 43,84–67,26), которые, как известно, могут способствовать канцерогенезу [12]. Данный факт подтверждает важность излечения туберкулёза с минимальными остаточными изменениями и необходимость наблюдения и ежегодного флюорографического обследования лиц данной группы риска. Как при наличии активного туберкулёза (15/20 — 75,00% случаев; 95% ДИ 55,64–94,36), так и при неактивных остаточных изменениях (15/18 — 83,33% случаев; 95% ДИ 65,77–100,89) РЛ возникал на стороне туберкулёза значительно чаще, чем в противоположном лёгком, что согласуется с данными литературы о повреждающем действии МБТ на клетки слизистых оболочек бронхов и лёгких в зоне туберкулёзного воспаления, способствующее их малигнизации [13].

Таким образом, в диагностике туберкулёза и РЛ необходимо учитывать клинические и рентгенологические признаки заболеваний в сочетании с иммунологическими тестами, патоморфологическими и микробиологическими методами исследования для достижения максимальной степени верификации диагноза.

Выводы

1. Сочетание рака и активного туберкулёза лёгких в 80% случаев наблюдается у лиц мужского пола, в 65% — у лиц пожилого и старческого возраста; рак лёгких, возникший на фоне неактивных туберкулёзных изменений, в 78%

случаев наблюдается у мужчин, в 78% — у лиц пожилого и старческого возраста.

2. Рак возникает в лёгком на стороне туберкулёзного поражения при активном туберкулёзе в 75,0% случаев, при неактивном — в 83,3% случаев.

3. При сочетании рака лёгких с активным туберкулёзом наиболее часто (90,0% случаев) наблюдается инфильтративная форма туберкулёза, имеющая сходные с раком рентгенологические признаки.

4. Наиболее эффективными для верификации диагноза при сочетании туберкулёза и рака лёгких являются микробиологические и морфологические методы исследования.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корецкая Н.М., Лесунова И.В. Клиническая картина и диагностика рака легкого у лиц пожилого и старческого возраста с остаточными туберкулёзными изменениями // Успехи геронтологии. 2011;24(3):456–459. doi://old.gerontology.ru/PDF_YG/AG_2011-24-03.pdf [Koretskaya NM, Lesunova IV. Clinical picture and diagnosis of lung cancer in elderly and senile patients with residual tuberculosis changes // Uspekhi gerontologii. 2011;24(3):456–459. (In Russ.)]. doi://old.gerontology.ru/PDF_YG/AG_2011-24-03.pdf
2. Sisti J, Boffetta P. What proportion of lung cancer in never-smokers can be attributed to known risk factors? // Int. J. Cancer. 2012;131:265–275. doi:10.1002/ijc.27477
3. Морозова О.А., Захаренков В.В., Виблая И.В., Морозов В.П. Факторы риска развития и естественное течение рака легкого у лиц в возрасте до 50 лет // Медицина в Кузбассе. 2014;13(2):27–31. doi://cyberleninka.ru/article/n/factory-riska-razvitiya-i-estestvennoe-techenie-raka-legkogo-u-lits-v-vozzraste-do-50-let/viewer [Morozova OA, Zakharenkov VV, Viblaya IV, Morozov VP. Risk factors of development and natural course of lung cancer in persons under 50 years old // Meditsina v Kuzbasse, 2014;13(2):27–31. (In Russ.)]. doi://cyberleninka.ru/article/n/factory-riska-razvitiya-i-estestvennoe-techenie-raka-legkogo-u-lits-v-vozzraste-do-50-let/viewer
4. Leung CY, Huang HL, Rahman MM et al. Cancer incidence attributable to tuberculosis in 2015: global, regional, and national estimates // BMC Cancer. 2020;20(1):412. doi:10.1186/s12885-020-06891-5
5. Yamaguchi F, Minakata T, Miura S et al. Heterogeneity of latent tuberculosis infection in a patient with lung cancer // J. Infect. Public Health. 2020;13(1):151–153. doi:10.1016/j.jiph.2019.07.009
6. Jin C, Yang B. A case of delayed diagnostic pulmonary tuberculosis during targeted therapy in an EGFR mutant

non-small cell lung cancer patient // Case Rep. Oncol. 2021;14(1):659–663. doi:10.1159/000514050

7. Fijolek J, Wiatr E, Polubiec-Kownacka M et al. Pulmonary tuberculosis mimicking lung cancer progression after 10 years of cancer remission // Adv. Respir. Med. 2018;86(2):92–96. doi:10.5603/ARM.2018.0012
8. Chen CH, Huang CY, Chow SN. Early-stage ovarian carcinoma combined with pulmonary tuberculosis mimicking advanced ovarian cancer: a case report // Int. J. Gynecol. Cancer. 2004;14(5):1007–11. doi:10.1111/j.1048-891X.2004.014543.x
9. Endri M, Cartei G, Zustovich F et al. Differential diagnosis of lung nodules: breast cancer metastases and lung tuberculosis // Infez. Med. 2010;18(1):39–42. doi://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20424525/
10. Hakami A, Zwartkruis E, Radonic T, Daniels JMA. Atypical bronchial carcinoid with postobstructive mycobacterial infection: case report and review of literature // BMC Pulm. Med. 2019;19(1):41. doi:10.1186/s12890-019-0806-x
11. Плотников В.П., Перминова И.В., Черных Е.Е., Лаптев С.П. Случай сочетания рака лёгкого и фиброзно-кавернозного туберкулёза лёгких // Туберкулёз и болезни лёгких. 2019;97(1):35–40. doi:10.21292/2075-1230-2019-97-1-35-40 [Plotnikov VP, Perminova IV, Chernykh EE, Laptev SP. A case of a combination of lung cancer and fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis // Tuberculyes i bolezni lyegkikh. 2019;97(1):35–40 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-1-35-40
12. Nalbandian A, Yan BS, Pichugin A et al. Lung carcinogenesis induced by chronic tuberculosis infection: the experimental model and genetic control // Oncogene. 2009;28(17):1928–38. doi:10.1038/onc.2009.32
13. Gupta PK, Tripathi D, Kulkarni S, Rajan MG. Mycobacterium tuberculosis H37Rv infected THP-1 cells induce epithelial mesenchymal transition (EMT) in lung adenocarcinoma epithelial cell line (A549) // Cell Immunol. 2016;300:33–40. doi:10.1016/j.cellimm.2015.11.007

Поступила в редакцию 04.11.2021 г.

N.A. Stogova

Clinical and morphological aspects of the combination of tuberculosis and lung cancer

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, chair of Phthisiology, Russia

The purpose of the study. To establish the features of clinical and radiological manifestations of the disease and the effectiveness of methods of examination of patients with a combination of lung cancer and tuberculosis.

Material and methods. The analysis of the case histories of 38 lung cancer patients aged 42 to 82 years, 31 men and 7 women who were in the Voronezh regional tuberculosis dispensary in 1995–2019 was carried out. In 20 patients, cancer was combined with active pulmonary tuberculosis (group 1) and in 18 patients with inactive residual changes in the lungs after earlier tuberculosis (group 2). Research methods: clinical, laboratory, instrumental, morphological, statistical using the SPSS Statistics 10 program.

Results. In group 1, focal pulmonary tuberculosis in the infiltration phase was detected in 2 (10.0%), infiltrative tuberculosis — in 18 (90.0%) patients. Central lung cancer was found in 12 (60.0%), peripheral — in 8 (40.0%) patients. Lung cancer was detected in stage I in 5 (25.0%), in stage II in 6 (30.0%), in stage III in 4 (20.0%) and in stage IV in 5 (25.0%) patients. In group 2, central lung cancer was detected in 7 (38.9%), peripheral lung cancer in 11 (61.1%) patients. Lung cancer was detected in stage I in 3 (16.7%), in stage II in 2 (11.1%), in stage III in 3 (16.7%) and in stage IV in 10 (55.5%) patients.

Conclusion. The combination of lung cancer and tuberculosis is more often observed in men, more often in the elderly and senile age. Cancer occurs in the lung on the side of the tuberculous lesion with active tuberculosis in 75.0%, with inactive — in 83.3% of cases. Microbiological and morphological methods of investigation are the most effective for verifying the diagnosis of a combination of tuberculosis and lung cancer.

Key words: lung cancer, pulmonary tuberculosis, diagnostics

*О.И. Кит, Е.М. Франциянц, И.В. Каплиева, В.А. Бандовкина, Ю.А. Геворкян,
Н.В. Солдаткина, Е.А. Дженкова, Н.Д. Черярина, И.А. Горошинская, Н.С. Самойленко,
А.В. Шапошников, Ю.С. Сидоренко*

Уровень стероидных гормонов, их рецепторов, пролактина и секс-стероид-связывающего глобулина в тканях больных раком желудка

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на Дону

Гормоны и их рецепторы являются важными эффекторами, обеспечивающими взаимосвязь первичной опухоли и метастатических ниш.

Цель — изучить содержание стероидных гормонов, их рецепторов, пролактина (Прл) и секс-стероид-связывающего глобулина (СССГ) в ткани рака желудка (РЖ), сальника и брюшины.

Материалы и методы. Методом ИФА определяли уровень стероидных гормонов, их рецепторов, Прл и СССР в первичной опухоли, сальнике и брюшине у пациентов из основных групп: 1 (M0) — РЖ Т3–4aN0–3M0 (n=24) и 2 (M1) — РЖ Т3–4aN0–3M1 (n=21); в желудке, сальнике и брюшине — у пациентов из группы сравнения — неонкологические заболевания (n=17).

Результаты. Отличительной особенностью РЖ (M0) были высокие уровни рецепторов эстрогенов α (ER α) — в 1,2 раза (p<0,05) и прогестерона (PR) — в 3,5 раза и содержание СССР — в 1,4 раза (p<0,05), а в сальнике/брюшине увеличивалось содержание ER α — в 2,4 раза/3,9 раза, ER β — в 1,5 раза (p<0,05)/2,5 раза, PR — в 2,2 раза/1,5 раза (p<0,05). РЖ при M1 характеризовался низким уровнем ER α . При этом в первичной опухоли, сальнике и брюшине редуцировался эстрадиол — соответственно в 4,2 раза; 4,0 раза и 8,6 раза и возрастали свободный тестостерон — в 18,9 раза; 2,0 раза и 2,8 раза и Прл — в 8,0 раз; 7,6 раза и 1,7 раза (p<0,05).

Выводы. Повышенный уровень ER α , ER β и PR в метастатических нишах при РЖ можно рассматривать как один из факторов, защищающий ткани от метастатической колонизации, при этом содержание ER α и Прл в нишах коррелирует с их содержанием в ткани РЖ при M1 и M0.

Ключевые слова: рак желудка, метастатические ниши, стероидные гормоны, рецепторы стероидных гормонов, пролактин, секс-стероид-связывающий глобулин

Введение

Рак желудка является одним из наиболее распространенных видов рака и одной из основных причин смерти онкологических больных во всем мире. В настоящее время прилагаются огромные усилия по изучению клеточных и молекулярных механизмов, ведущих к развитию и прогрессированию рака желудка, в надежде улучшить профилактику, раннюю диагностику и точное персонализированное лечение этой злокачественной нозологии [1].

Эстрогены представляют собой класс стероидов, первоначальная функция которых определялась как регулирование развития и роста репродуктивной системы человека. Эстрогены оказывают свое влияние на специфические клетки посредством активации их родственных рецепторов — рецепторов эстрогенов (ER). Также было обнаружено, что эстрогены и ER вовлечены в другие физиологические и патологические процессы [2]. ER α и ER β были впервые выделены из клеток рака молочной железы человека MCF7 и из предстательной железы крысы в 1986 и 1996 гг. соответственно [3]. Эти рецепторы являются членами суперсемейства ядерных рецепторов, которые могут преобразовывать внеклеточные сигналы в транскрипционные ответы и обладают различными структурными характеристиками белка, распределением в тканях и функциями [2, 4]. В определенных типах клеток ER α и ER β обладают различной активностью [5].

Экспрессия ER была описана в различных опухолях человека [6, 7]. В то время как клинико-патологическая и прогностическая значимость ER при раке желудка считается значительной, взаимодействие между α - и β -рецепторами пока еще клинически неясно [8]. Кроме того, роль экспрессии ER при раке желудка отличается от исследования к исследованию. Некоторые исследования показали, что aberrантная экспрессия мРНК ER α и ER β в опухолях связана с метастазированием в печень и лимфатические

узлы, в других работах не выявили связь между экспрессией ER и какими-либо признаками прогрессии опухоли [4]. Одни учёные установили, что экспрессия ER была связана с поздней стадией и плохой выживаемостью, тогда как другие пришли к совершенно иному заключению [9–11]. Часть исследователей утверждала, что ER α не экспрессировался, в то время как ER β в избытке экспрессировался в неопластической ткани рака желудка [8], а другими было показано, что оба рецептора были экспрессированы [10–12]. Механизм канцерогенеза, связанного с ER, неясен, и использование эстрогенов в терапевтических целях может увеличить риск развития других видов рака — рака молочной железы или яичников [9, 13]. Одна из возможных ролей ER β заключается в смягчении транскрипционной активности ER α , и, таким образом, относительный уровень экспрессии двух изоформ может быть ключевым фактором для определения клеточных ответов на агонисты и антагонисты. Сообщалось об экспрессии ароматазы в клетках рака желудка и их способности продуцировать эстрадиол [14]. Кроме того, были проведены ограниченные исследования роли рецепторов андрогенов (AR) при раке желудка [10, 15]. Несмотря на растущее число исследований, изучающих роль ER α , ER β и AR при раке желудка, в выводах этих работ остаются противоречия [16]. Исходя из вышесказанного, изучение роли стероидных гормонов и их рецепторов при раке желудка, несомненно, предоставит дополнительные мишени для лечения этого заболевания.

Целью настоящего исследования явилось изучение уровня стероидных гормонов, их рецепторов, пролактина и секс-стероид-связывающего глобулина в тканях рака желудка, брюшины и сальника.

Материалы и методы

В исследование включено 62 больных, находившихся на лечении в ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ в период с 2017 по 2018 г. Работа выполнена по решению этического комитета ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ, протокол № 19/1 от 06 октября 2017 г.

Больные были распределены на две основные группы и одну группу сравнения.

Первую основную группу составили 24 больных с диагнозом рак желудка T3–4aN0–3M0 без метастатического поражения брюшины и большого сальника, из них 15 (62,5%) — мужчин, 9 (37,5%) — женщин. Средний возраст пациентов — 64,0 года. Двадцати больным выполнена гастрэктомия, четырём больным — дистальная субтотальная резекция желудка. Гистологический тип опухолей: G2 аденокарциномы (58,3%, 14 больных) и G3 аденокарциномы (41,7%, 10 больных). Для исследований брались: ткань опухоли желудка, ткань брюшины и большого сальника.

Вторую основную группу составил 21 больной с диагнозом рак желудка T3–4aN0–3M1 с метастатическим

поражением брюшины и большого сальника, из них 10 (48%) — мужчин, 11 (52%) — женщин. Средний возраст пациентов — 59,5 года. Одиннадцати больным выполнена диагностическая операция с биопсией метастатических очагов брюшины и сальника, восьми больным — циторедуктивная гастрэктомия, двум больным — циторедуктивная дистальная резекция желудка. Гистологический тип опухолей: G2 аденокарциномы (57,1%, 13 больных), G4 аденокарциномы (14,3%, 3 больных), G3 аденокарциномы (28,6%, 6 больных). Для исследований брались: ткань опухоли желудка, ткань брюшины и большого сальника с метастазами.

Группу сравнения составили 17 больных с неонкологическими заболеваниями, из них 6 (35,2%) — мужчин, 11 (64,8%) — женщин. Средний возраст пациентов — 39,1 год. Четырнадцати больным выполнена холецистэктомия по поводу холецистита, трём больным — грыжесечение с пластикой. Для исследований брали: ткань брюшины и большого сальника.

Из тканей получали 10% цитозольные фракции, приготовленные на 0,1 М калий-фосфатном буфере Рн 7,4, содержащем 0,1% Твин-20 и 1% БСА, в которых с помощью стандартных тест-систем ИФА методом определяли уровень: эстрогена (E1), эстрадиола (E2), эстриола (E3), общего и свободного тестостерона (Тобщ и Тсв), прогестерона (P4) (General — без видовой специфичности, Cloud-Clone Corp, Китай), пролактина (Прл), секс-стероид-связывающего глобулина (СССГ), рецепторов эстрогенов α и β (ER α и ER β), андрогенов (AR) и прогестерона (PR) (Human, Cloud-Clone Corp, Китай). Расчет результатов осуществляли по инструкции к соответствующему ИФА-набору, пересчитывая полученный результат на грамм ткани. Результаты выражали в нг/г ткани или пг/г ткани в зависимости от концентрации стандарта в конкретном наборе.

Статистическая обработка результатов выполнена с применением пакета программ SPSS 11.5 for Windows. Полученные данные подвергали анализу на соответствие распределения признаков нормальному закону распределения с использованием критерия Шапиро–Уилка. При соответствии полученных выборок нормальному распределению, использовали параметрический критерий Стьюдента, при несоответствии — непараметрический критерий Манна–Уитни. Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое значение, m — стандартная ошибка среднего.

Результаты

Результаты изучения уровня рецепторов стероидных гормонов в ткани злокачественной опухоли желудка, сальнике и брюшине в зависимости от наличия или отсутствия метастатических очагов в перитонеальной полости представлены в табл. 1.

В ткани рака желудка T3–4aN0–3M1 уровень ER α был снижен относительно уровня в группе сравнения в 1,7 раза ($p < 0,05$), а при T3–4aN0–3M0, напротив, повышен в 1,2 раза ($p < 0,05$). ER β и AR не изменялись в обоих случаях. PR при T3–4aN0–3M1 не отличался от контроля, а при T3–4aN0–3M0 — был повышен в 3,5 раза. В ткани сальника и брюшины при T3–4aN0–3M1 уровень ER α и β , AR и PR не отличался от соответствующего уровня в группе сравнения, а при T3–4aN0–3M0 был повышен: ER α — в 2,5 раза и 2,4 раза, ER β — в 2,5 раза и 1,5 раза ($p < 0,05$),

PR — в 2,2 раза и 1,5 раза ($p < 0,05$). Уровень AR в ткани сальника и брюшины при T3–4aN0–3M0 не отличался от значений в группе сравнения.

Результаты изучения уровня стероидных гормонов, пролактина и СССГ в ткани злокачественной опухоли желудка, сальнике и брюшине в зависимости от наличия или отсутствия метастатических очагов в перитонеальной полости представлены в табл. 2.

Найдено, что во всех исследуемых образцах уровень эстрогена был повышен относительно соответствующего уровня в группе сравнения: в ткани рака желудка при T3–4aN0–3M1 и T3–4aN0–3M0 — в 1,5 раза и 1,7 раза соответственно, в ткани сальника — в 5,9 раз и 3,2 раза, в ткани брюшины — в 7,6 раза и 3,8 раза соответственно. Однако статистически значимые отличия уровня эстрогена в зависимости от распространенности процесса были только в ткани сальника и брюшины, причем при M1 содержание гормона было в 1,8–2 раза выше, чем при M0.

Уровни эстриола, общего тестостерона, прогестерона и СССГ в исследуемых образцах сальника и брюшины не отражали изменения этих показателей в ткани рака желудка и не имели принципиальных отличий между M1 и M0.

Вместе с тем, интересные особенности найдены в содержании эстрадиола, свободного тестостерона и пролактина. Так в ткани опухоли уровень этих гормонов при T3–4aN0–3M1 и T3–4aN0–3M0 имел различные значения относительно уровня в группе сравнения: при M0 не отличался, а при M1 уровень эстрадиола был снижен в 4,2 раза, а свободного тестостерона и пролактина, напротив, повышен в 18,9 раза и 8,0 раз соответственно. В ткани сальника и брюшины уровень эстрадиола при M1 как и в ткани опухоли был снижен относительно уровня в группе сравнения в 4,0 раза и 8,6 раза соответственно, а при M0 — не имел статистически значимых отличий. Уровень свободного тестостерона в ткани сальника и брюшины при M1 как и в ткани опухоли был повышен относительно соответствующего уровня в группе сравнения в 2,0 раза и 2,7 раза соответственно, а при M0 — не отличался от него. Содержание пролактина в ткани сальника и брюшины, как и в ткани опухоли при M1 было повышено относительно соответствующего уровня в группе сравнения в 7,6 раза и 1,7 раза соответственно, а при M0 — не отличалось от него.

Таблица 1. Уровень рецепторов в тканях у больных раком желудка

	Рак желудка			Сальник			Брюшина		
	К	M0	M1	К	M0	M1	К	M0	M1
ER α , нг/гтк	132,0 \pm 10,8	153,8\pm9,6¹	76,7\pm8,3^{1,2}	56,2 \pm 5,4	141,3\pm11,8¹	58,4\pm4,9²	31,2 \pm 5,3	74,0\pm5,8¹	40,6\pm6,9²
ER β , нг/гтк	11,4 \pm 0,9	13,2 \pm 1,2	10,8 \pm 1,1	8,8 \pm 0,7	22,1\pm1,6¹	10,5\pm0,9²	8,4 \pm 0,7	12,5\pm1,1¹	9,4 \pm 0,8
AR, нг/гтк	14,3 \pm 1,3	13,9 \pm 1,4	14,9 \pm 1,5	13,5 \pm 1,5	13,6 \pm 1,4	12,3 \pm 1,2	14,1 \pm 1,5	12,5 \pm 1,3	13,5 \pm 1,4
PR, нг/гтк	4,4 \pm 0,6	15,6\pm1,4¹	5,8\pm0,9²	1,0 \pm 0,08	2,2\pm0,1¹	1,0\pm0,1²	0,9 \pm 0,08	1,2\pm0,1¹	0,9 \pm 0,07

Примечание. ¹ — статистически значимые отличия по отношению к показателям в группе сравнения, ² — статистически значимые отличия по отношению к показателям M0; К — группа сравнения, M0 и M1 — больные без и с метастатическим поражением брюшины и сальника, ER α и ER β — рецепторы эстрогенов α и β , AR — рецепторы андрогенов, PR — рецепторы прогестерона

Таблица 2. Уровень гормонов и СССГ в тканях у больных раком желудка

	Рак желудка			Сальник			Брюшина		
	К	M0	M1	К	M0	M1	К	M0	M1
E1, пг/гтк	789,1 \pm 67,3	1329,0\pm114¹	1175,0\pm98,4¹	153,2 \pm 16,8	495,7\pm43,1¹	896,7\pm74,5^{1,2}	80,9 \pm 7,2	310,4\pm28,5¹	614,4\pm52,3^{1,2}
E2, нм/гтк	12,1 \pm 1,4	15,9 \pm 1,7	2,9\pm0,3^{1,2}	9,5 \pm 0,8	8,3 \pm 0,8	2,4\pm0,3^{1,2}	6,0 \pm 0,7	7,2 \pm 0,8	0,7\pm0,08^{1,2}
E3, нм/гтк	25,0 \pm 2,3	5,2\pm0,6¹	2,5\pm0,3^{1,2}	4,0 \pm 0,4	5,6\pm0,6¹	4,6 \pm 0,5	6,9 \pm 0,7	5,5 \pm 0,7	5,8 \pm 0,6
Тобщ., нм/гтк	21,6 \pm 1,9	16,3\pm1,8¹	15,4\pm1,6¹	9,5 \pm 0,8	16,2\pm1,5¹	18,1\pm1,7¹	10,6 \pm 1,2	12,3 \pm 1,3	14,4\pm1,5¹
Тсв., пг/гтк	3,4 \pm 0,4	2,9 \pm 0,3	64,4\pm5,7^{1,2}	28,6 \pm 2,5	26,9 \pm 2,7	57,7\pm6,2^{1,2}	25,3 \pm 2,6	31,2 \pm 3,3	71,5\pm6,9^{1,2}
P4, нм/гтк	0,5 \pm 0,05	0,4 \pm 0,04	0,5 \pm 0,07	0,4 \pm 0,05	0,6 \pm 0,07	0,5 \pm 0,04	0,3 \pm 0,03	0,4\pm0,05¹	0,5\pm0,06¹
Прл, мМЕ/гтк	5,2 \pm 0,8	6,8 \pm 1,7	41,5\pm3,7^{1,2}	3,9 \pm 0,4	4,5 \pm 0,5	29,5\pm3,0^{1,2}	6,3 \pm 0,7	7,4 \pm 0,7	10,9\pm1,1^{1,2}
СССГ, нм/гтк	8,4 \pm 0,9	11,8\pm1,2¹	6,6\pm0,7^{1,2}	12,0 \pm 1,3	9,8 \pm 1,1	11,2 \pm 1,2	2,1 \pm 0,25	10,1\pm1,3¹	9,4 \pm 1,1 ¹

Примечание. ¹ — статистически значимо по отношению к показателям в группе сравнения; ² — статистически значимо по отношению к показателям в группе M0; К — группа сравнения, M0 и M1 — больные без и с метастатическим поражением брюшины и большого сальника, E1 — эстрон, E2 — эстрадиол, E3 — эстриол, Тобщ и Тсв — тестостерон соответственно общий и свободный, P4 — прогестерон, Прл — пролактин, СССГ — секс-стероид-связывающий глобулин.

Обсуждение

Несмотря на рост исследований, изучающих роль ER α , ER β и AR при раке желудка, выводы остаются противоречивыми [16]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о двукратном преобладании рака желудка у мужчин по сравнению с женщинами во всём мире [1, 17]. Было показано, что тамоксифен, препарат из группы антиэстрогенов, вызывает прогрессирование опухоли и повышает общие шансы развития аденокарциномы желудка [18], что указывает на важность передачи сигналов эстрогенов в патогенезе рака желудка, а гормонотерапия может быть полезной стратегией для лечения этой болезни в случае гормонозависимого роста опухоли [19].

В то время как клинико-патологическая и прогностическая значимость ERs при раке желудка, по-видимому, значительна [8], взаимодействие между α и β рецепторами пока еще клинически неясно. Более того, положительный показатель экспрессии ER при раке желудка отличается от исследования к исследованию, причем ER β экспрессируются обильнее, чем ER α , и в разных подтипах рака желудка. Хотя некоторые исследования показали, что aberrантная экспрессия мРНК ER α и ER β в опухолях связана с метастазированием в печень и метастазированием в лимфатические узлы, другие показали, что не было никакой связи между экспрессией ER и какими-либо клиническими переменными [4]. Кроме того, механизм канцерогенеза, связанного с ER, неясен, и использование эстрогенов в терапевтических целях может увеличить риск развития других видов рака; побочные эффекты эстрогенов также проблематичны [4, 9, 10]. Дробная агонистическая активность тамоксифена через ER α в некоторых случаях может быть полностью отменена при коэкспрессии ER β [9].

Примечательно, что роль эстрогенов в стимуляции роста раковых клеток желудка связана с их концентрацией [12]. Обнаружено, что физиологически низкая концентрация эстрогенов стимулирует экспрессию ER α 36 и рост клеток рака желудка, тогда как высокие концентрации эстрогенов подавляют экспрессию ER α 36 и рост клеток рака желудка. Эта взаимосвязь между концентрацией эстрогенов и его функцией может объяснить преобладание рака желудка у мужчин [20].

Заключение

Очевидно, что содержание ER α и PR в сальнике и брюшине коррелирует с их содержанием в ткани рака желудка при T3–4aN0–3M0 и T3–4aN0–3M1. Более высокий уровень ER α , ER β и

PR в ткани брюшины и сальника в группе M₀ можно рассматривать как один из факторов, связанных с особенностями метастазирования рака желудка, являющийся при этом защитным.

В группе M1 снижение уровней эстрадиола и эстриола, а также СССГ и рецепторов ER/PR как в ткани первичной опухоли, так и в пораженных метастазами сальнике и брюшине в совокупности может приводить к уменьшению концентрации эстрогенов, и, возможно, отражает ослабление их регуляторных эффектов. При этом рост уровня эстрона, свободного тестостерона и пролактина в пораженных метастазами тканях может свидетельствовать об усилении ростовых процессов в этих органах. Снижение уровня эстрадиола при одновременном повышении уровней свободного тестостерона и пролактина в ткани первичной опухоли можно считать маркерными для метастазирования в перитонеальную полость. Корреляция уровня этих гормонов в сальнике и брюшине при наличии метастазов в этих органах подтверждает принцип «почва и семя».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ur Rahman MS, Cao J. Estrogen receptors in gastric cancer: Advances and perspectives // World journal of gastroenterology. 2016;22(8):2475–2482. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i8.2475>
2. Lee HR, Kim TH, Choi KC. Functions and physiological roles of two types of estrogen receptors, ER and ER β , identified by estrogen receptor knockout mouse // Lab Anim Res. 2012;28:71–76.
3. Welboren WJ, Sweep FC, Span PN, Stunnenberg HG. Genomic actions of estrogen receptor alpha: what are the targets and how are they regulated? // Endocr Relat Cancer. 2009;16:1073–1089.
4. Park MA, Hwang KA, Choi KC. Diverse animal models to examine potential role(s) and mechanism of endocrine disrupting chemicals on the tumor progression and prevention: Do they have tumorigenic or anti-tumorigenic property? // Lab Anim Res. 2011;27:265–273.
5. Zhao C, Dahlman-Wright K, Gustafsson JA. ESR2 (Estrogen Receptor 2 (ER beta)) // Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. 2009;13:4.
6. Hayashi S, Yamaguchi Y. Estrogen signaling pathway and hormonal therapy // Breast Cancer. 2008;15:256–261.
7. Wigle DT, Turner MC, Gomes J, Parent ME. Role of hormonal and other factors in human prostate cancer // J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2008;11:242–259.
8. Matsuyama S, Ohkura Y, Eguchi H, Kobayashi Y, Akagi K, Uchida K, Nakachi K, Gustafsson JA, Hayashi S. Estrogen

- receptor beta is expressed in human stomach adenocarcinoma // *J Cancer Res Clin Oncol*. 2002;128:319–324.
9. Xu CY, Guo JL, Jiang ZN, Xie SD, Shen JG, Shen JY, Wang LB. Prognostic role of estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta in gastric cancer // *Ann Surg Oncol*. 2010;17:2503–2509.
 10. Gan L, He J, Zhang X, Zhang Y.J, Yu G.Z, Chen Y, Pan J, Wang JJ, Wang X. Expression profile and prognostic role of sex hormone receptors in gastric cancer // *BMC cancer*. 2012;12:566.
 11. Yi JH, Do IG, Jang J, Kim ST, Kim KM, Park SH, Park JO, Park Y.S, Lim HY, Kang WK. Anti-tumor efficacy of fulvestrant in estrogen receptor positive gastric cancer // *Scientific reports*. 2014:4.
 12. Wang M, Pan JY, Song G.R, Chen HB, An LJ, Qu SX. Altered expression of estrogen receptor alpha and beta in advanced gastric adenocarcinoma: correlation with prothymosin alpha and clinicopathological parameters // *Eur J Surg Oncol*. 2007;33:195–201.
 13. Guo JL, Xu CY, Jiang ZN, Dong MJ, Xie SD, Shen JG, Cao J, Wang LB. Estrogen receptor beta variants mRNA expressions in gastric cancer tissues and association with clinicopathologic parameters // *Hepatogastroenterology*. 2009;57:1584–1588.
 14. Izawa M, Inoue M, Osaki M, Ito H, Harada T, Terakawa N, Ikeguchi M. Cytochrome P450 aromatase gene (CYP19) expression in gastric cancer // *Gastric Cancer*. 2008;11(2):103–110. <https://doi.org/10.1007/s10120-008-0463-x>
 15. Zhang BG, Du T, Ming-de Zang QC, Fan ZY, Li JF, Yu BQ, Su LP, Li C, Yan C, Gu QL. Androgen receptor promotes gastric cancer cell migration and invasion via AKT-phosphorylation dependent upregulation of matrix metalloproteinase 9 // *Oncotarget*. 2014;5:10584. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2513>
 16. Tang W, Liu R, Yan Y, Pan X, Wang M, Han X, Zhang Z. Expression of estrogen receptors and androgen receptor and their clinical significance in gastric cancer // *Oncotarget*. 2017;8(25):40765–40777. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16582>
 17. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics // *CA Cancer J Clin*. 2011;61:69–90.
 18. Chandanos E, Lindblad M, Rubio CA, Jia C, Warner M, Gustafsson JA, Lagergren J. Tamoxifen exposure in relation to gastric adenocarcinoma development // *Eur J Cancer*. 2008;44:1007–1014. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.02.049>
 19. Ryu WS, Kim JH, Jang Y.J, Park SS, Um JW, Park SH, Kim SJ, Mok Y.J, Kim CS. Expression of estrogen receptors in gastric cancer and their clinical significance // *J Surg Oncol*. 2012;106:456–461.
 20. Sipponen P, Correa P. Delayed rise in incidence of gastric cancer in females results in unique sex ratio (M/F) pattern: etiologic hypothesis // *Gastric Cancer*. 2002;5:213–219.

Поступила в редакцию 17.09.2021 г.

O.I. Kit, E.M. Frantsiyants, I.V. Kaplieva, V.A. Bandovkina, Yu.A. Gevorkyan, N.V. Soldatkina, E.A. Dzhenkova, N.D. Cheryarina, I.A. Goroshinskaya, N.S. Samoylenko, A.V. Shaposhnikov, Yu.S. Sidorenko

Levels of steroid hormones, their receptors, prolactin and sex steroid binding globulin in tissues of patients with gastric cancer

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

Background. Hormones and their receptors are important effectors providing interconnection between the primary tumor and metastatic niches.

The aim of the study was to determine levels of prolactin (PRL), sex steroid binding globulin (SSBG), steroid hormones and their receptors in tissues of gastric cancer (GC), omentum and peritoneum.

Materials and methods. Levels of PRL, SSBG, steroid hormones and their receptors were determined by ELISA in tissues of primary tumors, omentum and peritoneum in main groups: 1 (M0) — GC T3–4aN0–3M0 (n=24) and 2 (M1) — GC T3–4aN0–3M1 (n=21); in tissues of the stomach, omentum and peritoneum — in the comparison group — non-cancer patients (n=17).

Results. GC (M0) was characterized by high levels of estrogen receptors (ER) α — by 1.2 times ($p<0.05$), progesterone (PR) — by 3.5 times and SSBG — by 1.4 times ($p<0.05$); tissues of the omentum and peritoneum showed increased levels of ER α — by 2.4 and 3.9 times, ER β — by 1.5 ($p<0.05$) and 2.5 times, PR — by 2.2 and 1.5 times ($p<0.05$). GC (M1) had low ER α levels; in tissues of GC, omentum and peritoneum, estradiol was reduced — by 4.2, 4.0 and 8.6 times, respectively, free testosterone increased — by 18.9, 2.0 and 2.8 times, and PRL increased by 8.0, 7.6 and 1.7 times ($p<0.05$).

Conclusions. Elevated levels of receptors ER α , ER β and PR in metastatic niches in GC can be considered one of the factors protecting tissues from metastatic colonization, and levels of ER α and PR in the niches correlate with their levels in tumor tissues in GC M1 and M0.

Key words: gastric cancer, metastatic niches, steroid hormones, receptors of steroid hormones, prolactin, sex steroid binding globulin

Л.В. Спирина^{1,2}, *А.С. Тарасова*¹, *А.Ю. Добродеев*¹, *Д.Н. Костромицкий*¹,
*А.В. Августинovich*¹, *С.Г. Афанасьев*¹, *А.И. Павлова*², *И.В. Кондакова*¹

Молекулярные маркеры развития колоректального рака, связь с объективным ответом опухоли на лечение

¹ НИИ онкологии Томского НИМЦ

² Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

Колоректальный рак (КРР), одна из ведущих причин смертности от онкологических заболеваний в мире, входит в число самых распространенных форм онкологической патологии, характеризующихся продолжающимся неуклонным ростом заболеваемости, значительной частотой рецидивов и ранним метастазированием. Среди множества сигнальных каскадов, определяющих особенности биологического поведения опухоли, большое значение придается АКТ/mTOR сигнальному пути.

Цель исследования заключалась в изучении экспрессии компонентов АКТ/mTOR сигнального пути в опухоли у больных КРР в связи с клинико-морфологическими параметрами заболевания и объективным ответом опухоли на противоопухолевое лечение.

Материалы и методы. В исследование включено 26 больных КРР в возрасте 43–75 лет (средний возраст 54 года). В клиниках НИИ онкологии Томского НИМЦ больные получали комбинированное лечение, которое включало неoadьювантную химиотерапию по схеме FOLFOX либо XELOX с последующей радикальной операцией. Материалом исследования была нормальная и опухолевая ткань, полученная после хирургического лечения. Уровень мРНК изучаемых показателей определялся методом ПЦР в реальном времени.

Результаты и их обсуждение. Установлено волнообразное изменение экспрессии АКТ, GSK-3 β , 70S бкиназы, mTOR при увеличении размера первичной опухоли. Наличие лимфогенных метастазов и уровень поражения регионарных лимфоузлов (N_{1-2}) были связаны с изменениями уровня мРНК 70S бкиназы, PTEN, GSK-3 β и mTOR. В результате неoadьювантной химиотерапии отмечено увеличение уровня мРНК 4EBP1 в 2,6 раза по сравнению с таковым до лечения. При этом низкая эффективность лечения была ассоциирована с повышением экспрессии PDK1 и снижением экспрессии c-RAF.

Заключение. Выявлены молекулярные особенности развития КРР, связанные с изменением экспрессии компонентов АКТ/mTOR сигнального пути, в зависимости от локальной распространенности опухоли и эффективности противоопухолевой терапии, что отражается на прогнозе заболевания.

Ключевые слова: колоректальный рак, молекулярные маркеры, неoadьювантная химиотерапия

Введение

Колоректальный рак (КРР) одна из ведущих причин смертности от онкологических заболеваний в мире, является одним из самых распространенных форм злокачественных новообразований и характеризуется неуклонным ростом заболеваемости, значительной частотой развития рецидивов и ранним метастазированием [1, 2]. Доля КРР в общей структуре онкозаболеваемости достигла 9,6% у мужчин и 11,6% у женщин [3, 4].

Согласно современным данным больные даже с одинаковой стадией заболевания часто имеют различные прогностические перспективы, что, как считается, вероятнее всего связано как с молекулярно-генетическими различиями в процессе канцерогенеза, так и биологической гетерогенностью опухолей кишки [5]. К значимым гистологическим параметрам относят глубину инвазии опухоли, степень дифференцировки, выраженность инфильтрации иммунными клетками, наличие некроза опухоли, метастатическое поражение лимфатических узлов [6]. Кроме того, известно большое количество молекулярно-генетических маркеров, которые принимают участие в развитии КРР, предопределяя клиническую картину течения болезни.

Среди множества молекулярных маркеров, определяющих особенности биологического поведения опухоли, большое значение придается АКТ/mTOR сигнальному пути [7], представленному ферментами фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), а также киназами АКТ и mTOR, которые

регулируют процессы пролиферации трансформированных клеток, уход от апоптоза и формируют инвазивный и метастатический потенциал опухоли [8]. Его компоненты рассматриваются в качестве потенциальных мишеней для противоопухолевой терапии [7]. Гиперэкспрессия данного сигнального каскада является значимым патогенетическим процессом в развитии КРР [9, 10]. Известно, что часто заболевание протекает на фоне функциональной неполноценности белка PTEN [9]. Следует отметить, что имеются данные о роли АКТ/мTOR сигнального пути в формировании объективного ответа опухоли на неоадьювантную терапию и развитие резистентности [11].

Цель исследования заключалась в изучении экспрессии компонентов АКТ/мTOR сигнального пути в опухоли у больных КРР в связи с клинико-морфологическими параметрами заболевания и объективным ответом опухоли на проводимое противоопухолевое лечение.

Материалы и методы

В исследование включено 26 больных КРР в возрасте от 43 до 75 лет (средний возраст составил 54±5,67 года). В клиниках НИИ онкологии Томского НИМЦ больные получали комбинированное лечение, которое включало неоадьювантную химиотерапию (НАХТ) по схеме FOLFOX либо XELOX с последующим радикальным хирургическим вмешательством. Распространенность опухолевого процесса по размеру первичной опухоли (индекс T): T2 — 5 пациентов, T3 — 8 и T4 — 13; по объему пораженных регионарных лимфоузлов (индекс N): N0 — 12, N1 — 11 и N2 — 3 больных.

Проведение 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.) Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании (табл. 1).

Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика больных КРР, абс. ч. (%)

Средний возраст больных, лет		54±5,67 (от 43 до 75 лет)
Пол	Мужчины	15 (57,7%)
	Женщины	11 (42,3%)
Аденокарцинома, степень дифференцировки	Высокая	6 (23,1%)
	Умеренная	15 (57,7%)
	Низкая	5 (19,2%)
Распространенность опухолевого процесса	T2	5 (19,2%)
	T3	8 (30,8%)
	T4	13 (50%)
	N0	12 (46,1%)
	N1	11 (42,3%)
	N2	3 (11,6%)
Объем хирургического лечения	Передняя резекция прямой кишки	19 (73,1%)
	Резекция сигмовидной кишки	7 (26,9%)

Материалом исследования были нормальная и опухолевая ткань, полученные после хирургического лечения, которые замораживались и хранились при температуре -80 °С.

Выделение РНК. РНК выделяли с помощью набора RNeasy mini Kit, содержащего ДНК-азу I (Qiagen, Германия). На спектрофотометре NanoDrop-2000 (Thermo Scientific, США) оценивали концентрацию и чистоту выделенной РНК. Концентрация РНК составила от 80 до 250 нг/мкл, A260/A280=1,95–2,05; A260/A230=1,90–2,31. Целостность РНК оценивалась при помощи капиллярного электрофореза на приборе TapeStation (Agilent Technologies, США) и набора R6K ScreenTape (Agilent Technologies, США). RIN составил 5,6–7,8.

Количественная ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени. Уровень экспрессии генов оценивали при помощи количественной обратной транскриптазной ПЦР в режиме реального времени (RT-qPCR) с использованием красителя SYBR Green на амплификаторе iCycler (Bio-Rad, USA). Для получения кДНК на матрице РНК проводили реакцию обратной транскрипции с помощью набора ОТ m-MuLV-RH (БиоЛабмикс, Россия) со случайными гексануклеотидными праймерами в соответствии с инструкцией к набору. ПЦР ставили в трех репликах в объеме 25 мкл, содержащем 12,5 мкл БиоМастер HS-qPCR SYBR Blue (БиоЛабмикс, Россия), 300 нМ прямого и обратного праймеров и 50 нг кДНК.

PTEN: F 5¢-GGGAATGGAGGGGAATGCT-3¢,
R 5¢-CGCAAACAACAAGCAGTGA-3¢;
4EBP1: F 5¢-CAGCCCTTCTCCCTCACT-3¢,
R 5¢-TTCCCAAGCACATCAACCT-3¢;
AKT1: F 5¢-CGAGGACGCCAAGGAGA-3¢,
R 5¢-GTCATCTTGGTCAGGTGGTGT-3¢;
c-RAF: F 5¢-TGGTGTGCTCTGCTCCCT-3¢,
R 5¢-ACTGCCTGCTACCTTACTTCCCT-3¢;
GSK3β: F 5¢-AGACAAGGACGGCAGCAA-3¢, R 5¢-CTGGAGTAGAAGAAATAACGCAAT-3¢;
70S kinase alpha: F 5¢-CAGCACAGCAAATCCTCAGA-3¢,
R 5¢-ACACATCTCCCTCTCCACCT-3¢;
mTOR: F 5¢-CCAAAGGCAACAAGCGAT-3¢,
R 5¢-TTCACCAAACCGTCTCCAA-3¢; PDK1: F 5¢-TCACCAGGACAGCCAATACA-3¢, R 5¢-CTCCTCGGTCATCTTCA-3¢; GAPDH: F 5¢-GGAAGTCAGGTGGAGCGA-3¢, R 5¢-GCAACAATATCCACTTTACCAGA-3¢.

Двухшаговая программа амплификации включала 1 цикл — 94 °С, 10 мин — предварительная денатурация; 40 циклов — 1 шаг 94 °С, 10 с и 2 шаг 20 с при температуре 60 °С. Праймеры были подобраны с использованием программы Vector NTI Advance 11.5 и базы данных NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide>).

В качестве референсного гена использовали ген «домашнего хозяйства» фермента GAPDH (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase), уровень экспрессии каждого целевого гена нормализовали по отношению к экспрессии GAPDH. Количественный анализ экспрессии проводили по $2^{-\Delta\Delta Ct}$ по отношению к конститутивно-экспрессируемому гену-рефери фермента GAPDH.

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ Statistica 12.0. Проверку нормальности проводили с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Результаты определения экспрессии генов представлены как Me (Q1; Q3). Значимость различий независимых параметров оценивали по критерию Манна–Уитни, зависимых — с помощью критерия Вилкоксона. Сравнение нескольких независимых групп осуществляли с помощью непараметрического дисперсионного анализа. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 2. Экспрессия компонентов АКТ/mTOR сигнального пути у больных КРР в зависимости от размера первичной опухоли и поражения регионарных лимфоузлов

Параметр, усл. ед.	Размер опухоли			Вовлеченность регионарных лимфоузлов		
	T2N0–1M0	T3N1M0	T4N1–2M0	T2N0M0	T3N1M0	T4N2M0
4EBP1	4,86 (0,05; 5,64)	1,07 (0,39; 1,36)	1,48 (0,18; 20,68)	1,21 (0,18; 3,43)	1,48 (0,69; 20,68)	0,06 (0,00; 152,19)
	Kruskal-Wallis test: p>0,05			Kruskal-Wallis test: p>0,05		
	Median Test, Chi-Square: p>0,05			Median Test, Chi-Square: p>0,05		
АКТ	3,30 (2,24; 3,30)	0,82 (0,32; 1,37)	1,58 (0,61; 2,94)	1,45 (0,61; 3,30)	1,37 (0,92; 2,94)	2,00 (0,110; 152,19)
	Kruskal-Wallis test: p<0,05			Kruskal-Wallis test: p>0,05		
	Median Test, Chi-Square: p<0,05			Median Test, Chi-Square: p>0,05		
c-RAF	1,78 (1,29; 2,69)	2,34 (0,10; 6,5)	0,87 (0,04; 2,51)	1,78 (0,87; 2,51)	1,74 (0,01; 22,16)	0,06 (0,00; 4,00)
	Kruskal-Wallis test: p>0,05			Kruskal-Wallis test: p>0,05		
	Median Test, Chi-Square: p>0,05			Median Test, Chi-Square: p>0,05		
GSK-3	0,61 (0,61; 0,83)	3,05 (0,48; 11,16)	0,82 (0,17; 2,52)	1,78 (0,87; 2,51)	1,74 (0,01; 22,16)	0,06 (0,00; 4,00)
	Kruskal-Wallis test: p<0,05			Kruskal-Wallis test: p>0,05		
	Median Test, Chi-Square: p<0,05			Median Test, Chi-Square: p>0,05		
70S 6 киназа	0,71 (0,71; 0,95)	3,07 (1,35; 15,42)	0,73 (0,16; 4,76)	1,36 (0,61; 2,52)	1,03 (0,22; 7,31)	0,01 (0,00; 0,17)
	Kruskal-Wallis test: p<0,05			Kruskal-Wallis test: p<0,05		
	Median Test, Chi-Square: p<0,05			Median Test, Chi-Square: p<0,05		
mTOR	0,36 (0,19; 0,36)	6,44 (0,47; 30,93)	0,54 (0,02; 3,49)	1,08 (0,71; 15,42)	1,91 (0,62; 5,37)	0,00 (0,00; 0,02)
	Kruskal-Wallis test: p<0,05			Kruskal-Wallis test: p<0,05		
	Median Test, Chi-Square: p<0,05			Median Test, Chi-Square: p<0,05		
PDK1	0,85 (0,31; 0,85)	0,41 (0,11; 5,28)	0,96 (0,18; 5,97)	0,85 (0,06; 5,97)	0,47 (0,18; 1,23)	4,00 (0,00; 67,18)
	Kruskal-Wallis test: p>0,05			Kruskal-Wallis test: p>0,05		
	Median Test, Chi-Square: p>0,05			Median Test, Chi-Square: p>0,05		
PTEN	0,98 (0,98; 3,06)	1,89 (0,58; 4,5)	1,47 (0,19; 11,56)	1,47 (0,98; 8,46)	2,54 (0,29; 14,42)	0,01 (0,00; 2,00)
	Kruskal-Wallis test: p>0,05			Kruskal-Wallis test: p<0,05		
	Median Test, Chi-Square: p>0,05			Median Test, Chi-Square: p<0,05		

Результаты

Выявлено волнообразное изменение экспрессии АКТ, GSK-3β, 70S бкиназы, mTOR в ткани опухоли по мере увеличения индекса Т (табл. 2).

Выраженность метастатического поражения регионарных лимфоузлов (N1–2) была связана с изменениями уровня мРНК 70S бкиназы, PTEN, GSK-3β и mTOR в трансформированной ткани. Полученные данные свидетельствуют о значимости изучаемых молекулярных маркеров в развитии КРР.

При изучении изменения экспрессии компонентов АКТ/mTOR сигнального пути в опухолевой ткани у больных КРР до и после НАХТ выявлено увеличение уровня мРНК 4EBP1 в 2,6 раза по сравнению с таковым до лечения (табл. 3). При этом отмечался рост экспрессии PDK1 и снижение экспрессии c-RAF по мере уменьшения степени ответа опухоли на хими-

отерапию в ряду полной регрессии, частичной регрессии и стабилизации процесса (табл. 4). Следовательно, эффективность НАХТ тесным образом связана с биологическими особенностями опухоли.

Обсуждение

Выявлены особенности экспрессии компонентов АКТ/mTOR сигнального пути в опухолевой ткани у больных КРР в зависимости от клинично-морфологических параметров. Известно, что индукция данного сигнального каскада определяет биологическое поведение опухоли, формирование инвазивного и метастатического потенциала [5, 12, 13]. Сходные факты были показаны и в проведенном исследовании, где развитие и рост опухоли были связаны с увеличением экспрессии АКТ, GSK-3β, 70S бкиназы, mTOR.

Таблица 3. Динамика экспрессии компонентов АКТ/мTOR сигнального пути в ткани опухоли после НАХТ

Параметр, усл. ед.	До химиотерапии	После химиотерапии
4EBP1	1,21 (0,06; 4,86)	3,13 (0,21; 59,70)*
АКТ	1,79 (0,81; 4,00)	1,09 (0,29; 4,00)
c-RAF	1,51 (0,10; 6,50)	2,01 (0,05; 6,24)
GSK-3	1,07 (0,29; 7,31)	1,98 (0,25; 6,18)
70S 6 киназа	1,01 (0,32; 8,02)	1,57 (0,25; 4,26)
mTOR	0,45 (0,05; 5,74)	1,00 (0,17; 10,78)
PDK1	0,90 (0,18; 9,49)	0,54 (0,06; 1,42)
PTEN	1,23 (0,25; 11,56)	1,39 (0,12; 2,80)

* Значимость различий $p < 0,05$ по сравнению с уровнем показателя до лечения.

Таблица 4. Изменение экспрессии компонентов АКТ/мTOR сигнального пути в зависимости от эффективности НАХТ

Параметр, усл. ед.	Полная регрессия	Частичная регрессия	Стабилизация
4EBP1	0,71 (0,71; 0,71)	1,44 (0,21; 4,86)	1,48 (0,00; 92,37)
	Kruskal-Wallis test: $p > 0,05$		
	Median Test, Chi-Square: $p > 0,05$		
АКТ	10,93 (10,93; 10,93)	1,51 (0,32; 4,53)	0,54 (0,11; 6,04)
	Kruskal-Wallis test: $p > 0,05$		
	Median Test, Chi-Square: $p > 0,05$		
c-RAF	2,35 (2,35; 2,35)	1,90 (0,09; 6,5)	0,71 (0,06; 0,87)
	Kruskal-Wallis test: $p < 0,05$		
	Median Test, Chi-Square: $p < 0,05$		
GSK-3	3,05 (3,05; 3,05)	0,71 (0,25; 2,52)	0,53 (0,17; 55,57)
	Kruskal-Wallis test: $p > 0,05$		
	Median Test, Chi-Square: $p > 0,05$		
70S 6 киназа	5,30 (5,30; 5,30)	1,81 (0,71; 25,46)	0,73 (0,00; 4,76)
	Kruskal-Wallis test: $p > 0,05$		
	Median Test, Chi-Square: $p > 0,05$		
mTOR	0,77 (0,77; 0,77)	1,89 (0,36; 7,57)	0,84 (0,00; 36,0)
	Kruskal-Wallis test: $p > 0,05$		
	Median Test, Chi-Square: $p > 0,05$		
PDK1	0,11 (0,11; 0,11)	0,85 (0,30; 5,28)	27,42 (1,04; 67,18)
	Kruskal-Wallis test: $p < 0,05$		
	Median Test, Chi-Square: $p < 0,05$		
PTEN	4,50 (4,50; 4,50)	1,23 (0,58; 34,78)	0,19 (0,01; 11,56)
	Kruskal-Wallis test: $p > 0,05$		
	Median Test, Chi-Square: $p > 0,05$		

Поражение регионарных лимфоузлов и выраженность лимфогенного метастазирования (N1–2) были связаны с изменениями уровня мРНК 70S бкиназы, PTEN, GSK-3 β и mTOR.

В настоящее время имеются данные о модификации опухолевой прогрессии за счет влияния на компоненты АКТ/mTOR сигнального пути. Так, снижение опухолевого инвазивного и метастатического потенциала связано с блокированием киназы mTOR [14, 15]. Кроме того, в работе Rap и соавт. (2018) отмечено снижение

активности процесса метастазирования КРР за счет изменения содержания PTEN в культуре раковых клеток [16], что предполагает перспективность использования его в качестве мишени для таргетной терапии [17]. Известно, что мутации данного фактора являются одними из значимых и способны влиять на развитие опухоли [18].

Учитывая значимость изучаемого сигнального каскада в развитии заболевания, особенно интересен факт его роли в реализации объективного ответа опухоли на НАХТ [19].

В настоящее время компоненты сигнальных каскадов рассматриваются в качестве потенциальных мишеней противоопухолевой терапии. Вместе с тем, обоснована роль биологических особенностей опухоли и экспрессии молекулярных мишеней в оценке эффективности различных схем противоопухолевого лечения [20]. Отмечается факт потенцирования эффекта химиотерапии при применении таргетных агентов, способных изменять состояние АКТ/mTOR сигнального каскада [21]. Также выявлены потенциальные молекулярные механизмы, ассоциированные с эффектом НАХТ, в том числе за счет развития резистентности. Стоит отметить в этом процессе роль аутофагии и ее ключевых регуляторов киназ mTOR и AMPK [22, 23, 24].

Заключение

В результате проведенного исследования были выявлены особенности экспрессии компонентов АКТ/mTOR сигнального пути у больных КРР в зависимости от распространенности опухолевого процесса. Биологическое поведение опухоли, формирование инвазивного и метастатического потенциала, развитие ответа на НАХТ связано с особенностями экспрессии компонентов АКТ/mTOR сигнального пути.

ЛИТЕРАТУРА

- Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D et al. Colorectal cancer // *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15065. doi:10.1038/nrdp.2015.65
- Hu S, Yin J, Yan S et al. Chaetocochin J, an epipolythiodioxopiperazine alkaloid, induces apoptosis and autophagy in colorectal cancer via AMPK and PI3K/AKT/mTOR pathways // *Bioorg Chem*. 2021;109:104693. doi:10.1016/j.bioorg.2021.104693
- Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шажзадовой. М.: МНИ-ОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. [Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality) / Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. M.: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute - Branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2020 (In Russ.)]
- Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA et al. Colorectal cancer // *Lancet*. 2019;394(10207):1467–1480. doi:10.1016/S0140-6736(19)32319-0
- Aranda E, Aparicio J, Alonso V et al. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer 2015 // *Clin Transl Oncol*. 2015;17(12):972–81. doi:10.1007/s12094-015-1434-4
- Mauri G, Sartore-Bianchi A, Russo AG et al. Early-onset colorectal cancer in young individuals // *Mol Oncol*. 2019;13(2):109–131. doi:10.1002/1878-0261.12417
- Narayanankutty A. PI3K/ Akt/ mTOR Pathway as a Therapeutic Target for Colorectal Cancer: A Review of Preclinical and Clinical Evidence // *Curr Drug Targets*. 2019;20(12):1217–1226. doi:10.2174/1389450120666190618123846
- Pandurangan AK. Potential targets for prevention of colorectal cancer: a focus on PI3K/Akt/mTOR and Wnt pathways // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(4):2201–5. doi:10.7314/apjcp.2013.14.4.2201
- Wang XW, Zhang YJ. Targeting mTOR network in colorectal cancer therapy // *World J Gastroenterol*. 2014;20(15):4178–88. doi:10.3748/wjg.v20.i15.4178
- Wang H, Liu Y, Ding J et al. Targeting mTOR suppressed colon cancer growth through 4EBP1/eIF4E/PUMA pathway // *Cancer Gene Ther*. 2020;27(6):448–460. doi:10.1038/s41417-019-0117-7
- Liang Y, Zhu D, Zhu L et al. Dichloroacetate Overcomes Oxaliplatin Chemoresistance in Colorectal Cancer through the miR-543/PTEN/Akt/mTOR Pathway // *J Cancer*. 2019;10(24):6037–6047. doi:10.7150/jca.34650
- Gao H, Zhong F, Xie J et al. Erratum: PTTG promotes invasion in human breast cancer cell line by upregulating EMMPRIN via FAK/Akt/mTOR signaling // *Am J Cancer Res*. 2020;10(4):1274–1276 // Erratum for: *Am J Cancer Res*. 2016;6(2):425–39.
- Xue Y, Balci S, Aydin Mericoz C et al. Frequency and clinicopathologic associations of DNA mismatch repair protein deficiency in ampullary carcinoma: Routine testing is indicated // *Cancer*. 2020;126(21):4788–4799. doi:10.1002/cncr.33135
- Roper J, Richardson MP, Wang WW et al. The dual PI3K/mTOR inhibitor NVP-BE235 induces tumor regression in a genetically engineered mouse model of PIK3CA wild-type colorectal cancer // *PLoS One*. 2011;6(9):e25132. doi:10.1371/journal.pone.0025132
- Mao HY, Liu SP, Kong GM et al. FBLN3 inhibited the invasion and metastasis of colorectal cancer through the AKT/mTOR pathway // *Neoplasma*. 2019;66(3):336–342. doi:10.4149/neo_2018_180703N441. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30784281
- Ran H, Zhu Y, Deng R et al. Stearoyl-CoA desaturase-1 promotes colorectal cancer metastasis in response to glucose by suppressing PTEN // *J Exp Clin Cancer Res*. 2018;37(1):54. doi:10.1186/s13046-018-0711-9
- Liu J, Zhang K, Cheng L et al. Progress in Understanding the Molecular Mechanisms Underlying the Antitumor Effects of Ivermectin // *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:285–296. doi:10.2147/DDDT.S237393
- De Roock W, De Vriendt V, Normanno N et al. KRAS, BRAF, PIK3CA, and PTEN mutations: implications for targeted therapies in metastatic colorectal cancer // *Lancet Oncol*. 2011;12(6):594–603. doi:10.1016/S1470-2045(10)70209-6. Epub 2010 Dec 14. PMID: 21163703
- Martinelli E, Troiani T, D'Aiuto E et al. Antitumor activity of pimasertib, a selective MEK 1/2 inhibitor, in combination with PI3K/mTOR inhibitors or with multi-targeted kinase inhibitors in pimasertib-resistant human lung and colorectal cancer cells // *Int J Cancer*. 2013;133(9):2089–101. doi:10.1002/ijc.28236
- Micallef I, Baron B. The Mechanistic Roles of ncRNAs in Promoting and Supporting Chemoresistance of Colorectal Cancer // *Noncoding RNA*. 2021;7(2):24. doi:10.3390/ncrna7020024
- Inaba K, Oda K, Ikeda Y et al. Antitumor activity of a combination of dual PI3K/mTOR inhibitor SAR245409 and selective MEK1/2 inhibitor pimasertib in endometrial

- carcinomas // *Gynecol Oncol.* 2015;138(2):323–31. doi:10.1016/j.ygyno.2015.05.031
22. Hechtman JF, Sadowska J, Huse JT et al. AKT1 E17K in Colorectal Carcinoma Is Associated with BRAF V600E but Not MSI-H Status: A Clinicopathologic Comparison to PIK3CA Helical and Kinase Domain Mutants // *Mol Cancer Res.* 2015;13(6):1003–8. doi:10.1158/1541-7786.MCR-15-0062-T
23. Galbán S, Apfelbaum AA, Espinoza C et al. A Bifunctional MAPK/PI3K Antagonist for Inhibition of Tumor Growth and Metastasis // *Mol Cancer Ther.* 2017;16(11):2340–2350. doi:10.1158/1535-7163.MCT-17-0207
24. Spirina LV, Kondakova IV, Tarasenko NV et al. Targeting of the AKT/m-TOR Pathway: Biomarkers of Resistance to Cancer Therapy-- AKT/m-TOR Pathway and Resistance to Cancer Therapy // *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2018;21(1):63–66. doi:10.3779/j.issn.1009-3419.2018.01.09

Поступила в редакцию 07.07.2021 г.

*L.V. Spirina^{1,2}, A.S. Tarasova¹, A.Yu. Dobrodeev¹,
D.N. Kostromitskii¹, A.V. Avgustinovich¹,
S.G. Afanas'ev¹, A.I. Pavlova², I.V. Kondakova¹*

Molecular markers of colorectal cancer, association with objective tumor response to treatment

¹ Cancer Research Institute, TNRC, Tomsk, Russia

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Introduction. Colorectal cancer (CRC) is one of the leading causes of death from cancer in the world and is also one of the most common forms of oncological pathology, which is characterized by a continuing steady increase in morbidity, a significant incidence of relapses, and early metastasis. Among the many signaling cascades that determine the features of the biological behavior of a tumor, great importance is attached to the AKT / mTOR signaling pathway. The aim of the study was to study the expression of AKT / mTOR signaling pathway components in tumors in patients with colorectal cancer, in connection with the clinical and morphological parameters of the disease and the objective response of the tumor to antitumor treatment.

Materials and methods. The study included 26 patients with colorectal cancer aged 43 to 75 years (average age was 54

years). In the clinics of the Research Institute of Oncology of the Tomsk National Research Medical Center, patients received combined treatment, which included neoadjuvant chemotherapy according to the FOLFOX or XELOX scheme, followed by radical surgery. The study material was normal and tumor tissue obtained after surgical treatment. The mRNA level of the studied parameters was determined by real-time PCR.

Results and discussion. A wave-like change in the expression of AKT, GSK-3 β , the 70S 6 kinase, mTOR was found with an increase in the size of the primary tumor. The presence of lymphogenous metastases and the level of regional lymph node involvement (N1–2) were associated with changes in the mRNA level of the 70S 6 kinase, PTEN, GSK-3 β , and mTOR. As a result of neoadjuvant chemotherapy, the level of 4EBP1 mRNA increased by 2.6 times compared with that before treatment. At the same time, the low treatment efficacy was associated with an increase in PDK1 expression and a decrease in c-RAF expression.

Conclusion. Molecular features of the development of colorectal cancer associated with changes in the expression of the components of the AKT / mTOR signaling pathway, depending on the locoregional prevalence of the tumor and the effectiveness of antitumor therapy, have been identified, which affects the prognosis of the disease.

Key words: colorectal cancer, molecular markers, neoadjuvant chemotherapy

А.Ю. Кнеев¹, М.И. Школьник¹, О.А. Богомолов¹, Н.Д. Вердиев², Г.М. Жаринов¹

Плотность простатспецифического антигена как предиктор биохимического рецидива после радикальной простатэктомии

¹ ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург

² ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург

Актуальность. Рак предстательной железы занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России. Одним из наиболее эффективных инструментов лечения пациентов с локализованным раком предстательной железы является радикальная простатэктомия. Примерно 35% больных рискуют столкнуться с биохимическим рецидивом в течение 10 лет после перенесенной радикальной простатэктомии.

Цель исследования. Исследование направлено на оценку плотности ПСА в качестве предиктора наступления биохимического рецидива и выявления морфологических факторов риска прогрессирования после перенесенной радикальной простатэктомии у пациентов с локализованным раком предстательной железы.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование результатов лечения 147 пациентов с локализованным раком предстательной железы, перенесших радикальную простатэктомию в период с февраля 2001 г. по август 2015 г. Произведена оценка прогностической и клинической значимости параметра плотности ПСА.

Результаты. Рецидив опухоли зафиксирован у 53 (36,05%) пациентов. Плотность ПСА ($p=0,006$), сумма баллов по шкале Глисона ($p=0,0006$), послеоперационная стадия Т ($p=0,0002$), выход опухоли за пределы капсулы ($p=0,019$), распространение опухоли на семенные пузырьки ($p=0,001$) и изменение стадии ($p=0,0007$) продемонстрировали связь с возникновением рецидива опухоли. Установлена связь плотности ПСА с выявлением морфологических факторов риска прогрессирования по результатам радикальной простатэктомии. При помощи ROC-анализа ($AUC=0,635$, $p=0,005$) определено пороговое значение плотности ПСА ($>0,309$ нг/мл/см³), превышение которого было связано со статистически значимым снижением показателей безрецидивной выживаемости. По результатам многофакторного анализа только плотность ПСА, послеоперационная сумма баллов

по шкале Глисона и распространение опухоли на семенные пузырьки продемонстрировали связь с возникновением биохимического рецидива ($p<0,05$).

Заключение. Плотность ПСА является значимым фактором оценки риска возникновения биохимического рецидива, а его включение в предоперационные номограммы может повысить их прогностический потенциал.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, плотность ПСА, безрецидивная выживаемость, морфологические факторы риска прогрессирования

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место по распространенности в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России, а среди мужчин старше 60 лет — первое [1].

Радикальная простатэктомия (РПЭ) считается наиболее эффективным способом лечения пациентов с локализованным РПЖ [2]. Безрецидивная выживаемость (БРВ) используется в качестве основной конечной точки оценки результатов лечения, а наступление биохимического рецидива (БР), как правило, служит основанием для начала следующего этапа лечения.

Исходная концентрация ПСА, индекс Глисона и клиническая стадия Т — основные инструменты оценки вероятности выявления морфологических факторов риска прогрессирования (МФРП) и наступления БР после хирургического вмешательства [7]. Несмотря на то, что текущие инструменты прогнозирования обеспечивают приемлемые результаты лечения, примерно 35% больных рискуют столкнуться с наступлением БР в течение 10 лет после перенесенной РПЭ [3–5, 17]. Время от наступления БР до возникновения метастатической болезни, в среднем, составляет 8 лет, от появления метастазов до наступления смерти — 5 лет [6]. Данное обстоятельство обуславливает потребность в определении новых прогностических маркеров прогрессирования РПЖ.

Плотность ПСА (пПСА), как было установлено [8], играет ключевую роль в определении риска наличия РПЖ, увеличивая диагностическую ценность ПСА. Значение пПСА в качестве предиктора БР после РПЭ, однако, до сих пор четко не определено, в связи с ограниченным числом исследований, направленных на изучение данного вопроса.

Цель исследования. Исследование направлено на определение значимости пПСА в качестве предиктора БР и выявления МФРП после перенесенной РПЭ у пациентов с локализованным РПЖ.

Материалы и методы

Нами было проведено ретроспективное исследование результатов лечения 147 пациентов с локализованным РПЖ, перенесших РПЭ в клинике ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова» Минздрава РФ в период с февраля 2001 г. по август 2015 г. Диагноз устанавливался на основании результатов: пальцевого ректального исследования, трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) предстательной железы (ПЖ), магнитно-резонансной томографии органов малого таза, а также результатов гистологического исследования микропрепаратов, полученных в результате мультифокальной биопсии ПЖ. Пациенты, перенесшие неoadъювантную либо адъювантную антиандрогенную терапию и/или дистанционную лучевую терапию, не включались в исследование. Ожидаемая продолжительность жизни всех пациентов превышала 10 лет.

Хирургические пособия выполнялись командой из двух опытных онкологов открытым и малоинвазивным способом по методике, включавшей удаление единым блоком ПЖ и семенных пузырьков, а также двухстороннюю тазовую лимфаденэктомию.

Послеоперационный этап наблюдения включал в себя контроль уровня сывороточного ПСА с интервалом в 3 мес в течение первого года, и 6 мес со второго по пятый год после перенесенной РПЭ. Наступление БР устанавливалось в случае превышения показателя ПСА > 0,2 нг/мл на основании 2 последовательных измерений с интервалом в 2 нед. Медиана наблюдения составила 75,26 мес (95% ДИ 54,19–87,57 мес).

Основной задачей исследования являлась оценка пПСА в качестве предиктора наступления БР у пациентов с локализованным РПЖ, перенесших РПЭ. Сопутствующей задачей исследования являлась оценка корреляции пПСА с выявлением МФРП (положительный хирургический край, экстракапсулярная экстензия, распространение опухоли на семенные пузырьки, снижение дифференцировки опухоли) по результатам патоморфологической оценки макропрепарата ПЖ.

Плотность ПСА (нг/мл/см³) выражалась отношением исходной концентрации сывороточного ПСА (нг/мл) к объему предстательной железы (см³), установленных предоперационно.

Статистический анализ производился с применением пакета программ статистической обработки данных Medcalc, версия 19.1.3. (2019) (MedCalc Software Ltd, Acaciaaan 22, 8400 Ostend, Бельгия). Для характеристики интервальных переменных, имеющих нормальное распределение, использовалось среднее значение (M) и стандартное отклонение (s), для характеристики порядковых и интервальных переменных, не подчиняющихся нормальному распределению, использовалась медиана (Me) и 95% доверительный интер-

вал (95% ДИ). Для оценки нормальности распределения использовался тест Колмогорова–Смирнова. Для оценки различий групп с нормальным распределением признака использовался t-критерий Стьюдента. Для оценки различий между группами, не подчиняющихся нормальному распределению, использовался U — критерий Манна–Уитни и точный критерий Фишера.

Результаты

Характеристики исследуемой группы представлены в таблице 1. Рецидив опухоли зафиксирован у 53 (36,05%) пациентов. Как видно из результатов сравнительного анализа — пПСА, сумма баллов по шкале Глисона, послеоперационная стадия T, выход опухоли за пределы капсулы, распространение опухоли на семенные пузырьки и изменение стадии по результатам РПЭ продемонстрировали связь с возникновением рецидива РПЖ (p < 0,05) (табл. 1).

Также мы сравнили значения показателя пПСА в зависимости от факта выявления МФРП по результатам хирургического вмешательства (табл. 2).

Как видно из результатов сравнительного анализа — значения пПСА были статистически достоверно выше среди пациентов, у которых по результатам РПЭ отмечались снижение дифференцировки опухоли (p = 0,001), распространение опухоли за пределы капсулы (p = 0,048) и вовлечение семенных пузырьков в опухолевый процесс (p = 0,042).

На следующем этапе нами было определено пороговое значение признака, превышение которого было связано со статистически значимым снижением показателей БРВ. Для определения порогового значения признака использован метод ROC-анализа (рис. 1, табл. 3).

Согласно полученным данным оптимальное значение критерия, при котором показатель пПСА соответствует 0,309 нг/мл/см³ находилось на уровне чувствительности и специфичности в 54,72 и 71,28% соответственно.

В дальнейшем мы использовали данное значение признака для разделения больных на подгруппы «низкой» и «высокой» пПСА (табл. 4).

Как видно из результатов сравнения — исходная концентрация сывороточного ПСА, послеоперационная сумма баллов по шкале Глисона, послеоперационная стадия T, а также распространение опухоли на семенные пузырьки, продемонстрировали корреляцию с показателями пПСА.

На следующем этапе при помощи метода множительных оценок Каплана-Мейера проведено сравнение показателей БРВ в группах «низкой» и «высокой» пПСА. Результаты представлены на рис. 2.

В связи с тем, что за период наблюдения кумулятивная доля больных с рецидивом в группе «низкой» пПСА не опустилась ниже 50%, медиана БРВ не достигнута.

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от факта наступления рецидива

	Без рецидива (n=94)	Рецидив (n=53)	p
Возраст			
Среднее (M)	63,41	62,61	>0,05*
95% ДИ	62,19–64,71	61,10–64,13	
Исходная концентрация ПСА			>0,05**
Медиана	9,5	11,7	
95% ДИ	8,85-10,2	9,47–15,47	
Плотность ПСА			
Медиана	0,20	0,31	0,006**
95% ДИ	0,17-0,24	0,23–0,38	
Предоперационная сумма баллов по шкале Глисона			0,0001◇
≤6	80 (85,10)	31 (58,4)	0,0003****
7 (3+4)	11 (11,70)	13 (24,52)	0,044****
7 (4+3)	3 (3,19)	6 (11,32)	>0,05***
≥8	0	3 (5,66)	0,045***
Послеоперационная сумма баллов по шкале Глисона			0,0006◇
≤6	52 (55,31)	15 (28,30)	0,001****
7 (3+4)	22 (23,40)	13 (24,52)	>0,05****
7 (4+3)	18 (19,14)	16 (30,18)	>0,05****
≥8	2 (2,12)	9 (16,98)	0,001***
Клиническая стадия (%)			>0,05◇
T1c	11 (11,7)	4 (7,54)	>0,05***
T2a	16 (17,02)	10 (18,86)	>0,05****
T2b	13 (13,82)	5 (9,43)	>0,05***
T2c	54 (57,44)	34 (64,15)	>0,05****
Послеоперационная стадия (%)			0,0002◇
T2a	21 (22,34)	6 (11,32)	>0,05***
T2b	5 (5,31)	6 (11,32)	>0,05***
T2c	48 (51,06)	15 (28,30)	0,007****
T3a	15 (15,95)	11 (20,75)	>0,05****
T3b	5 (5,31)	15 (28,30)	0,0002***
Экстракапсулярная экстензия (%)	12 (12,76)	15 (28,30)	0,019****
Вовлечение семенных пузырьков (%)	6 (6,38)	14 (26,41)	0,001***
Снижение дифференцировки опухоли (%)	42 (44,68)	30 (56,66)	>0,05****
Изменение стадии (%)	33 (35,1)	34 (64,15)	0,0007****

Примечание. * t-критерий Стьюдента; ◇ тест Кокрана–Армитиджа для тренда; ** U-критерий Манна–Уитни; *** F-тест (точный критерий Фишера); **** χ²-Пирсона.

Таблица 2. Сравнительная характеристика значений параметра пПСА в зависимости от наличия морфологических факторов риска прогрессирования

Исследуемый признак	Медиана пПСА (95% ДИ)		p*
	да (n=72)	нет (n=75)	
Снижение дифференцировки опухоли	0,285	0,183	0,001
	0,247–0,3457	0,156–0,240	
Изменение стадии	0,265	0,225	>0,05
	0,217–0,329	0,175–0,279	
Экстракапсулярная экстензия	0,318	0,223	0,048
	0,243–0,385	0,178–0,250	
Вовлечение семенных пузырьков	0,335	0,233	0,042
	0,242–0,441	0,193–0,276	

Примечание. * U-критерий Манна–Уитни.

Таблица 3. Характеристика ROC-кривой

Площадь под кривой ROC (AUC)	Среднеквадратическая ошибка	p	Оптимальный критерий	95% ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
0,635	0,048	0,005	> 0,309	0,223	0,517

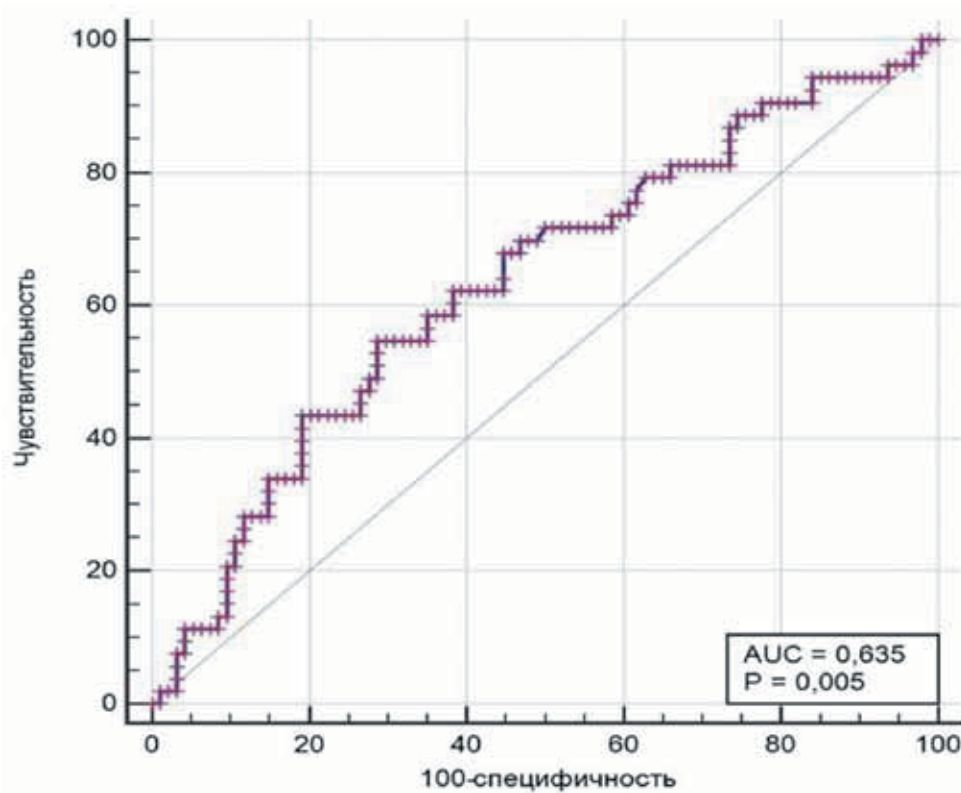


Рис. 1. Характеристика ROC-кривой

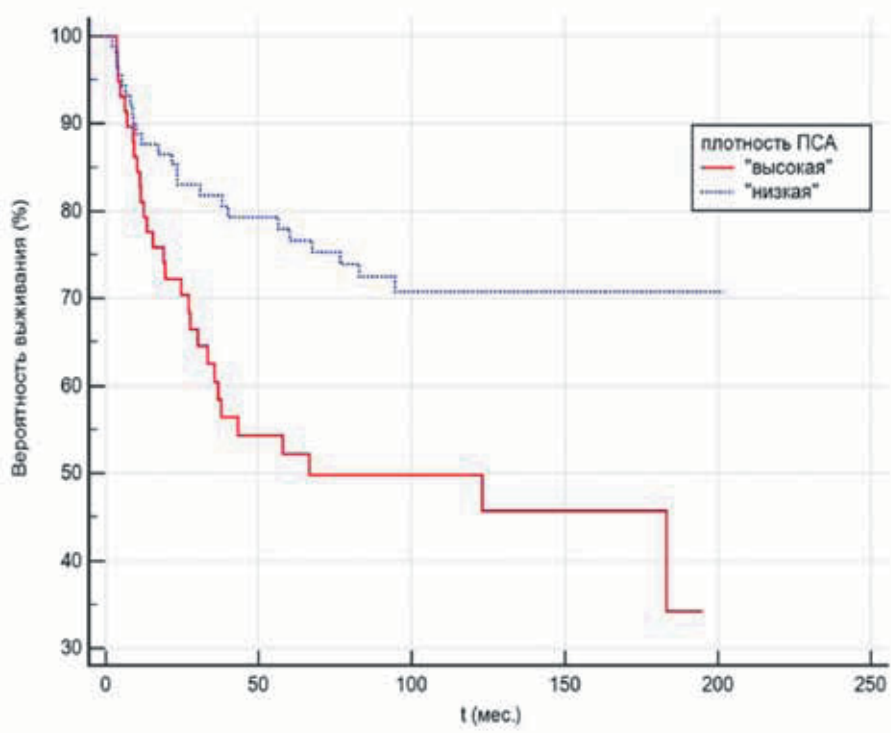


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость в зависимости от показателя пПСА

Таблица 4. Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от пПСА

	«низкая» пПСА (n=89)	«высокая» пПСА (n=58)	p
Возраст			
Медиана	63,59	63,41	>0,05*
95% ДИ	62,09–65,76	60,92–65,47	
Исходная концентрация ПСА			
Медиана	8,45	16,15	<0,0001**
95% ДИ	7,69–9,30	13,62–17,97	
Предоперационная сумма баллов по шкале Глисона (%)			>0,05 \diamond
≤6	70 (78,65)	41 (70,68)	>0,05****
7 (3+4)	12 (13,48)	12 (20,68)	>0,05****
7 (4+3)	5 (5,61)	4 (6,89)	>0,05***
≥8	2 (2,24)	1 (1,72)	>0,05***
Послеоперационная сумма баллов по шкале Глисона (%)			0,035 \diamond
≤6	46 (51,68)	21 (36,2)	>0,05****
7 (3+4)	23(25,84)	12 (20,68)	>0,05****
7 (4+3)	13(14,60)	21 (36,2)	0,002****
≥8	7(7,86)	4 (6,89)	>0,05***
Клиническая стадия (%)			>0,05 \diamond
T1c	13 (14,6)	2 (3,44)	0,047***
T2a	18 (20,22)	8 (13,79)	>0,05***
T2b	11 (12,35)	7 (12,06)	>0,05***
T2c	47 (52,8)	41 (70,68)	0,031****
Послеоперационная стадия (%)			0,006 \diamond
T2a	21 (23,59)	6 (10,34)	0,05***
T2b	10 (11,23)	1 (1,72)	0,05***
T2c	38 (42,69)	25 (43,1)	>0,05****
T3a	13 (14,6)	13 (22,41)	>0,05****
T3b	7 (7,86)	13 (22,41)	0,014***
Экстракапсулярная экстензия (%)	13 (14,6)	14 (24,13)	>0,05****
Вовлечение семенных пузырьков (%)	7 (7,86)	13 (22,41)	0,014***
Снижение дифференцировки опухоли (%)	39 (43,82)	33 (56,89)	>0,05****
Изменение стадии (%)	37 (41,57)	30 (51,72)	>0,05****

Примечание. * t-критерий Стьюдента; ** U-критерий Манна-Уитни; *** F-тест (точный критерий Фишера); **** χ^2 -Пирсона; \diamond тест Кокрана-Армитиджа для тренда.

Медиана БРВ в группе «высокой» пПСА составила 66,40 мес (95% ДИ 33,36–183,167 мес). Средняя БРВ в группе «низкой» пПСА составила 152,35 мес (95% ДИ 135,44–169,27 мес), в группе «высокой» пПСА — 104,26 мес (95% ДИ 81,284–127,248 мес). Однолетняя БРВ в группе «низкой» пПСА составила 87,6±3,4%, в группе «высокой» пПСА — 79,3±5,3%. Трехлетняя БРВ в группе «низкой» пПСА составила 81,8±4,1%, в группе «высокой» пПСА — 58,5±6,7%. Пятилетняя БРВ в группе «низкой» и «высокой» пПСА составили 76,7±4,6% и 52,2±6,8% соответственно. Относительный риск возникновения БР у больных из группы с «высокой» пПСА увеличился в 2,4 раза, по сравнению с пациентами из группы «низкой» пПСА (95% ДИ 1,36 до 4,24).

Таким образом, среди больных локализованным РПЖ, перенесших РПЭ, пациенты с меньшим значением пПСА демонстрировали лучшие показатели БРВ. Различия носили статистически достоверный характер (p log-rank=0,0024).

Также мы провели анализ БРВ с использованием модели пропорциональных рисков Кокса. В качестве переменных прогноза использовались следующие показатели: возраст, исходная концентрация сывороточного ПСА, пПСА, клиническая и патологическая сумма баллов по шкале Глисона, увеличение суммы баллов по шкале Глисона по результатам хирургического вмешательства, распространение опухоли за пределы капсулы, вовлечение семенных пузырьков. Результаты представлены в табл. 5.

Таблица 5. Результаты многофакторного анализа выживаемости с использованием модели пропорциональных рисков Кокса

Признак	b	SE	Тест Вальда	p	Exp (b)	95% ДИ для Exp (b)
«высокая» пПСА	0,615	0,294	4,458	0,034	1,850	1,045–3,275
Послеоперационная сумма баллов по шкале Глисона 7 (3+4)	1,151	0,392	8,594	0,003	3,162	1,464–6,827
Послеоперационная сумма баллов по шкале Глисона 7 (4+3)	1,071	0,380	7,945	0,004	2,918	1,385–6,146
Послеоперационная сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8	2,087	0,446	21,829	<0,0001	8,061	3,358–19,349
Вовлечение семенных пузырьков	1,236	0,325	14,410	0,0001	3,444	1,818–6,524

Как видно из результатов анализа, «высокая» пПСА, патологический показатель Глисона и распространение опухоли на семенные пузырьки оказывали влияние на БРВ. Результаты носили статистически значимый характер ($p < 0,0001$).

Обсуждение

Распространенность РПЖ существенно возросла после внедрения в программу скрининга анализа сывороточного ПСА. Пропорционально увеличению числа больных РПЖ, растёт число пациентов, перенесших хирургическое вмешательство с целью радикального лечения. Учитывая тот факт, что значительная часть из них столкнется с прогрессированием заболевания, возникает потребность в определении новых параметров прогнозирования статуса опухоли и возможного БР.

Плотность ПСА, как правило, находит применение в области определения показаний к выполнению биопсии ПЖ, особенно среди мужчин, чья концентрация сывороточного ПСА находится в так называемой серой зоне — от 4 до 10 нг/мл. Кроме того, некоторые исследования продемонстрировали роль пПСА в оценке возможного выявления МФРП после РПЭ [9, 10, 12].

Kundu и соавт. [14] обнаружили что пПСА может служить в качестве инструмента для выявления индолентного РПЖ, а также исходов РПЭ. Подобно результатам нашего исследования — авторы выяснили, что значение признака пПСА демонстрирует связь с риском возникновения БР в послеоперационном периоде. Выводы, однако, были сделаны лишь на основании результатов, полученных в ходе однофакторного анализа, что ставит их значимость под сомнение.

Схожие результаты были продемонстрированы по данным исследования, проведенного Freedland и соавт. [11]. Они показали, что послеоперационная пПСА оказалась независимым предиктором наступления БР, а стратификация риска, основанная на совокупности пПСА и суммы баллов по шкале Глисона, демонстрировала лучшие результаты чем стратификация

риска, основанная на совокупности исходной концентрации сывороточного ПСА и суммы баллов по шкале Глисона. Исследование обладает рядом недостатков. Метод расчета показателя пПСА отличался от общепринятого, поскольку производился на основании отношения исходной концентрации сывороточного ПСА к весу макропрепарата ПЖ и семенных пузырьков по результатам РПЭ. Данный подход, на наш взгляд, ограничивает клиническую значимость полученных результатов, поскольку полностью нарушает принцип использования пПСА в качестве предоперационного прогностического инструмента. Стоит отметить также, что макропрепараты взвешивались вместе с семенными пузырьками, и таким образом, измеренный вес хирургического образца превышал истинный вес предстательной железы, что представляло собой погрешность исследования.

Плотность ПСА также явилась независимым предиктором возникновения БР в исследовании, проведенном Jones и соавт. [13]. По результатам многофакторного анализа, в противоположность нашим данным, авторы не выявили преимущества параметра пПСА перед исходной концентрацией сывороточного ПСА в плане прогнозирования возникновения БР. А результаты сравнения площадей под кривой (AUC), указали на отсутствие значимой разницы между ПСА и пПСА при прогнозировании БР после РПЭ. К основным ограничениям указанной работы следует отнести короткий срок послеоперационного наблюдения (медиана наблюдения составила 12 мес), а также нестандартный способ расчета параметра пПСА, предполагавший измерение веса послеоперационного макропрепарата.

Плотность ПСА, рассчитанная пред либо послеоперационно также коррелировала с БРВ в исследовании Brassell и соавт. [15]. Однако, в отличие от результатов нашего исследования, значение исходной концентрации ПСА демонстрировало значительно лучшие результаты прогнозирования БР чем пПСА, независимо от способа подсчета. Среди недостатков исследования следует отметить отсутствие многофакторного анализа, а также время наблюдения в послеопе-

рациональном периоде (среднее время послеоперационного наблюдения составило 43 мес).

Magheli и соавт. [16] изучили влияние показателей ПСА и пПСА на риск выявления МФРП и возникновения БР в зависимости от гистологической дифференцировки опухоли. Авторы обнаружили, что пПСА тесно связана с БРВ после РПЭ. При РПЖ низкой степени злокачественности, соответствующему сумме баллов по шкале Глисона ≤ 6 , пПСА демонстрировала значительно более точные показатели прогнозирования БР по сравнению с общим ПСА. Ключевой особенностью работы можно считать огромный объем выборки, который составил почти 13 500 человек. Подобный объем явился результатом долгосрочного ретроспективного исследования (первые записи датируются 1984 г.), что, в некотором смысле, может представлять проблему с точки зрения корректной интерпретации результатов с учетом современной классификации опухолей по шкале Глисона. Известно, что данная классификация не раз подвергалась переоценке. Так опухоли, оцененные в 6 баллов по современным представлениям, имеют гораздо лучший прогноз, нежели чем диагностированные в предыдущие годы. В связи с этим распределение пациентов на подгруппы с учетом современной классификации, потенциально может изменить результаты анализа.

Выводы

В настоящем исследовании мы продемонстрировали, что пПСА значимо коррелирует с показателями БРВ, а также наличием МФРП по результатам РПЭ. Учитывая то обстоятельство, что наступление БР после перенесенной РПЭ оказывает существенное влияние на прогноз и качество жизни, — оценка статуса пациента с повышенным риском подобного исхода имеет важное клиническое значение. Полученные результаты дают основания предполагать, что включение пПСА в предоперационные номограммы, может повысить их диагностическую ценность. пПСА представляется надёжным инструментом оценки потенциального исхода РПЭ в непрерывных усилиях, прикладываемых урологическим сообществом к изучению природы РПЖ и его биологической агрессивности.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). 2019:250–250 [Kaprin A, Starinsky V, Petrova G et al. Population-based registry of cancer patients in the Russian Federation. 2019:250–250 (In Russ.)].
- Hull GW, Rabbani F, Abbas F et al. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients // J Urol. 2002;167(2 Pt 1):528–534. doi:10.1097/00005392-200202000-00018
- Blute ML, Bergstralh EJ, Iocca A et al. Use of Gleason score, prostate specific antigen, seminal vesicle and margin status to predict biochemical failure after radical prostatectomy // J Urol. 2001;165(1):119–125. doi:10.1097/00005392-200101000-00030
- Han M, Partin AW, Zahurak M et al. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer // J Urol. 2003;169(2):517–523. doi:10.1097/01.ju.0000045749.90353.c7
- Mottrie A, De Naeyer G, Novara G et al. Robotic radical prostatectomy: a critical analysis of the impact on cancer control // Curr Opin Urol. 2011;21(3):179–184. doi:10.1097/MOU.0b013e328344e53e
- Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy // JAMA. 1999;281(17):1591–1597. doi:10.1001/jama.281.17.1591
- Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005 // Urology. 2007;69(6):1095–1101. doi:10.1016/j.urology.2007.03.042
- Benson MC, Whang IS, Pantuck A, et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer // J Urol. 1992;147(3 Pt 2):815–816. doi:10.1016/s0022-5347(17)37393-7
- Radwan MH, Yan Y, Luly JR et al. Prostate-specific antigen density predicts adverse pathology and increased risk of biochemical failure // Urology. 2007;69(6):1121–1127. doi:10.1016/j.urology.2007.01.087
- Sfoungaristos S, Perimenis P. PSA density versus risk stratification for lymphadenectomy-making decision in patients with prostate cancer undergoing radical prostatectomy // Int Urol Nephrol. 2011;43(4):1073–1079. doi:10.1007/s11255-011-9942-9
- Freedland SJ, Wieder JA, Jack GS et al. Improved risk stratification for biochemical recurrence after radical prostatectomy using a novel risk group system based on prostate specific antigen density and biopsy Gleason score // J Urol. 2002;168(1):110–115.
- Freedland SJ, Kane CJ, Presti JC Jr et al. Comparison of preoperative prostate specific antigen density and prostate specific antigen for predicting recurrence after radical prostatectomy: results from the search data base // J Urol. 2003;169(3):969–973. doi:10.1097/01.ju.0000051400.85694.bb
- Jones TD, Koch MO, Bunde PJ et al. Is prostate-specific antigen (PSA) density better than the preoperative PSA level in predicting early biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy? // BJU Int. 2006;97(3):480–484. doi:10.1111/j.1464-410X.2006.06022.x

14. Kundu SD, Roehl KA, Yu X et al. Prostate specific antigen density correlates with features of prostate cancer aggressiveness // *J Urol.* 2007;177(2):505–509. doi:10.1016/j.juro.2006.09.039
15. Brassell SA, Kao TC, Sun L et al. Prostate-specific antigen versus prostate-specific antigen density as predictor of tumor volume, margin status, pathologic stage, and biochemical recurrence of prostate cancer // *Urology.* 2005;66(6):1229–1233. doi:10.1016/j.urolgy.2005.06.106
16. Magheli A, Rais-Bahrami S, Trock BJ et al. Prostate specific antigen versus prostate specific antigen density as a prognosticator of pathological characteristics and biochemical recurrence following radical prostatectomy // *J Urol.* 2008;179(5):1780–1784. doi:10.1016/j.juro.2008.01.032
17. Богомолов О.А., Школьник М.И., Жаринов Г.М. Предоперационная кинетика простатспецифического антигена как фактор прогноза безрецидивной выживаемости после радикальной простатэктомии. // *Онкоурология.* 2014;10(4):47-51. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2014-10-4-47-51> (Bogomolov OA, Shkolnik MI, Zharinov G.M. The preoperative kinetics of prostate-specific antigen as a predict of relapse-free survival after radical prostatectomy. // *Cancer Urology.* 2014;10(4):47-51. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2014-10-4-47-51>)

Поступила в редакцию 01.11.2021 г.

*A. Kneev¹, M. Shkol'nik¹, O. Bogomolov¹,
N. Verdiev², G. Zharinov¹*

Prostate-specific antigen density as a predictor of biochemical failure following radical prostatectomy

¹ Russian scientific center of radiology and surgical technologies named after A.M. Granov, St Petersburg
² Medico-Social Institute, St Petersburg, Russia

In Russia, prostate cancer is one of the most common cancers in men. Radical prostatectomy is an established option to treat localized prostate cancer. Almost 35% of patients will face prostate cancer progression within 10 years following radical prostatectomy.

Purpose. To assess the ability of PSA density to predict biochemical relapse and detect unfavorable pathological features among patients suffering from localized prostate cancer treated with radical prostatectomy.

Materials and methods. The study evaluated 147 patients with localized prostate cancer who underwent an open or laparoscopic retropubic radical prostatectomy between Febru-

ary 2001 and August 2015. The assessment of prognostic and clinical significance of PSA density took place.

Results. Biochemical recurrence was observed in 53 (36.01%) patients. PSA density ($p=0.006$), Gleason score ($p=0.0006$), pathological stage T ($p=0.002$), extraprostatic extension ($p=0.019$), seminal vesicle invasion ($p=0.001$) and prostate cancer upstaging ($p=0.0007$) were found to significantly correlate with biochemical relapse risk. We established a relationship between PSA density and unfavorable pathological features detection following radical prostatectomy. Using ROC — curve analysis ($AUC=0.635$, $p=0.005$) we determined PSA density threshold of (>0.309 ng/mL/cc) — when exceeded, was associated with statistically significant decrease in disease — free survival. According to the results of multivariate analysis — PSA density, abnormal Gleason score and seminal vesicle invasion has proven to influence disease — free survival ($p<0.05$).

Conclusion. We have clearly demonstrated a PSA density as an important prognostic tool of high clinical relevance, which may aid in biochemical relapse risk estimation. A PSA density parameter incorporation into preoperative nomograms may increase the predictive potential of latter.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, PSA density, disease-free survival, adverse pathological features

И.В. Сычева, А.Д. Каприн, С.А. Иванов

Сочетание поздних лучевых повреждений органов малого таза у больной после химиолучевого лечения рака шейки матки IV стадии cT2bN0M0 и их лечение (клинический пример)

Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск

Представлено клиническое наблюдение успешного консервативного лечения лучевых повреждений органов малого таза (позднего лучевого язвенно-некротического эпителиита влагалища — изъязвление влагалища, позднего лучевого язвенно-некротического цистита и позднего лучевого геморрагического ректита) после химиолучевой терапии рака шейки матки IV стадии cT2bN0M0. До сих пор не существует стандартов лечения лучевых повреждений (ЛП) ни в нашей стране, ни за рубежом. После лечения больная наблюдается в нашем отделении 5 лет (каждые полгода) без рецидивов, прогрессирования основного онкологического заболевания и обострений ЛП. Обязательна профилактика ЛП и их обострений. Данная патология является важным объектом для изучения. При отсутствии эффективности консервативного лечения показано эндоскопическое или хирургическое вмешательство.

Ключевые слова: рак шейки матки, химиолучевое лечение, лучевые повреждения, лучевой эпителиит влагалища (изъязвление влагалища), лучевой цистит, лучевой ректит (радиационный проктит)

По данным разных авторов поздние лучевые повреждения (ЛП) органов малого таза у больных раком шейки матки после лучевой (ЛТ) и химиолучевой терапии (ХЛТ) возникают с частотой от 5 до 10%, достигая в некоторых клиниках 45–80% [1–6]. Такой разброс связан с отсутствием единых критериев оценки лучевых повреждений. Так, в некоторых работах учитываются только тяжёлые ЛП (язвы, свищи) и частота их составляет до 9–15%, в других — все осложнения, включая катаральные, частота их — от 14 до 80% [1, 2, 6].

В зону облучения могут попадать близлежащие органы: влагалище, мочевого пузыря, ректосигмоидный отдел толстой кишки, чаще — прямая кишка. ЛП обусловлены величиной

общей дозы, объёмом облучаемых тканей, режимом фракционирования, методом подведения облучения, толерантностью тканей, индивидуальной чувствительностью. Факторами риска развития ЛП являются: хронические заболевания (сахарный диабет, ожирение, атеросклероз сосудов и др.), сопутствующие заболевания мочевого пузыря, влагалища, кишечника, операции на органах брюшной полости и малого таза в анамнезе, курение и повторные облучения. При отсутствии своевременного специализированного лечения ЛП могут образовываться тромбы мелких сосудов, затем участки ишемии, эрозий, впоследствии формируются язвы, а в дальнейшем — межорганные свищи. Типичным проявлением поздних ЛП является радиационно-индуцированный фиброз (РИФ), который сопровождается развитием своеобразного фиброзного «каркаса» в подслизистом слое влагалища, мочевого пузыря или кишки с фиксацией в стенке мелких кровеносных сосудов, с последующим образованием телеангиоэктазий, аррозий и зиянием их просвета. Клинически это проявляется различной степенью кровотечений из влагалища, гематурией и кишечными кровотечениями, вплоть до профузных кровотечений. Дальнейшее прогрессирование лучевого фиброза и повреждение всей стенки органа значительно отягощает клиническую картину [6–12].

Научных работ и публикаций в нашей стране и за рубежом на тему ЛП немного. Количество больных, включённых в эти исследования, небольшое. Большинство исследований в этой области неконтролируемые, открытые, нерандомизированные, одноцентровые; наблюдения из отдельных учреждений [8, 12–14]. До сих пор не существует единых стандартов лечения ЛП ни в нашей стране, ни за рубежом. Таким образом, данная патология является важным объектом изучения и значимой медицинской и социальной задачей [5, 7–20].

Данный клинический случай интересен последовательным сочетанием лучевых поврежде-

ний трех органов малого таза (из них два — с наличием язв) и успешным их лечением (отсутствии формирования свищей, длительной ремиссией ЛП).

Важен мультидисциплинарный подход к диагностике и реабилитации данных пациентов. В отделение хирургического и консервативного лечения лучевых повреждений с группами реконструктивно-пластической хирургии и паллиативной помощи (ОЛЛП) лечащий врач занимается лечением таких больных с разными нозологиями (лучевой эпителиит влагалища, лучевой цистит, лучевой ректит).

В других учреждениях и научных работах, как правило, эти патологии рассматриваются отдельно, а не как одна проблема — ЛП. Больными занимаются гинекологи, урологи и проктологи.

Диагностику ЛП проводят по следующему алгоритму: сбор жалоб, анамнеза заболевания, осмотр (включая вагинальный, ректальный), клинико-лабораторные данные (общий анализ крови, биохимия крови, коагулограмма, общий анализ мочи). Инструментальные исследования: УЗИ органов брюшной полости, почек, органов малого таза и МРТ органов малого таза — с целью исключения прогрессирования основного заболевания и для определения распространенности ЛП в малом тазу. При ЛП выполняют также дополнительные исследования при разных нозологиях (рис. 1).

Диагностика ЛП	
Циститы: 1. Посев мочи 2. Уретроцистоскопия 3. Экскреторная урография – при расширении ЧЛС	Эпителиит влагалища и вульвы: 1. Осмотр влагалища 2. Посев из язвы 3. Цитология
Ректиты: 1. Кoproграмма 2. Посев кала и кал на дисбактериоз 3. Колоноскопия или ректосигмоскопия 4. Ирригоскопия	

Рис. 1. Диагностика ЛП: лучевого цистита, эпителиита влагалища и вульвы, ректита (проктита). ЧЛС — чашечно-лоханочная система. Слайд из мультимедийной лекции «Лучевые повреждения органов малого таза у онкогинекологических больных и их лечение» [8]

Важна дифференциальная диагностика между лучевой язвой, местным рецидивом и прогрессированием онкологического заболевания, поэтому после очищения язвы при подозрении выполняется цитологическое или гистологическое исследование.

Описание клинического случая

Больная В., 1979 года рождения (35 лет на момент первого обращения), обратилась 12 марта 2014 г. в ОЛЛП. Больная предъявляла жалобы на появление выделений из влагалища с неприятным запахом, язвенными дефектами во влагалище, отмечала невозможность сидеть и ходить из-за болей в области промежности.

В данном клиническом случае степень ЛП определяли на основании эндоскопической картины циститов и ректитов (классификация по М.С. Бардычеву) и классификации радиотерапевтической онкологической группы, разработанной совместно с Европейской организацией по исследованию и лечению рака (RTOG/EORTC, 1995).

При осмотре влагалища в зеркалах: визуализируются две поверхностные язвы правой и левой боковых стенок, покрытые фибрином. Размеры язв: 5×6 см справа и 3×5 см слева (рис. 2 А, 3 А).

Больная обследована по поводу рака шейки матки — данных за рецидив и метастазы не получено, установлен диагноз: рак шейки матки IIВ стадии (T2bN0M0). ХЛТ в 2012–2013 гг. Суммарная очаговая доза (СОД) в т. А — 59 Гр, в т. В — 53 Гр. Цисплатин — за курс лечения 100 мг. Ремиссия. Лечение онкологического заболевания проводилось в другом центре. Осложнение: поздний лучевой язвенно-некротический эпителиит влагалища (IV степень по классификации RTOG/EORTC). Жалоб у пациентки на симптомы со стороны мочевого пузыря и прямой кишки не было. Выполнялась профилактика ЛП мочевого пузыря и прямой кишки, которая будет описана ниже. Результат лечения представлен на рис. 2, 3 (А, Б).

Проведена консервативная терапия. Местно с обезболивающей целью были назначены: лидокаин с хлоргексидином («Катеджель»), при недостаточном обезболивании добавляли внутримышечно анальгетик со спазмолитиком — метамизол натрия+питофенон+фенпивериния бромид («Ревалгин»), вплоть до наркотического пластыря ТТС фентанила («Дюрогезик»). У данной пациентки ТТС пользовались первые 2 нед, далее «Дюрогезик» не потребовался.

Местное лечение постлучевого язвенно-некротического эпителиита влагалища аналогично ведению гнойных ран и включало: на первом месте — спринцевание влагалища антисептическим раствором (0,05% водным раствором хлоргексидина или 1% раствором перекиси водорода, чередовать по 2 нед) — 2 раза в сутки, далее обрабатывали язвы влагалища мазями: 10% мазь диметилсульфоксид («Димексид», ДМСО), позже с мазью «Синтозон» с ферментным препара-



Рис. 2. А — язва на правой боковой стенке влагалища, через 2 нед после начала лечения; Б — результат после лечения, язва эпителизовалась через 3 мес. Ремиссия лучевого эпителиита влагалища и в настоящий момент (2021 г.). Фотографии со слайда из мультимедийной лекции «Лучевые повреждения органов малого таза у онкогинекологических больных и их лечение» [8]



Рис. 3. А — язва на левой боковой стенке влагалища, до лечения; Б — язва зарубцевалась через 3 мес. Ремиссия ЛП и в настоящий момент (2021 г.). Фотографии со слайда из мультимедийной лекции «Лучевые повреждения органов малого таза у онкогинекологических больных и их лечение» [8]

том трипсином или с очищающей целью также использовали: свечи с трипсином, или бетадиновые на основе иод-повидона, или перевязочный материал «Инадин» (иод-повидон), или «Ируксол» (кlostридиопептидаза+хлорамфеникол), или «Аргосульфан» (сульфатиазол серебра). Среднее время применения каждого препарата около 2 нед, далее — его смена. Показано чаще использовать те препараты, благодаря которым лучше очищается язва. У данной пациентки язвы лучше очищались на мазях с трипсином или свечах с трипсином, или бетадиновых.

Перекись водорода механически очищает и инактивирует органические вещества (протеины, кровь, гной). Обильное пенообразование способствует тромбообразованию и остановке кровотечений из мелких сосудов.

Димексид обладает выраженным противовоспалительным, противоотечным, фибролитическим, обезболивающим действием и способствует более глубокому проникновению других препаратов, поступающих с ним в ткани.

«Синтозон» — многокомпонентная мазь, разработанная в нашем отделении, состоящая

из зарегистрированных препаратов. Содержит глюкокортикоид, антибиотик, несколько видов растительных масел, анестезин, метилурацил. Обладает противовоспалительным, антибактериальным, обезболивающим, питательным эффектом и способствует усилению регенерации тканей.

После очищения язвы показано применять мази: «Синтозон», «Актовегин» или «Солкосерил» (депронизированный гемодериват крови телят), «Метилурацил» (диоксометилтетрагидропиримидин — метилурацил или свечи) или «Колегель с деринатом» (альгинат натрия и дезоксирибонуклеат натрия), чередовать по 2 нед, что способствует лучшей регенерации тканей.

После проведения одного курса лечения (12 дней) и амбулаторного наблюдения в течение 2,5 мес язвы во влагалище зарубцевались (см. рис. 2, 3). Далее была назначена профилактическая терапия: свечи метилурациловые или облепиховые, или мазь «Актовегин», или «Солкосерил» вагинально, по 10 дней каждого месяца, чередовать.

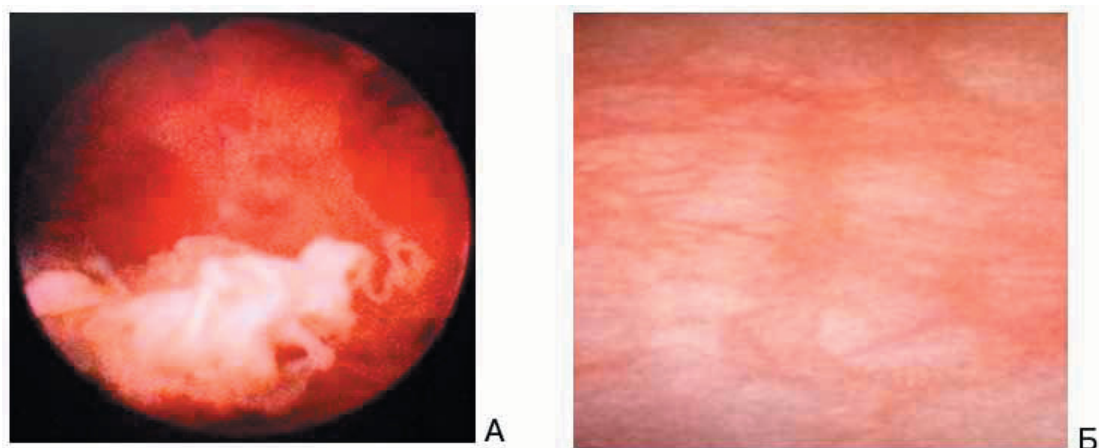


Рис. 4. Цистоскопическая картина у данной пациентки.

А — картина позднего лучевого язвенно-некротического цистита (IV стадии по RTOG/EORTC), до лечения; Б — положительная динамика после лечения (язва зарубцевалась через 6 мес, усиление сосудистого рисунка). Ремиссия ЛП и по настоящее время (2021 г.)

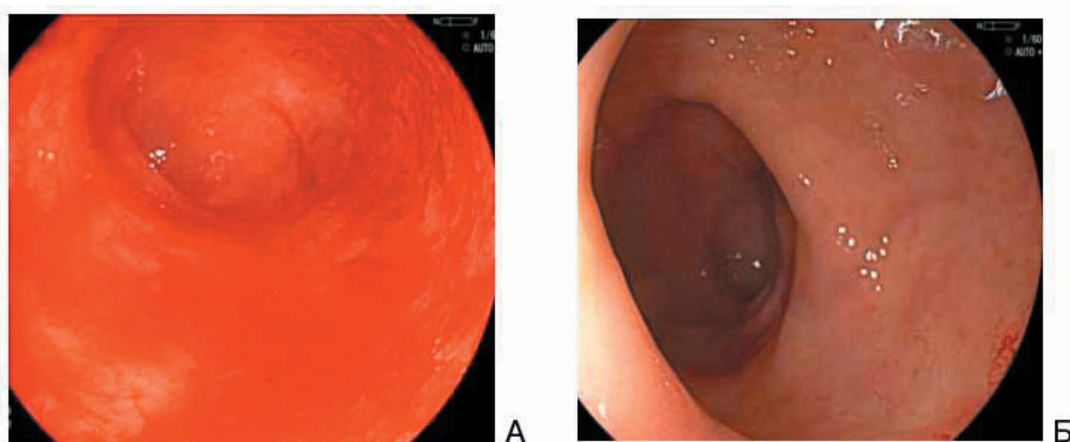


Рис. 5. Эндоскопическая картина при колоноскопии. Пациентка на левом боку. А — картина позднего лучевого геморрагического ректита (II стадии), до лечения; Б — положительная динамика после лечения. Слизистая нормального цвета, с незначительным количеством мелких расширенных извитых сосудов под слизистой, не кровоточит. Ремиссия ЛТ и в настоящее время (2021 г.)

В августе 2014 г. больная с кровотечением из мочевого пузыря поступила в городскую больницу скорой медицинской помощи, где ей была выполнена цистоскопия. Описание: в области дна мочевого пузыря слизистая — гиперемирована, отёчна, кровит, с множеством расширенных мелких сосудов, с язвенным дефектом около 1,5–2 см в диаметре, покрытым фибрином, сразу за треугольником Лъето. Пациентка направлена в МРНЦ с диагнозом: рак шейки матки IV стадии (сT2bN0M0). ХЛТ в 2012–2013 гг.: СОД т. А — 59 Гр, т. В — 53 Гр. Цисплатин 100 мг. Ремиссия. Осложнение: поздний лучевой язвенно-некротический цистит (IV степень по классификации RTOG/EORTC). Жалоб пациентки со стороны влагалища и прямой кишки отмечено не было.

Общая медикаментозная терапия включала вазоактивные («Трентал», «Актовегин» — эти препараты рекомендовано использовать не менее чем через год после лечения злокачественного заболевания без рецидива и прогрессирования), обезболивающие, а также гемостатические, заместительные — по показаниям (при анемии

и гемоглобине ниже 80 г/л), противовоспалительные и антибактериальные препараты при необходимости — по посеву мочи. У данной пациентки переливание компонентов крови не потребовалось. Проводилась гемостатическая терапия (этамзилат в/м и(или) транексамовая кислота — «Транексам» в/в), препараты железа и антибактериальная терапия, т. к. высеялась *E. Coli* — по посеву мочи.

Местная терапия циститов заключалась во введении препаратов в мочевой пузырь при помощи инстилляций. При этом использовался: 10% раствор ДМСО с синтозоном, 1 флакон трипсина и 3% колларгол (при кровотечении) — в 1-й курс лечения; 10% раствор ДМСО с синтозоном и коллегель с деринатом — во 2-й курс лечения (рис. 4, А, Б).

Колларгол обладает «прижигающим» и противовоспалительным действием. Поэтому данный препарат целесообразно применять у больных с буллезной гипертрофией слизистой мочевого пузыря и его шейки и при геморрагических и эрозивно-геморрагических циститах и ректитах.

«Колегель» с деринатом назначают для усиления регенерации тканей.

Язва зарубцевалась через 6 мес. Проведено 2 курса консервативной терапии (с разницей в 3 мес) в ОЛЛП, а между ними пациентка выполняла амбулаторно рекомендации врача. Назначены: «Канефрон» (золототысячника трава+любисточка лекарственного корень+розмарина обыкновенного листья) по 2 табл. 3 раза в день или «Цистон» (цветков двуплодника стебелькового, стеблей камнеломки язычковой, стеблей марены сердцелистной, корневищ сыти пленчатой, семян соломоцвета шероховатого, надземной части ономы прицветковой, целого растения вероники пепельной), или «Фитолизин» (золотарника европейского травы, хвоща травы, горца птичьего травы, пырея ползучего корневищ, лука репчатого шелухи, березы листьев, пажитника сенного семян, петрушки корней, любисточка корней), или «Уролесан» (душицы обыкновенной травы экстракт+клещевины обыкновенной семян масло+моркови дикой семян экстракт+мяты перечной листьев масло+пихты масло+хмеля соплодия) по схеме, чередовала по месяцу, длительно. Выполнялась профилактика ЛП влагища и прямой кишки.

В марте 2015 г. у пациентки появилась примесь крови и слизи в кале, ей выполнена колоноскопия, в результате которой была выявлена картина позднего лучевого геморрагического ректита (II степень по классификации RTOG/EORTC). Жалоб у пациентки со стороны влагища и мочевого пузыря уже не было.

Больной было назначено: диета 5, нормализация стула, контроль артериального давления, ограничение физической нагрузки, в том числе, тяжести не более 2 кг.

Общая медикаментозная терапия такая же, как при лучевых циститах (описана выше). Подробнее консервативная терапия циститов и ректитов описана в наших работах [7–11].

Проведено два курса консервативного лечения в ОЛЛП. Курсы длительностью 12 дней через 6 мес. Местная терапия микроклизмами с 10% раствором ДМСО и синтозоновой эмульсией и с 3% колларголом (при кровотечении) — 1-й курс, с 10% ДМСО раствором и синтозоновой эмульсией и с колегелем и деринатом — 2-й курс лечения, также свечи с адреналином, «Натальсид» (натрия алгинат), гемостатические губки, трубки — при кровотечении. При получении ремиссии ЛП (рис. 5, А, Б), профилактика в течение 10 дней каждого месяца: свечи с метилурацилом и облепихой, чередование, длительно.

Результаты и обсуждение

При ЛТ и ХЛТ рака шейки матки может возникнуть сочетание лучевой патологии близлежа-

щих органов, таких как влагище, мочевого пузыря и ректосигмоидный отдел толстой кишки. ЛП соседних органов могут возникать одновременно или последовательно, как у данной пациентки. Терапию начинают, как можно раньше и с менее инвазивного лечения — консервативного.

В данном клиническом случае не использован полный арсенал консервативного (медикаментозного лечения), не потребовалось присоединения физиотерапевтических методов лечения и гипербарической оксигенации, а также эндоскопического лечения (аргоно-плазменной, лазерной электрокоагуляции, химической коагуляции формалином, криоабляции и пр.) [4–11, 12–22]. Хорошие результаты консервативной терапии были получены в связи со следующими факторами: своевременное обращение и начало лечения больной в специализированном отделении, молодой возраст, отсутствие сопутствующих заболеваний влагища, мочевого пузыря, прямой кишки, хронических заболеваний (сахарный диабет, ожирение, атеросклероза сосудов и др.), операций на органах брюшной полости и малого таза, и вредных привычек (курения). Больная наблюдалась в ОЛЛП с 2014 г., лечилась в отделении до 2016 г., далее наблюдалась каждые 6 мес. Последний раз она была на контрольном осмотре в октябре 2021 г., наблюдается ремиссия ЛП.

При отсутствии лечения, ЛП могут прогрессировать, являясь причиной страданий пациентов и приводить, в крайних случаях, к инвалидизации и к смерти [5, 12, 13].

Консервативная терапия (общая и местная) ЛП эффективна, безопасна и способствует улучшению качества жизни пациентов [3, 7–20]. Эффективность консервативной терапии при циститах, ректитах и эпителиитах влагища и вульвы достигает 80–98% в зависимости от степени тяжести ЛП. Подтверждение этого факта мы можем найти в работах разных российских и зарубежных авторов [7–13, 15–22]. При отсутствии эффекта от консервативной терапии используют эндоскопические методы лечения. Хирургическое лечение необходимо 9–15% больным с ЛП. К нему прибегают в крайних случаях, т.к. впоследствии вероятен высокий риск осложнений и смертности, по данным разных авторов в 3–15%, а облучаемые ткани плохо регенерируют. Самыми тяжёлыми осложнениями являются: межорганные свищи, стенозы органов. Частота формирования свищей достигает до 10%, а временной интервал с момента облучения может составлять от 3 мес до 30 и более лет. До 15% случаев могут формироваться повторные послеоперационные постлучевые свищи [5, 21].

Обязательна профилактика ЛП в виде циклов: 10 дней каждого месяца, т.к. симптомы

могут обостряться, как при любом хроническом заболевании [7–12].

Выводы

Таким образом, при ЛТ и ХЛТ рака шейки матки может возникать сочетание лучевой патологии близлежащих органов (влагалища, мочевого пузыря, прямой кишки) одновременно или в разное время, как у данной пациентки.

Терапию начинают с менее инвазивного метода — консервативного, который должен быть комплексным и включать общее и местное лечение, он эффективен, безопасен и способствует улучшению качества жизни больных.

При отсутствии эффективности от консервативного лечения показано эндоскопическое и хирургическое лечение.

Разработка методов лечения ЛП не стоит на месте и продолжает развиваться, т. к. при увеличении продолжительности жизни больных с онкологическим заболеванием на первое место выходит качество жизни [7, 8, 10, 16, 18, 22].

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Столярова И.В., Винокуров В.А. Проблемы больных после лечения рака шейки матки (профилактика и лечение постлучевых осложнений) // Практическая онкология. 2002;3(3):220–227 [Stolyarova IV, Vinokurov VA. Problems of patients after treatment of cervical cancer (prevention and treatment of post-radiation complications) // *Prakticheskaya onkologiya*. 2002;3(3):220–227 (In Russ.)].
- Дунаева Е.А., Бойко А.В., Демидова Л.В. и др. Консервативные методы профилактики и лечения лучевых повреждений у больных злокачественными новообразованиями женских половых органов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2015;60(5):59–73 [Dunaeva EA, Boyko AV, Demidova LV et al. Conservative methods of prevention and treatment of radiation complications in patients with malignant neoplasms of female genital organs // *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost*. 2015;60(5):59–73 (In Russ.)].
- Шейко Е.А., Родионова О.Г., Шихлярова А.И. и др. Квантовая медицина при лечении лучевых поражений органов малого таза (обзор литературы) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016(8–4):542–549 [Sheiko EA, Rodionova OG, Shikhlyarova AI et al. Quantum medicine in the treatment of radiation lesions of the pelvic organs (literature review) // *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy*. 2016(8–4):542–549 (In Russ.)].
- Пасов В.В., Курпешева А.К., Терехов О.В. Местные лучевые повреждения у онкологических больных (консервативное лечение) // Терапевтическая радиология / Под ред. Цыба А.Ф., Мардынского Ю.С. М.: Медицинская книга, 2010. Гл. 15:505–550 [Pasov VV, Kurpesheva AK, Terekhov OV. Local radiation injuries in cancer patients (conservative treatment). *Therapeutic radiology* / Ed by Tsyb AF, Mardynsky YuS. M.: *Meditinskaya kniga*, 2010. Chapter 15:505–550. (In Russ.)].
- Паньшин Г.А., Рыбаков Ю.Н., Близиуков О.П., Зотов В.К. К вопросу о местных лучевых повреждениях прямой кишки у больных раком шейки матки (обзор) // Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики. 2010;2(10):5 [Panshin GA, Rybakov YuN, Bliznyukov OP, Zotov VK. On the question of local radiation injuries of the rectum in patients with cervical cancer (overview) // *Vestnik Rossiiskogo nauchnogo tsentra rentgenradiologii*. 2010;2(10):5 (In Russ.)].
- Семирджанянц Э.Г., Петровский А.В., Фанштейн И.А. и др. Хирургическая реабилитация больных с постлучевыми ректо-вагинальными свищами при раке шейки матки // Колопроктология. 2013;46(4):13–17 [Semirdzhanjants JeG, Petrovskij AV, Fanshtein IA et al. Surgical correction of rectovaginal fistulas caused by radiotherapy for cervical cancer // *Koloproktologiya*. 2013;46(4):13–17 (In Russ.)].
- Сычева И.В. Лечение лучевых повреждений органов малого таза после лучевой терапии рака предстательной железы // Сибирский онкологический журнал. 2018;17(3):64–71. doi:10.21294/1814-4861-2018-17-3-64-71 [Sycheva IV. Treatment of radiation-induced pelvic damage after radiation therapy for prostate cancer // *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*. 2018;17(3):64–71 (In Russ.)]. doi:10.21294/1814-4861-2018-17-3-64-71
- Сычева И.В. Лучевые повреждения органов малого таза у онкогинекологических больных и их лечение: свидетельство о регистрации базы данных RU 2020620609, 27.03.2020. Заявка № 2020620650 от 20.03.2020 г. // Программы ЭВМ. Базы данных. Топологии интегральных микросхем. М: ФИПС, 2020;4 [Sycheva I.V. Radiation injuries of the pelvic organs in oncogynecological patients and their treatment: certificate of registration of the database RU 2020620609, 27.03.2020. Application № 2020620650 of 20.03.2020. Computer programs. Databases. Topologies of integrated circuits. Moscow: FIPS, 2020;4 (In Russ.)].
- Сычева И.В., Каприн А.Д., Пасов В.В., Иванов С.А. Лечение поздних лучевых повреждений после брахитерапии и сочетанной лучевой терапии рака предстательной железы // Вопросы урологии и андрологии. 2014;3(3):15–20 [Sycheva IV, Kaprin AD, Pasov VV, Ivanov SA. Treatment of delayed radiation lesions after brachytherapy and combined radiotherapy for prostate cancer // *Voprosy urologii i andrologii*. 2014;3(3):15–20 (In Russ.)].
- Топчий Т.Б., Сычева И.В., Рухадзе Г.О. и др. Лучевые проктиты: пособие для врачей. М: Прима Принт, 2019 [Topchiy TB, Sycheva IV, Rukhadze GO et al. *Radiation proctitis: a manual for doctors*. M: Prima Print, 2019 (In Russ.)].
- Boyko I, Pasov V, Sycheva IV, Kurpesheva A. Radiation injuries in patients with prostate cancer after interstitial

- radiation therapy with sealed I-125-sources and concurrent radiation therapy // *Annals of Oncology*. 2010;21(S8):303.
12. Fawaz ZS, Barkati M, Beauchemin MC et al. Cervical necrosis after chemoradiation for cervical cancer: case series and literature review // *Radiat. Oncol.* 2013;8:220. doi:10.1186/1748-717X-8-220
 13. Kirchheiner K, Fidarova E, Nout R.A et al. Radiation-induced morphological changes in the vagina // *Strahlenther. Onkol.* 2012;188(11):1010–7. doi:10.1007/s00066-012-0222-0
 14. Leiper K, Morris Al. Treatment of radiation proctitis // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. 2007;19(9):724–729.
 15. Cotti G, Seid V, Araujo S et al. Conservative therapies for hemorrhagic radiation proctitis: a review // *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Sao Paulo*. 2000;58(5):284–92. doi:10.1590/s0041-87812003000500008
 16. Delishaj D, Barcellini A, D'Amico R et al. Vaginal toxicity after high-dose-rate endovaginal brachytherapy: 20 years of results // *J. Contemp Brachytherapy*. 2018;10(6):559–566. doi:10.5114/jcb.2018.79713
 17. Payne H, Adamson A, Bahl A et al. Chemical-and radiation-induced haemorrhagic cystitis: current treatments and challenges // *B.J.U. Int.* 2013;112(7):885–97.
 18. Zwaans BMM, Lamb LE, Bartolone S et al. Cancer survivorship issues with radiation and hemorrhagic cystitis in gynecological malignancies // *Int. Urol. Nephrol.* 2018;50(10):1745–1751. doi:10.1007/s11255-018-1970-2
 19. Giannitsas K, Athanasopoulos A. Intravesical therapies for radiation cystitis // *Curr. Urol.* 2015;8(4):169–174. doi:10.1159/000365711
 20. Mendenhall WM, Henderson JA, Hoppe BS et al. Hemorrhagic radiation cystitis // *Am. J. Clin. Oncol.* 2015;38(3):331–6. doi:10.1097/COC.000000000000016
 21. Hoffman KE, Horowitz NS, Russell AH. Healing of vulvo-vaginal radionecrosis following revascularization // *Gynecol. Oncol.* 2007;106(1):262–264.
 22. Helissey C, Cavallero S, Brossard C et al. Chronic inflammation and radiation-induced cystitis: molecular background and therapeutic perspectives // *Cells*. 2020;24(10):21. doi:10.3390/cells10010021

Поступила в редакцию 15.11.2021 г.

I.V. Sycheva, A.D. Kaprin, S.A. Ivanov

The combination of late radiation injuries of the pelvic organs in a patient after chemoradiotherapy of cervical cancer II b (cT2bN0M0) and their treatment (clinical example)

Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia

A clinical case of successful conservative treatment of radiation injuries (RI) of the pelvic organs (late radiation ulcerative-necrotic epithelitis of the vagina — ulceration of the vagina, late radiation ulcerative-necrotic cystitis and late radiation hemorrhagic rectitis) after chemoradiotherapy for IIB (cT2bN0M0) cervical cancer is presented. There are still no standards for the treatment of RI either in our country or abroad. After treatment, the patient is observed in our department for 5 years (every six months) without relapses and progression of the main oncological disease and exacerbations of radiation injuries. This pathology is an important object for study. In cases of non-effective conservative treatment, endoscopic or subsequent surgical intervention is indicated.

Key words: cervical cancer, chemoradiotherapy, radiation injuries, vaginal radiation epithelitis (ulceration of the vagina), radiation cystitis, radiation rectitis (radiation proctitis)

М.Э. Топузов, С.М. Басок, П.В. Кустов О.А. Абинов

Суперселективная эмболизация ветвей почечной артерии, как метод выбора оперативного лечения гигантской ангиомиолипомы почки

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

Представлен случай оперативного лечения гигантской спорадической ангиомиолипомы почки.

Согласно определению, ангиомиолипома представляет собой высокоактивную сосудистую доброкачественную опухоль, состоящую из клеток эндотелия, гладких мышц и адипозной ткани.

В диагностический стандарт входит ультразвуковая диагностика и компьютерная томография. У представленной пациентки в нижнем сегменте левой почки определяется гигантская подкапсулярная липома с выраженным ангиоматозным компонентом, размерами 64×40×82 мм.

Основным методом лечения данного заболевания является оперативный, в данном случае в качестве первого этапа выбрано малоинвазивное оперативное вмешательство — суперселективная эмболизация ветвей левой почечной артерии. При выполнении селективной ангиографии был выявлен симптом патологической неоваскуляризации. Через микрокатетер произведена эмболизация ветвей левой почечной артерии эмбосферами.

В послеоперационном периоде пациентка отметила снижение интенсивности болевого синдрома, вплоть до его полного исчезновения. В случаях с образованиями больше 4–5 см в диаметре эмболизация может быть рассмотрена в качестве первого этапа оперативного лечения. Дальнейшее уменьшение образования в объеме сделает возможным выполнение второго этапа оперативного лечения — лапароскопической резекции почки.

Ангиомиолипома почки таких размеров является редкой патологией. Подобные образования составляют порядка 0,3–3% в популяции, а методы их лечения не всегда однозначны. Именно поэтому каждый клинический случай очень важен, и по-своему интересен, а также является ценным в плане накопления опыта лечения подобных пациентов.

Ключевые слова: ангиомиолипома почки, суперселективная эмболизация ветвей почечной артерии

Введение

Термин «ангиомиолипома» ввели в употребление G.S. Morgan и соавт. в 1951 г., а в СССР — В.А. Самсонов в 1970 г. До этого подобные образования было принято называть гамартомами. В большинстве случаев ангиомиолипома выявляется как солитарная опухоль, в 30% случаев процесс носит множественный характер, а у 15% пациентов обнаруживается билатерально в почках, либо надпочечниках. Чаще всего ангиомиолипома поражает почки, в 30–40% случаев протекает бессимптомно.

Ангиомиолипома в 80–90% является самостоятельным спорадическим заболеванием, в остальных случаях ассоциирована с лимфангиолейомиоматозом и туберозным склерозом. Согласно определению, представляет собой высокоактивную сосудистую опухоль, как правило, доброкачественную, состоящую из клеток эндотелия, гладких мышц и адипозной ткани [1].

Подобные образования составляют примерно 0,3–3% в популяции, тогда как по результатам патогистологических исследований объемных образований почек выявляются в 1–3% случаев [1, 2]. Характерно поражение правой почки, наблюдающееся в 80% случаев. Соотношение женщин к мужчинам составляет 2,6:1; возраст пациентов колеблется от 26 до 72 лет и в среднем равен 41 году [3]. У больных, страдающих туберозным склерозом, ангиомиолипомы развиваются в более молодом возрасте [1].

Во время выполнения УЗИ ангиомиолипома в почке визуализируется как патогномичное гиперэхогенное образование без видимой при доплерографии васкуляризации. На КТ внутри образования определяются гиподенсные участки адипозной ткани. Всем пациентам с бессимптомной единичной ангиомиолипомой менее 4 см в диаметре рекомендуется динамическое наблюдение, в том числе ежегодное УЗИ почек [4]. В случае продолжающегося увеличения размеров опухоли и развития риска компрессии почки и кровотечения рекомендуется выполнение оперативного вмешательства (энуклеация, резекция почки, нефрэктомия), либо малоинва-

живные методы лечения (эмболизация почечных сосудов, радиочастотная или криоабляция, лапароскопическая резекция почки). Органосохраняющие оперативные вмешательства являются методом выбора. При большом размере опухоли (>4–5 см) рекомендуется выполнение предварительной эмболизации с целью сморщивания и уменьшения объема образования, а также сохранения функционирующей паренхимы почки, что облегчит проведение второго этапа оперативного лечения — органосохраняющей операции (лапароскопической резекции почки).

Описание клинического случая

Пациентка З., 41 год, поступила в клинику урологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России в марте 2020 г. с жалобами на постоянные давящие боли в поясничной области слева, которые начались за несколько месяцев до госпитализации. По данным обзорной рентгенографии рентгенконтрастных конкрементов выявлено не было, по результатам УЗИ чашечно-лоханочная система левой почки не расширена, в рамках продолжения диагностического поиска была выполнена мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастированием.

Заключение: в нижнем сегменте левой почки определяется гигантская подкапсулярная липома с выраженным ангиоматозным компонентом, размерами 64×40×82 мм (рис. 1). Паранефральная клетчатка не изменена, фасция Герота интактна. Для морфологической верификации диагноза была выполнена пункционная биопсия левой почки. Заключение: микро: опухоль состоит из веретеновидных миоцитов со слабым полиморфизмом, жировых клеток и кровеносных сосудов. Cytokeratin, EMA, S100 — негативны. HMB-45, SMA, Melan A — положительны. Заключение: ангиомиолипома почки. ICD-O code 8860/0.

На основании результатов комплексного лабораторно-инструментального исследования была выполнена ангиография почечных артерий и эмболизация левой почечной артерии.

Левая почечная артерия селективно катетеризирована диагностическим катетером MP2-5F (рис. 2, рис. 3).

В нижнем сегменте почки по наружной поверхности субкапсулярно выявляется дополнительное депонирование рентгеноконтрастного вещества диаметром 4–5 см, без четких границ (полный отмыв в течение 9–10 с) с симптомом патологической неоваскуляризации. Гайд-катетер JR3 6F установлен в устье левой почечной артерии. Проводник PowerTurn 0,014 заведен в

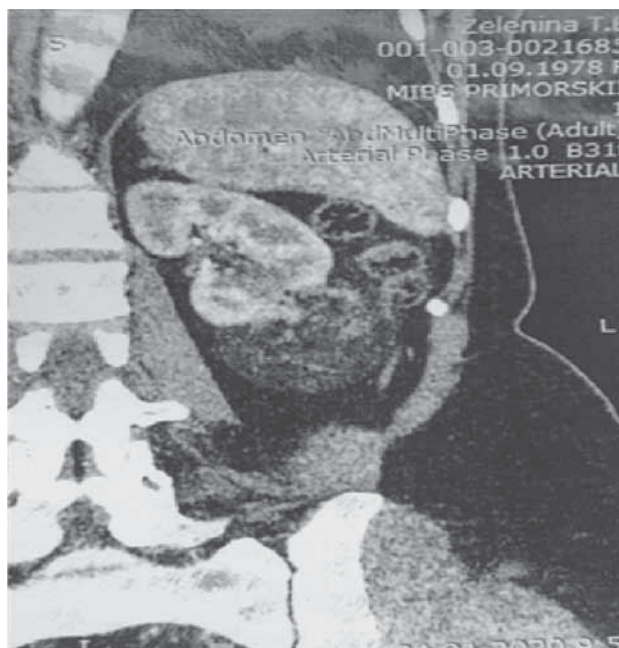


Рис. 1. Компьютерная томография органов мочевыделительной системы с контрастированием, отложенная фаза, коронарная проекция

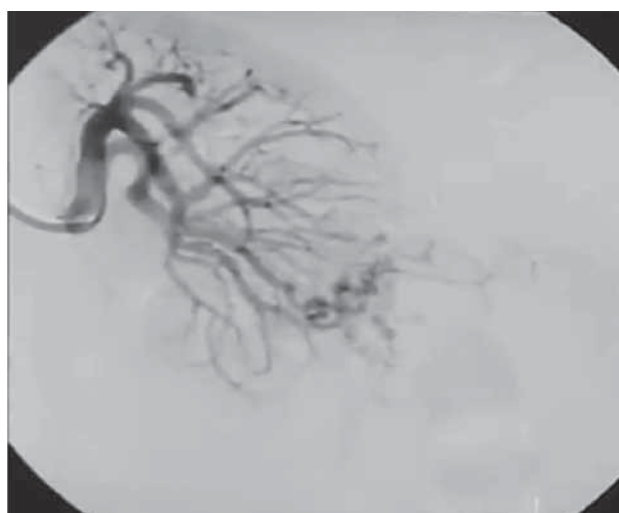


Рис. 2. Селективная ангиография системы левой почечной артерии, дополнительный сосудистый контур \varnothing 4–5 см

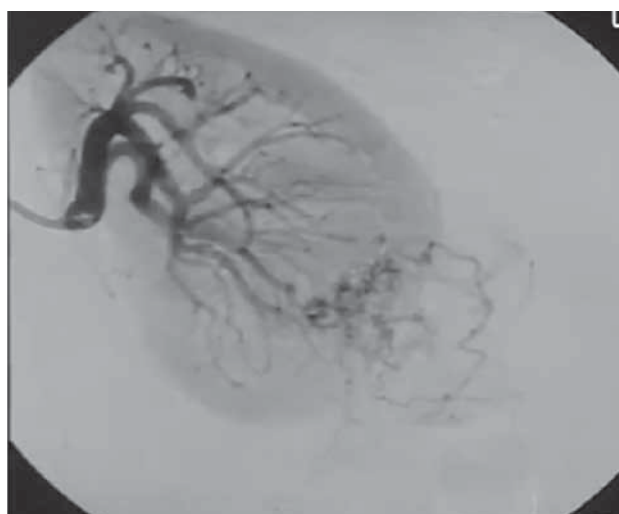


Рис. 3. Селективная ангиография системы левой почечной артерии

междолевую артерию в бассейне центральной артерии. При селективной ангиографии выявлен симптом патологической неоваскуляризации. Через микрокатетер произведена эмболизация эмбосферами Contour 500-710 microns (рис. 4).



Рис. 4. Селективная ангиография системы левой почечной артерии, выполнена эмболизация эмбосферами Contour 500-710 microns

В послеоперационном периоде пациентка отметила снижение интенсивности болевого синдрома, вплоть до его полного исчезновения. Выписана из стационара с улучшением. Рекомендовано выполнение УЗИ почек через 1 мес после выписки из стационара и выполнение КТ почек через 6 мес после процедуры эмболизации ветвей левой почечной артерии.

Заключение

В клинике урологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова опыт применения эндоваскулярных методов оперативного лечения больных с ангиомиолипомой почки показывает, что эмболизация может быть высокоэффективным и безопасным методом малоинвазивного лечения этой группы пациентов.

В зависимости от полученных данных КТ в отдаленном периоде будет рассмотрен вопрос о целесообразности проведении второго этапа оперативного лечения — лапароскопической резекции почки.

Для рекомендации выполнения эмболизации в качестве рутинной оперативной практики (как монолечение) ангиомиолипомы необходимо продолжить дальнейшее изучение этого метода лечения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Martignoni G, Amin MB. Angiomyolipoma. Pathology and Genetics of Tumours of Urinary System and Male Genital Organs / Ed. John N. Eble, Guido Sauter, Jonathan I. Epstein, Isabell A. Sesterhenn. Lyon: IARC Press, 2004:6567.
2. Weiss MA, Mills SE. Neoplasms of the urinary tract. Vol. 5: Atlas of genitourinary tract disorders. 1991. Chapter 11. P. 11.211.58 doi:10.1016/b978-070202823-6.50127-5
3. Rabenou R.A., Charles H.W. Differentiation of Sporadic Versus Tuberous Sclerosis Complex-Associated Angiomyolipoma. 2015. doi:10.2214/ajr.14.14255
4. Permpongkosol S, Link RE, Solomon SB, Kavoussi LR. Results of computerized tomography guided percutaneous ablation of renal masses with nondiagnostic pre-ablation pathological findings // J Urol. 2006;176(2):463–467. doi:10.1016/j.juro.2006.03.039

Поступила в редакцию 23.09.2021 г.

M.E. Topuzov, S.M. Basok, P.V. Kustov, O.A. Abinov

Superselective embolization of the branches of the renal artery, as a method of choice for surgical treatment of giant kidney angiomyolipoma

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St Peterburg, Russia

The case of surgical treatment of giant sporadic angiomyolipoma of the kidney is presented.

By definition, an angiomyolipoma is a highly active vascular benign tumor consisting of endothelial cells, smooth muscles and adipose tissue.

The diagnostic standard includes ultrasound diagnostics and computed tomography. The presented patient has in the lower segment of the left kidney, a giant subcapsular lipoma with a pronounced angiomatous component, 64×40×82 mm in size.

The main method of treatment for this disease is surgical. In this case, the minimally invasive surgical intervention was chosen as the first stage: superselective embolization of the branches of the left renal artery. Selective angiography revealed a symptom of pathological neovascularization. Through the microcatheter, embolization of the branches of the left renal artery by embospheres was performed.

In the postoperative period, the patient noted a decrease in the intensity of the pain syndrome, up to its complete disappearance. In the case of formations larger than 4-5 cm in diameter, embolization can be considered as the first stage of the surgical operation. Further reduction of the education in volume can allow the second stage of surgical treatment to be performed — laparoscopic kidney resection.

Angiomyolipoma of the kidney of this size is a rather rare pathology. Similar formations make up approximately 0.3–3% in the population and the methods of their treatment are not always unambiguous.

Therefore, we believe that each clinical case is very important and interesting in its own way and is also valuable in terms of accumulating experience in the treatment of such patients.

Key words: kidney angiomyolipoma, superselective embolization of the branches of the renal artery

М.Э. Топузов, С.М. Басок, Р.Э. Топузов, П.В. Кустов, О.А. Абинов

Метахронный метастаз почечно-клеточного рака через 21 год после операции

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

На 2018 г. распространенность рака почки (РП) составляет 3,9% от всех случаев онкологических заболеваний в Российской Федерации. 5-летняя выживаемость пациентов с РП составляет примерно 60%, тогда как при наличии отдаленных метастазов 5-летняя выживаемость составляет от 5 до 9%.

Представлен случай оперативного лечения больного с метахронным метастазом светлоклеточного почечно-клеточного рака правой почки в паранефральную клетчатку контралатеральной единственной левой почки. В 1999 г. пациенту была выполнена радикальная нефрэктомия справа по поводу РП. Данных за отдаленные метастазы получено не было, химиотерапия пациенту не проводилась, после оперативного вмешательства наблюдался амбулаторно у онколога. Снят с учета онколога через 5 лет.

С 2019 г. пациент начал отмечать рецидивы почечной колики, в марте 2020 г. был госпитализирован в клинику урологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова по экстренным показаниям с клинической картиной почечной колики слева. Пациенту выполнено МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. Было выявлено образование забрюшинного пространства слева, размерами 11,0×10,1×9,2 см, накапливающее контрастный препарат и прилежащее к левой почке. Данных за прочие очаговые образования в брюшной полости нет. Левая почка расположена типично, увеличена в размерах.

Пациенту выполнено оперативное вмешательство в объеме резекции забрюшинного образования. По результатам гистологического исследования картина больше соответствует метастазу светлоклеточного почечно-клеточного рака почки Grade 1. ICD-0 8310/3.

Представленный клинический случай имеет ценность так как метахронный метастаз РП был обнаружен только через 21 год, при этом имел внеорганическое расположение в забрюшинном пространстве, плотно прилегал к почке, но не прорастал в почечную капсулу.

Исходя из этого, мы считаем важным продолжение наблюдения за пациентами после проведения радикальной нефрэктомии по поводу новообразования почки даже за пределами 5-летней выживаемости.

Ключевые слова: светлоклеточный почечно-клеточный рак, метахронный метастаз, интактная контралатеральная почка

Введение

На 2018 г. распространенность рака почки (РП) составляет 3,9% от всех случаев онкологических заболеваний в Российской Федерации. Прирост заболеваемости РП в последние годы возрастает. В РФ, начиная с 2008 г., прирост заболеваемости РП составил 38,49%, а абсолютное число впервые выявленных случаев заболевания злокачественными новообразованиями (ЗНО) почки на 2018 г. составило 2429 случаев. Средний возраст пациентов с впервые установленным диагнозом составил 62,8 лет. 5-летняя выживаемость пациентов с РП составляет примерно 60%, тогда как при наличии отдаленных метастазов 5-летняя выживаемость составляет от 5 до 9%.

Риск метастазирования РП очень высок. Уже на момент установления диагноза в 25% случаев обнаруживаются отдаленные метастазы. Даже после проведения радикальной нефрэктомии риск обнаружения метахронных метастазов остается на очень высоком уровне, и выживаемость данных больных составляет менее 9% за 5 лет. Наиболее частые зоны метастазирования — легкие, кости, надпочечники, печень и головной мозг. Основная клиническая проблема заключается в том, что метастазы РП устойчивы к таргетным методам лечения.

Мы не нашли в доступных источниках литературы описания случаев обнаружения у пациентов забрюшинных метастазов, интимно прилегающих к единственной почке, в столь отдаленном временном периоде после выполненной нефрэктомии по поводу РП. Приводим описание собственного клинического наблюдения.

Описание клинического случая

Пациенту М., 58 лет, в 1999 г. была выполнена радикальная нефрэктомия по поводу ЗНО правой почки, данных за отдаленные метастазы получено не было, химиотерапия пациенту не проводилась, в течении 5 лет наблюдался амбулаторно у онколога по месту жительства. Через 5 лет после выполнения УЗИ, при котором данных за наличие новообразования не было выявлено, снят с учета онколога.

С 2019 г. больной стал отмечать периодические тянущие боли в поясничной области слева. В декабре 2019 г. обратился в поликлинику по месту жительства, где после дообследования было обнаружено забрюшинное образование в области левой почки.

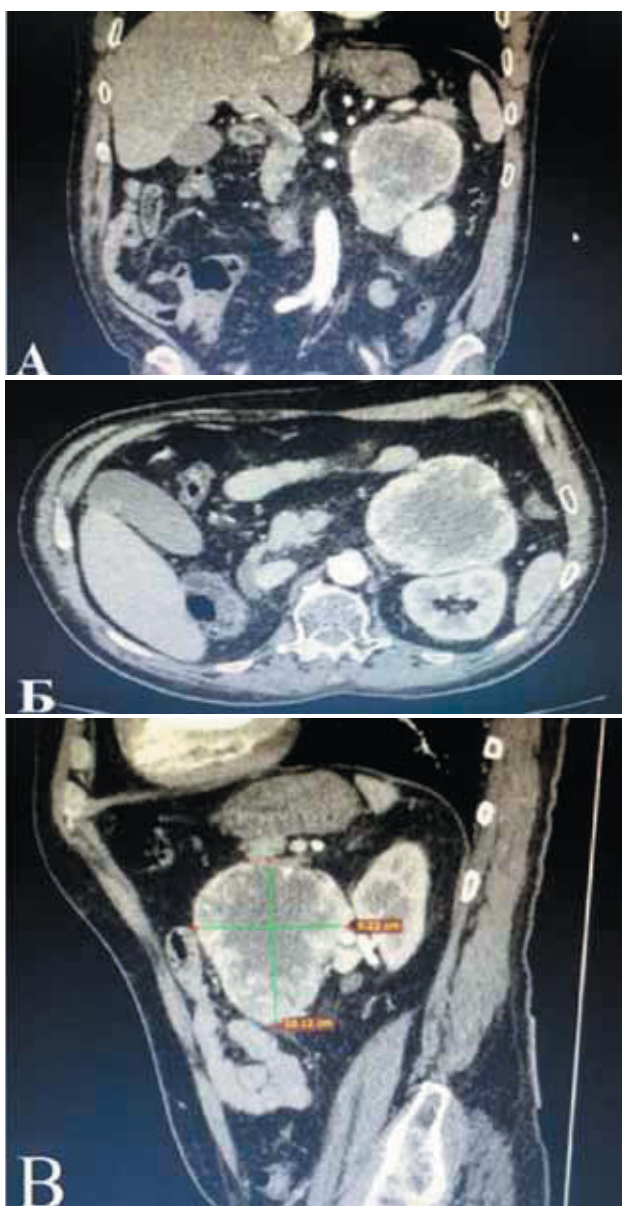


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. Забрюшинное образование слева размером 11,0×10,1×9,2 см. накапливающее контрастный препарат, прилежащее к левой почке (А — фронтальная проекция; Б — аксиальная проекция; В — сагиттальная проекция)

В марте 2020 г. пациент госпитализируется в клинику урологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, где при мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием выявлено забрюшинное образование слева размером 11,0×10,1×9,2 см, накапливающее контрастный препарат, прилежащее к левой почке (рис. 1).



Рис. 2. Макропрепарат удаленного новообразования размерами 11,0×9,0×9,5 см



Рис. 3. Разрез макропрепарата удаленного новообразования, в центре которого волокнисто-коллоидное серое образование с расходящимися тяжами к периферии в сторону соединительнотканной капсулы

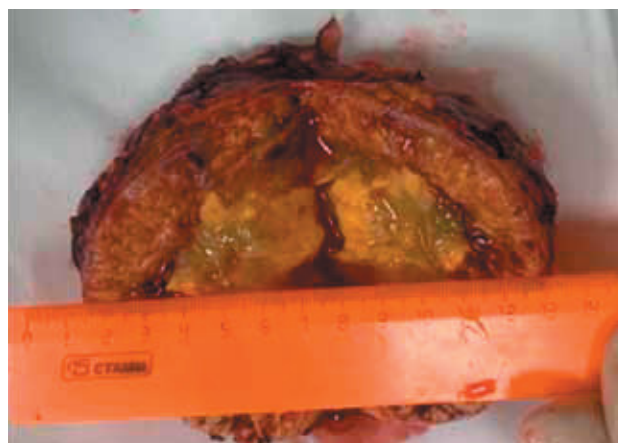


Рис. 4. Разрез макропрепарата удаленного новообразования. Ткань между тяжами желто-оранжевого цвета до 8 см в диаметре

Данных за прочие очаговые образования в брюшной полости нет. Единственная левая почка расположена типично, увеличена в размерах. Забрюшинные лимфатические узлы в доступных исследованию участках не определяются, подвздошные лимфатические узлы справа и слева не регистрируются. Нижняя полая вена без признаков тромбоза.

20.03.2020 г. пациенту выполнено лапароскопическое удаление забрюшинного образования слева.

Заключение гистологического исследования послеоперационного материала. Макропрепарат: округлый фрагмент ткани 11,0×9,0×9,5 см, плотной консистенции (рис. 2).

На разрезе в центре волокнисто-коллоидное серое образование (рис. 3) с расходящимися тяжами к периферии в сторону соединительнотканной капсулы. Ткань между тяжами желто-оранжевого цвета (рис. 4).

Микропрепарат: злокачественная опухоль, построенная из клеток со светлой цитоплазмой полигональной формы с мелкими гиперхромными ядрами с плотным хроматином, ядрышки не определяются при 100-кратном увеличении.

Заключение: Гистологическая картина больше соответствует метастазу светлоклеточного почечно-клеточного рака почки Grade 1. ICD-0 8310/3.

Обсуждение

На протяжении двух десятилетий заболеваемость РП в РФ постоянно растет, что связано с увеличением доли пожилого населения и повышением эффективности выявления заболеваний с помощью новых методов диагностики. Также большую роль играет недостаточно эффективная система профилактики и предотвращения заболеваний.

По различным данным частота метастазирования в контралатеральную почку составляет примерно 25% случаев. При этом сроки контралатерального метастазирования обычно колеблются от нескольких месяцев до 5 лет, в редких случаях в литературе описаны наблюдения до 16 лет.

Ситуация осложняется тем, что у пациентов с метастазами РП, зачастую почка является единственной и проведение оперативного вмешательства сопряжено с высокими рисками, но, к сожалению, частота полных ответов при таргетной терапии остается невысокой.

Представленный клинический случай имеет ценность так как метастаз РП был обнаружен только через 21 год, при этом имел внеорганное расположение в забрюшин-

ном пространстве, плотно прилегал к почке, но не прорастал в почечную капсулу. Исходя из этого, мы считаем важным продолжение наблюдения за пациентами после проведения радикальной нефрэктомии по поводу новообразования почки даже за пределами 5-летней выживаемости.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Москва, 2019:250 [Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow, 2019:250.].
2. Wang W, Li H, Li Y et al. Metachronous metastasis to contralateral retroperitoneal adipose tissue after radical nephrectomy: a case report and review of the literature // J Int Med Res. 2019;47(2):1035–1042. doi:10.1177/0300060518816174
3. Mian BM, Bhadkamkar N, Slaton JW et al. Prognostic factors and survival of patients with sarcomatoid renal cell carcinoma // J Urol. 2002.
4. Shields LB, Kalebasty AR. Metastatic clear cell renal cell carcinoma in isolated retroperitoneal lymph node without evidence of primary tumor in kidneys: A case report // World J Clin Oncol. 2020;11(2):103–109. doi:10.5306/wjco.v11.i2.103

Поступила в редакцию 23.09.2021 г.

*M.E. Topuzov, S.M. Basok, R.E. Topuzov,
P.V. Kustov, O.A. Abinov*

Metachronous metastasis of renal cell carcinoma, 21 years after surgery

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

On the 2018, the prevalence of kidney cancer is 3.9% of all cases of cancer in the Russian Federation. The 5-year survival rate patients with RP is approximately 60%, while in the presence of distant metastases, the 5-year survival rate is from 5 to 9%.

The case presented of operational treatment of a patient with metachronous metastasis clear-cell renal cell cancer of the right kidney into the paranephric cellulose of the contralateral the only left kidney. In 1999, the patient underwent a radical nephrectomy on the right side regarding kidney carcinoma. No data for distant metastases were received, chemotherapy was not carried out for the patient, after surgery was observed on an outpatient basis by an oncologist. Removed from the register by an oncologist after 5 years.

Since 2019, the patient began to notice relapses of renal colic, in March 2020 he was hospitalized in the urology department of the North-Western Medical University named after I.I. Mechnikov, according to emergency indications with a clinical picture of renal colic on the left. The patient underwent MSCT of the abdominal organs with intravenous contrast. The formation of retroperitoneal space on the left was revealed, measuring 11.0×10.1×9.2 cm, accumulating contrast and adjacent to the left kidney. There are no data for other focal formations in the abdominal cavity. The left kidney is located typically, increased in size.

The patient underwent surgery in the amount of resection of retroperitoneal education.

According to the results of histological examination: the picture more corresponds to with metastasis of clear cell renal-cell carcinoma of the kidney Grade 1. ICD-0 8310/3.

The presented clinical case is valuable in that kidney carcinoma metachronic metastasis was detected only after 21 years, at the same time, it had an extraorgan arrangement in the retroperitoneal space, lying tightly on the kidney, but did not grow into the renal capsule. Based on this, we consider it important to continue monitoring patients after radical nephrectomy about a kidney tumor, even beyond the pale of 5 year survival.

Key words: clear-cell renal-cell carcinoma, metachronic metastasis, intact contralateral kidney

Б. Экспериментальные исследования

© Коллектив авторов, 2022
УДК 616-006.484:612.086
DOI 10.37469/0507-3758-2022-68-1-113-117

Вопросы онкологии, 2022. Том 68, № 1

*В.Ф. Дубровская, М.П. Самойлович, Н.А. Костеников, Е.Г. Кованько, О.А. Шашкова,
Л.А. Терехина, М.С. Мухина*

Изменения параметров внутриопухолевых и дистанционно расположенных микрососудов в процессе роста глиобластомы, имплантированной в мозг крыс

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова»
Минздрава Российской Федерации, Санкт-Петербург

Целью работы явилось изучение размеров микрососудов в имплантированной в мозг глиобластоме в процессе ее роста, а также в удаленно расположенных зонах мозга и в тканях, не имеющих общего кровообращения с мозгом у крыс с глиобластомой.

Материалы и методы. Исследования проведены на гистологических препаратах морфометрическим методом на протяжении от 6 ч до 18 сут после имплантации опухоли в мозг крыс.

Результаты. Зарегистрировано нарастание доли (%) микрососудов с широким диаметром как в самой опухоли, так и в удаленных зонах ткани обоих полушарий мозга. Аналогичная направленность изменений имела место и в динамике площадей микрососудов на срезах ушной раковины крыс, не имеющей общего кровообращения с головным мозгом.

Выводы. Полученные данные позволяют обосновать целесообразность дальнейшего выявления дистанционных тестов для оценки размеров опухоли в ходе разработки новых лечебных мероприятий.

Ключевые слова: глиобластома, морфометрия, диаметр микрососудов

Введение

Глиобластома (ГБ), являясь первичной злокачественной опухолью головного мозга, встречается с частотой не менее 15% среди всех первичных опухолей ЦНС [1]. Широкий спектр клинико-неврологической симптоматики, выявляемой, главным образом, на поздних стадиях развития опухоли, затрудняет раннюю диагностику и снижает эффективность лечебных мероприятий. Несмотря на использование современных методов воздействия на опухоль, таких как нейро- и радиохirurgия, химиотерапия, лучевое лечение, продолжительность жизни пациентов с

ГБ IV степени злокачественности не превышает 14 мес [1, 2]. В последние годы внимание экспериментаторов и клиницистов привлечено к изучению методов блокады ангиогенеза как способу замедления роста опухоли [3–6]. Однако использование различных по химическому составу и механизму действия ингибиторов ангиогенеза до настоящего времени не позволило кардинально решить проблему торможения роста и раннего метастазирования ГБ [1, 7, 8]. Имеющиеся данные недостаточны для понимания действия образуемых ГБ медиаторов на ангиогенез и на структурно-функциональные характеристики микрососудистой сети как в самой опухоли, так и в ткани мозга.

Задачей работы явилось изучение размерных характеристик микрососудов в имплантированной ГБ в процессе ее роста, а также в удаленно расположенных зонах мозга и в тканях, не имеющих общего кровообращения с мозгом у крыс с ГБ.

Материалы и методы

В исследование было включено 45 белых беспородных крыс-самцов с массой тела 200–220 г. Опыты проводились в соответствии с требованиями и условиями, изложенными в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава РФ № 199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Крысам интракраниально имплантировали клетки глиомы С6, которая по своим свойствам наиболее близка мультиформной глиобластоме человека [9]. Способ имплантации ГБ и метод морфометрического исследования описаны нами ранее [10]. Через 6 ч, а также на 1-, 3-, 7-, 14-е и 18-е сутки животных выводили из опыта внутримышечным введением двойной дозы «Золетила-100» с добавлением 0,2–0,5 мл 10% раствора лидокаина. Исследование всех показателей проводили морфометрическим методом у 5–6 подопытных и 3 контрольных животных на каждый из вышеуказанных сроков с использованием программы для анализа изображений «CellSens» («Olympus»). Изучали расположение и измеряли диаметр сосудов опухоли после трансплантации. Определяли диаметр микрососудов в участках ткани мозга

правой гемисферы, отстоящих на 1 мм и более от края опухоли, а также в левой интактной доле мозга. Контролем во всех экспериментах служили соответствующие показатели крыс, которым одновременно с подопытными животными интракраниально в аналогичном объеме вводили раствор Хэнкса, служивший средой для клеток ГБ. Каждая из сравниваемых групп на каждый срок была представлена 215 значениями измеряемого показателя в контроле и 450 — в опыте. Характер и направленность изменений показателей были аналогичными у всех крыс в каждой из групп как для данных при обследовании сосудов в опухоли, так и в ткани мозга. У каждого животного определяли долю (в %) микрососудов с диаметром от 1 мкм от всех исследованных микрососудов в соответствующих зонах мозга. Для изучения микрососудов органа, не связанного кровоснабжением с головным мозгом, исследовали ткань ушной раковины крыс. Учитывая особенности архитектоники сосудов уха, срезы в контрольных и опытных образцах производили в одном блоке в перпендикулярной плоскости по отношению к расположению ушной раковины на одном уровне от ее края. Определяли сумму площадей всех микрососудов в срезе (в мкм²) и среди них долю (%) сосудов с площадью от 100 мкм². Исследования препаратов с использованием гистохимического метода проводили на парафиновых срезах толщиной 3 мкм с моноклональными кроличьими антителами Ki-67 (клон SP6) с рабочим разведением 1:200. Система визуализации ErVision™ Flex (Dako). Демаскировка антигенов проведена путём нагревания срезов в трис-ЭДТА буфере (pH=9,0) при температуре 95 °С [11].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0. Данные представлены в виде среднего значения ± стандартная ошибка среднего. Значимость различий между независимыми выборками оценивали с помощью *u*-критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Уже через 6 ч после имплантации в небольших скоплениях клеток ГБ встречались микрососуды, к стенкам которых прилегали опухолевые клетки. Диаметр используемых опухолью сосудов хозяина в этот период превышал среднюю величину показателя для магистралей в ткани мозга интактных крыс, равную $0,86 \pm 0,04$ мкм (рис. 1).

Через 1–3 сут в медленно увеличивающихся свою массу опухолях нарастала численность микрососудов, доля которых с диаметром от 1 мкм варьировала в диапазоне от $58 \pm 6,5$ до $69 \pm 5,4\%$, против $14 \pm 1,7\%$ в контроле. Более интенсивный процесс ангиогенеза в этот период наблюдался в перитуморальных зонах, где наряду с внедрением магистралей из опухоли в ткань мозга появлялись и хаотично расположенные микрососуды с широкими просветами и периваскулярно расположенными опухолевыми клетками (рис. 2). Присутствовали и отдельные клетки ГБ, расположенные диффузно в окружающей ткани мозга.

Васкуляризация опухоли нарастала к 7 сут с увеличением доли микрососудов с широким просветом. Причем между 7 и 18 сут в период наиболее интенсивного роста размера опухоли статистически значимых изменений исследован-

ного показателя не происходило. Его величины находились в пределах от $85 \pm 4,6$ до $89 \pm 3,4\%$. К 18-м суткам постимплантационного периода васкуляризация в отдельных участках центральной зоны в крупных опухолях практически отсутствовала. По направлению к маргинальным областям васкуляризация нарастала при сохраняющемся процессе перитуморальной инвазии.

В следующем разделе работы были исследованы параметры микрососудов в ткани правого полушария головного мозга на значительном удалении от края опухоли, а также в левом интактном полушарии мозга. Через 1 сут после имплантации доля сосудов с просветом от 1 мкм статистически значимо не превышала контрольных значений. Через 3 сут данный показатель для правого полушария возрастал по сравнению с предыдущим сроком исследования. К 7-м суткам доля микрососудов с широким диаметром резко нарастала и продолжала оставаться на высоком уровне вплоть до 18 сут с некоторым уменьшением на 14-е сутки. Аналогичные показатели параметров микрососудов в левом полушарии мозга имели сходную динамику изменений, отличаясь лишь меньшей их величиной (рис. 3).

При исследовании срезов ткани обоих полушарий мозга после гистохимической обработки на Ki67 были обнаружены следующие взаимоотношения между клетками ГБ и микрососудами. В правой половине мозга, начиная со срока в 7 сут и до 18 сут, помимо диффузно расположенных опухолевых клеток и их небольших скоплений, большинство элементов ГБ находилось в периваскулярных зонах сосудов с увеличенным диаметром (рис. 4, а). В левом полушарии такие микрососуды были как свободными от опухолевых клеток, так и с наличием клеток ГБ в периваскулярных зонах (рис. 4, б).

Данная картина была сходной во всех участках исследуемой ткани мозга. При этом в течение постимплантационного периода нарастала лишь численность микрососудов с периваскулярным расположением клеток ГБ. Таким образом, были получены данные об изменениях в структуре микрососудов, находящихся в удаленных от ГБ зонах мозга.

Известно, что растущая опухоль воздействует не только на структурно-функциональные параметры пораженного органа, но и на состояние всего организма в целом. В связи с этим в следующем разделе работы были изучены возможные изменения в микрососудистой сети органа, не связанного кровообращением с кровеносной системой мозга. Таким органом служила ушная раковина крысы. Морфометрические исследования были проведены на 11-е и 18-е сутки постимплантационного периода. На 11-е

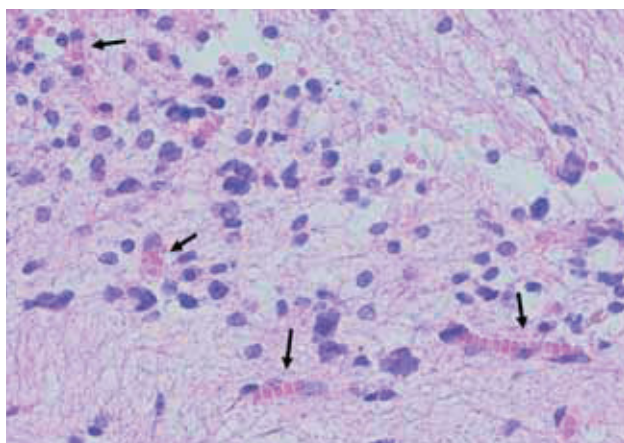


Рис. 1. Микрососуды среди опухолевых клеток через 6 ч после имплантации глиобластомы. Диаметр микрососудов 1,66–1,70 мкм. Микрососуды указаны стрелками. Гематоксилин — эозин. Ув. 200

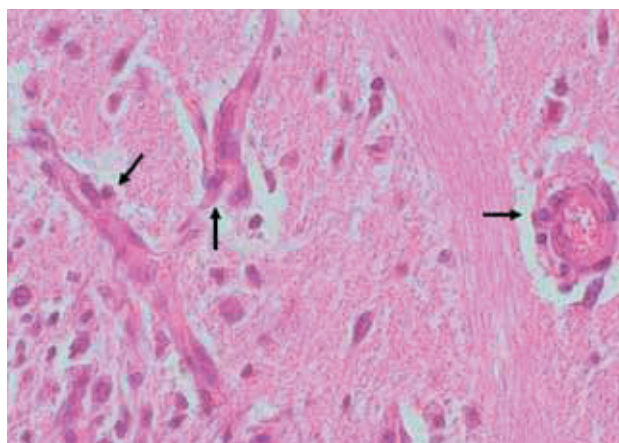


Рис. 2. Микрососуды с прилежащими опухолевыми клетками в перитуморальной зоне через 3 сут после имплантации глиобластомы. Диаметр микрососудов 1,57–1,71 мкм. Микрососуды указаны стрелками. Гематоксилин — эозин. Ув. 320

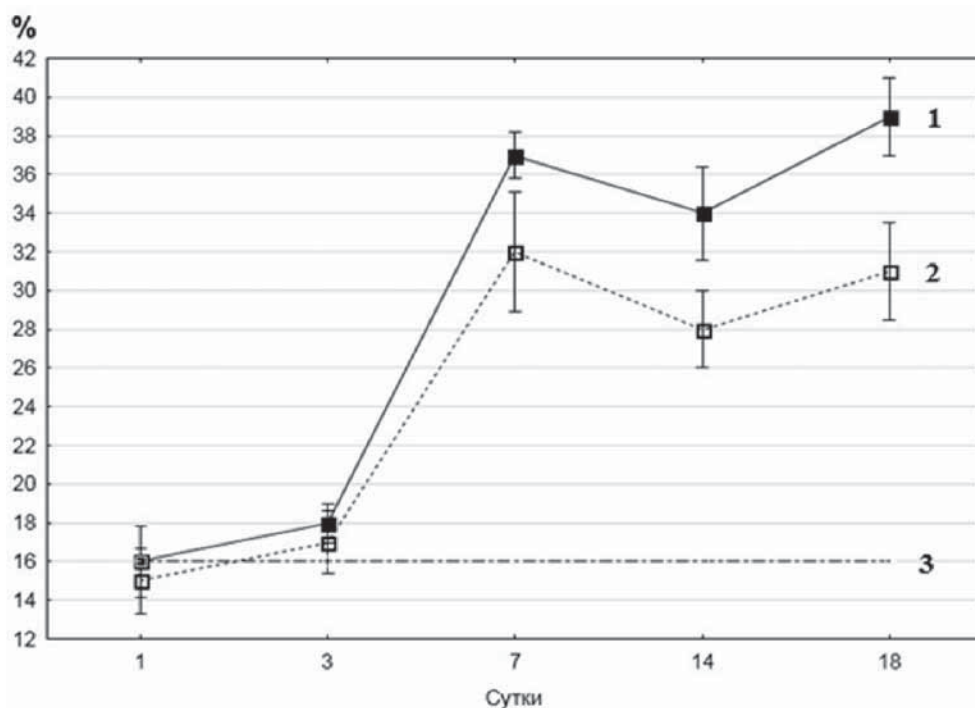


Рис. 3. Доля микрососудов с диаметром от 1 мкм в правом и левом полушариях мозга в процессе роста глиобластомы. По оси абсцисс: время после имплантации глиобластомы (сутки). По оси ординат: доля (в %) сосудов с диаметром от 1 мкм ($M \pm m$). 1 — правое полушарие; 2 — левое полушарие; 3 — верхняя граница 95% доверительного интервала (ДИ) контрольных значений

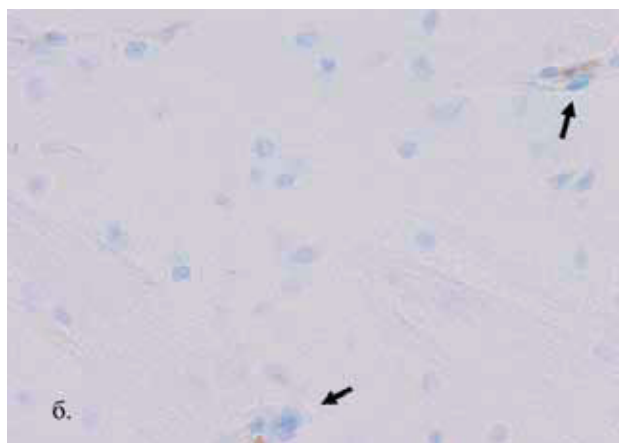


Рис. 4. Ткань мозга с микрососудами и клетками опухоли в периваскулярных зонах (стрелки) через 14 сут после имплантации. а — правое полушарие; б — левое полушарие. Окраска антителами к Ki-67. Ув. 320

сутки доля площади, приходящаяся на крупные микрососуды (от 100 мкм²), от площади, занимаемой всеми микрососудами на срезах ткани ушной раковины, составляла 30±2,5%, тогда как в контроле — 19±2,3%. Через 18 сут соответствующие показатели для крыс с ГБ были равны 37±3,7 против 21±2,0% в контроле.

Таким образом, в данном разделе работы зарегистрирован дистанционный эффект влияния растущей ГБ на микрососудистую сеть органа, не связанного общим кровоснабжением с мозгом животного с ГБ.

Обсуждение

Известно, что на первых этапах своего развития интракраниально перевитая ГБ для своего роста использует сосуды хозяина с последующей активацией процесса ангиогенеза [1, 3]. В работе было показано, что уже через 6 часов после имплантации в небольших скоплениях клеток ГБ регистрируются микрососуды с тесно прилегающими к их стенкам клетками опухоли. Причем, такие сосуды животных с ГБ превосходят по своему диаметру микрососуды ткани головного мозга интактных крыс. По-видимому, за столь короткий временной промежуток клетки ГБ не только начинают использовать, но и преобразуют как структурные, так, возможно, и структурно-функциональные характеристики сосудов хозяина. Далее, в первые 3 сут микрососуды с широким диаметром внедрялись в окружающие ткани мозга. Наиболее интенсивная васкуляризация в этот период происходила не в опухолевой ткани, а в перитуморальных зонах. Ранее нами морфометрическим методом было показано, что в процессе перитуморальной инвазии опухолевые клетки располагались периваскулярно на микрососудах с широким диаметром [10].

С началом процесса ангиогенеза в ткани опухоли появлялись сосуды разного диаметра. Однако доля магистралей с широким просветом увеличивалась и становилась преобладающей в период с 7-х по 18-е сутки. Подобные, хотя и менее выраженные явления, были зарегистрированы и в микрососудах ткани мозга как в правом, так и в левом (интактном) полушарии с совпадением по динамике с процессом в ткани растущей опухоли. Именно такие сосуды, как правило, содержали в периваскулярных зонах опухолевые клетки.

Следует отметить, что визуально наблюдаемое увеличение размеров ГБ от 7 до 18 сут не сопровождалось подобным же нарастанием доли широких микрососудов в ткани мозга. Причиной могла быть вариабельность в размерах ГБ вследствие разных условий роста опухоли, свя-

занных с состоянием отдельных животных в момент имплантации и, в частности, с их иммунным статусом. Установление такой зависимости между диаметром микрососудов и размером опухоли может служить предметом дальнейших исследований.

Дистанционный эффект влияния растущей ГБ на микрососуды органа, не связанного с кровоснабжением мозга, зарегистрирован в ткани ушной раковины крыс. Полученные данные соответствуют представлениям о наличии альтераций не только в органе с развивающейся злокачественной опухолью, но и в отдаленных от опухоли органах и тканях [12]. Результаты работы рассматриваются как основание для поиска характеристик микрососудов в дистанционно расположенных от опухоли тканях и медиаторов в составе крови для оценки изменений в процессе роста опухоли при разработке новых лечебных мероприятий.

Заключение

В первые часы и сутки после имплантации ГБ в мозг крыс клетки опухоли не только используют, но и модифицируют структуру микрососудов хозяина, а затем и значительную долю вновь образованных сосудов опухоли, а также микрососудов в ткани мозга. Как правило, именно микрососуды с широким диаметром были задействованы при периваскулярной инвазии в перитуморальные зоны, а затем и при метастазировании в ткань мозга. Увеличение доли крупных микрососудов наблюдалось и в ткани ушной раковины, не связанной с мозгом общим кровоснабжением.

Полученные результаты служат основанием для выявления структурно-функциональных характеристик микрососудов в отдаленно расположенных от опухоли тканях и медиаторов крови. Такие показатели позволили бы дистанционно оценивать динамику роста новообразования при разработке новых противоопухолевых мероприятий.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яковенко Ю.Г. Глиобластомы: современное состояние проблемы // Медицинский вестник Юга России. 2019;10(4):28–35 [Yakovenko YuG. Glioblastomas: the

- current state of the problem // *Meditsinskii vestnik Yuga Rossii*. 2019;10(4):28–35 (In Russ.).
2. Brown TJ, Brennan MC, Li M et al. Association of the extent of resection with survival in glioblastoma: a systematic review and meta-analysis // *JAMA oncology*. 2016;2(11):1460–1469.
 3. Бывальцев В.А., Степанов И.А., Белых Е.Г. и др. Молекулярные аспекты ангиогенеза в глиобластомах головного мозга // *Вопросы онкологии*. 2017;63(1):19–27 [Byvaltsev VA, Stepanov IA, Belykh EG et al. Molecular aspects of angiogenesis in brain glioblastomas // *Voprosy onkologii*. 2017;63(1):19–27 (In Russ.)].
 4. Черток В.М., Захарчук Н.В., Черток А.Г. Клеточно-молекулярные механизмы регуляции ангиогенеза в головном мозге // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. Спецвыпуски*. 2017;117(8):43–55. doi:10.17116/jnevro20171178243-55 [Chertok VM, Zakharchuk NV, Chertok AG. The cellular and molecular mechanisms of angiogenesis regulation in the brain // *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry // Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S.Korsakova*. 2017;117(8):43–55 (In Russ.)]. doi:10.17116/jnevro20171178243-55
 5. Darland DC, Massingham LJ, Smith SR et al. Pericyte production of cell-associated VEGF is differentiation-dependent and is associated with endothelial survival // *Developmental biology*. 2003;264(1):275–88. doi:10.1016/j.ydbio.2003.08.015
 6. Staton CA, Reed MW, Brown NJ. A critical analysis of current in vitro and in vivo angiogenesis assays // *International journal of experimental pathology*. 2009;90(3):195–221. doi:10.1111/j.1365-2613.2008.00633.x
 7. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival // *Journal of neurosurgery*. 2001;95(2):190–8. doi:10.3171/jns.2001.95.2.0190
 8. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma // *New England Journal of Medicine*. 2014;370(8):699–708. doi:10.1056/NEJMoa1308573
 9. Giakoumettis D, Kritis A, Foroglou N. C6 cell line: the gold standard in glioma research // *Hippokratia*. 2018;22(3):105–112.
 10. Костеников Н.А., Дубровская В.Ф., Кованько Е.Г. и др. Динамика изменений структурных параметров периваскулярной инвазии глиомы C6 (экспериментальное исследование) // *Вопросы онкологии*. 2021;67(1):144–149 [Kostenikov NA, Dubrovskaya VF, Kovan'ko EG et al. Glioma C6 perivascular changes of invasion structural parameters variation (research study) // *Voprosy onkologii*. 2021;67(1):144–149 (In Russ.)].
 11. Петров С.В., Райхлин Н.Т., Ахметов Т.Р. и др. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Казань: DESIGNstudio RED, 2012 [Petrov SV, Raikhlin NT, Akhmetov TR et al. Manual on immunohistochemical diagnostics of human tumors. Kazan: DESIGNstudio RED, 2012 (In Russ.)].
 12. Майбородин И.В., Красильников С.Э., Козьяков А.Е. и др. Целесообразность изучения опухолевого ангиогенеза, как прогностического фактора развития рака // *Новости хирургии*. 2015;23(3):339–347 [Maiborodin IV, Krasilnikov SE, Kozjakov AE et al. The Feasibility of Tumor-Related Angiogenesis Study as a Prognostic Factor for Cancer Development // *Novosti Khirurgii*. 2015;23(3):339–347 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 15.11.2021 г.

V.F. Dubrovskaya, M.P. Samoylovich, N.A. Kostenikov, E.G. Kovan'ko, O.A. Shashkova, L.A. Terekhina, M.S. Mukhina

Changes in the parameters of intra-tumor and remotely located microvessels during the growth of glioblastoma implanted in the brain of rats

Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies Russian Federation Ministry of Health, St Petersburg

The aim. The aim of the work was to study the parameters of microvessels in the implanted GB during its growth, as well as in remotely located areas of the brain and in tissues that do not have a common blood circulation with the brain of tumor-bearing rats.

Materials and methods. The studies were carried out on histological preparations by morphometric method for 6 hours to 18 days after implantation of the tumor into the brain of rats.

Results. An increase in the proportion (%) of microvessels with a wide diameter was recorded both in the tumor itself and in remote areas of the tissue of both hemispheres of the brain. A similar trend of changes took place in the dynamics of microvascular areas on sections of the auricle of rats that do not have a common blood circulation with the brain.

Conclusions. The obtained data will make it possible to substantiate the expediency of further identification of remote tests to assess the size of the tumor during the development of new therapeutic measures.

Key words: glioblastoma, morphometry, diameter of microvessels

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Редакция журнала «Вопросы онкологии» руководствуется в своей работе международными этическими правилами научных публикаций, подразумевающими правила порядочности, конфиденциальности, надзора за публикациями, учета возможных конфликтов интересов, а также опирается на опыт авторитетных международных журналов и издательств.

Направление статьи с редакцию

- Рассматриваются только оригинальные материалы, ранее не публиковавшиеся и не нарушающие авторские права других лиц. При выявлении идентичных текстов одного и того же автора в других печатных и электронных изданиях статья снимается с публикации (все статьи проходят проверку в системе «Антиплагиат»). Представление одной и той же рукописи одновременно более чем в один журнал воспринимается как неэтичное поведение и неприемлемо.
- Автор отвечает за достоверность и полноту передаваемых им Издателю сведений. При использовании недостоверных сведений, полученных от Автора, Издатель не несет ответственности за возможные негативные последствия, вызванные его действиями на основании предоставленных недостоверных сведений.
- Автор самостоятельно несет всю ответственность за соблюдение требований законодательства РФ о рекламе, защите авторских и смежных прав, охране товарных знаков и знаков обслуживания, о защите прав потребителей.
- Все научные статьи, поступающие в редакцию журнала, проходят рецензирование.
- При подготовке рукописи для направления в редакцию Журнала авторам следует руководствоваться правилами, изложенными ниже.
- Научные статьи, оформленные не в соответствии с приведенными правилами, не принимаются и не рецензируются.

Рецензирование

- Рецензирование — необходимое звено формальных научных коммуникаций, оно позволяет редколлегии и главному редактору принять решение о публикации статьи, а также помочь автору повысить качество работы. Все научные статьи, поступающие в редакцию журнала, проходят рецензирование.
- В журнале «Вопросы онкологии» принята закрытая двойная слепая система рецензирования, обеспечивающая анонимность личностей рецензентов.
- Рецензирование статей осуществляется членами редакционной коллегии и редакционного совета журнала, а также внешними рецензентами из числа ведущих специалистов в данной области, работающих в научных направлениях, соответствующих теме статьи. Рецензирование научных публикаций главного редактора осуществляется внешними рецензентами.
- Рекомендации по исправлению статьи, которые содержатся в рецензии, направляются автору с предложением учесть замечания рецензента при подготовке нового варианта статьи или аргументированно опровергнуть их (частично или полностью).
- Доработанная автором статья повторно направляется на рецензирование.
- Датой поступления статьи в редакцию, в случае необходимости ее доработки, считается дата возвращения доработанного варианта.
- Сообщение об отрицательной рецензии направляется автору по электронной почте.
- Окончательное решение о целесообразности публикации принимается редакционной коллегией исходя из обоснованности работы и соответствия ее тематике журнала.

Рукописи с множеством стилистических погрешностей, грамматических и синтаксических ошибок, не публикуются и авторам не возвращаются.

Рукопись (материальный носитель), направляемая автором в редакцию журнала, возврату не подлежит.

Редакция журнала в переписку по вопросам отклонения статьи Редколлегией журнала не вступает.

Издатель имеет право:

- осуществлять техническое и литературное редактирование статьи, не изменяющее ее основное содержание;
- проводить экспертизу статьи и предлагать автору внести необходимые изменения, до выполнения которых статья не будет размещена в журнале;
- считать датой поступления статьи в редакцию дату поступления окончательного (переработанного) варианта статьи в случае ее доработки авторами после рецензирования;
- отклонить публикацию: если статья не соответствует тематике журнала (или какой-либо его части), либо представленный материал недостаточен для самостоятельной публикации, либо оформление статьи не отвечает предъявляемым требованиям.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Сопроводительные документы. При подаче рукописи в Журнал необходимо загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате pdf) через online-форму на сайте vorprosyonkologii.ru. К сопроводительным документам относятся:

1. Сопроводительное письмо (на бланке учреждения) с места работы авторов с печатью и подписью руководителя организации (шаблон прилагается).
2. Титульный лист с подписями всех соавторов (шаблон прилагается).

Порядок авторов во всех сопроводительных документах и в статье должен быть идентичным.

РУКОПИСЬ

1. Автор гарантирует, что он обладает исключительными авторскими правами на передаваемую Издательству статью и несет полную материальную и юридическую ответственность за достоверность ее содержания.

2. Текст должен быть вычитан и подписан автором, который несет ответственность за научно-теоретический уровень публикуемого материала.

3. Статья направляется в редакцию в электронном варианте через online-форму на сайте vorprosyonkologii.ru. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение doc, docx).

4. Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации.

5. Объем полного текста рукописи (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы, резюме, рисунки и список литературы, не должен превышать 10-12 страниц, обзоры — 15 страниц. В случае, когда превышающий нормативы объем статьи, по мнению автора, оправдан и не может быть уменьшен, решение о публикации принимается на заседании редколлегии.

6. Разметка страницы, шрифт, формат:

- формат листа А4;
- шрифт Times New Roman;
- формат документа при отправке в редакцию doc или docx (текст статьи), pdf (сопроводительное письмо, титульный лист);
- кегль 14;
- абзацный отступ (красная строка) 1,25 см;
- межстрочный интервал 1,5;
- поля: верхнее и нижнее 2,5 см, левое 3,5 см, правое 1,5 см;
- единицы измерения даются в СИ;
- употребление в статье не общепринятых сокращений не допускается;
- все аббревиатуры должны быть расшифрованы при первом упоминании, далее по тексту используются только аббревиатура; мало употребляемые и узко специфические термины должны быть также расшифрованы;
- выделения в тексте можно проводить только курсивом или полужирным начертанием букв.

7. К статье прилагается минимальное количество иллюстративного материала в виде таблиц и рисунков. Все рисунки в статье должны быть оригинальными. На использование иллюстративного материала, заимствованного из других изданий, необходимо официальное разрешение, полученное

от правообладателя. Редакция оставляет за собой право сокращать количество иллюстративного материала в статье. Местоположение иллюстрации указывается автором в тексте статьи путем установки ссылки на таблицу или рисунок. Нумерация иллюстративного материала ведется в порядке упоминания.

8. Иллюстративный материал (рисунки) в виде фотографий (черно-белых или цветных) предоставляется только в электронном виде в одном из форматов: pdf, tiff, jpeg, разрешением не менее 300 dpi, шириной не менее 92 мм.

СТРУКТУРА РУКОПИСИ

План построения оригинальных статей должен быть следующим:

Авторы статьи (В.С. Иванов¹, А.Г. Петрова² и т.д.).

Название статьи.

Полное официальное название учреждения, если учреждений несколько, используют (по нарастающей) цифровые надстрочные индексы, которые проставлены и применительно к фамилиям соответствующих авторов.

Аннотация на русском языке (резюме). Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах, и базах данных, индексирующих журнал, и должно сопровождать любую статью, независимо от рубрики. Резюме должно излагать только существенные факты работы, не содержать общих слов. По тексту резюме читатель должен определить, стоит ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей его информации. Для оригинальных статей резюме обязательно должно быть структурированным, т.е. подразделяться на разделы: цель, материалы и методы, результаты, выводы и соответствовать содержанию работы, объем резюме не более 200-250 слов.

Ключевые слова. Аннотация должна сопровождаться 3-6 ключевыми словами или словосочетаниями, отражающими основную тематику статьи и облегчающими классификацию работы в компьютерных поисковых системах.

Аннотация на английском языке (резюме) должна содержать:

Фамилии авторов статьи на английском языке (V.S. Ivanov¹, A.G. Petrova² и т.д.).

Название статьи на английском языке.

Официальное англоязычное название учреждения, если учреждений несколько, используют (по нарастающей) цифровые надстрочные индексы, которые проставлены и применительно к фамилиям соответствующих авторов.

Текст аннотации, идентичный русскоязычному, объемом не более 200-250 слов. В оригинальных статьях текст аннотации подразделяется на разделы: цель, материалы и методы, результаты, выводы и соответствует содержанию работы.

Ключевые слова на английском языке.

Введение. Дается краткий обзор релевантных данных, критическая оценка литературы, имеющей отношение к рассматриваемой проблеме, обоснование новизны и значимости исследования, определяются нерешенные вопросы и ставятся четко сформулированные цели и задачи, поясняющие дальнейшее исследование. Фамилии отечественных авторов в тексте пишутся обязательно с инициалами, фамилии иностранных авторов в тексте должны быть написаны только в иностранной транскрипции, далее в квадратных скобках пишутся только соответствующие номера по списку литературы.

Материал и методы. Раздел должен содержать следующие сведения: где и когда проведено исследование; характеристика обследуемого контингента больных, критерии включения и исключения пациентов; описание исследования (когортное, проспективное, рандомизированное, ретроспективное, серия наблюдений); методы исследования (общепринятых методик — кратко, их модификации, новые методы эксперимента — детально). Метод или методологию проведения работы целесообразно описывать в том случае, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы.

При представлении в журнал материала с участием животных авторы обязательно должны указывать соответствовал ли протокол эксперимента этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований. Помимо вида, пола и количества использованных животных, авторы

обязательно должны описывать применявшиеся при проведении болезненных процедур методы обезболивания и методы выведения животных из эксперимента. Работы, в которых вышеупомянутые данные не приводятся, а также работы при выполнении которых болезненные процедуры проводились без анестезии, к публикации не принимаются.

Одним из важнейших элементов системы, гарантирующей этичность и соблюдение прав субъектов, наряду с Этическими комитетами, является информированное согласие. Для публикации результатов оригинальной работы в разделе «Материалы и методы» необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В том и другом случае необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен Этическим комитетом (организация, номер протокола и дата заседания комитета).

При описании лекарственных средств, при первом их упоминании, должна быть указана активная субстанция (международное непатентованное название — МНН), фирма-производитель, страна производства; в случае необходимости приводятся несколько торговых названий препаратов, зарегистрированных в России; все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.

В работах, представляющих результаты научных исследований, должны быть использованы современные методы статистической обработки данных.

Результаты. Должны быть ясными и лаконичными. Данные следует представлять в абсолютных числах и в процентах, должны быть указаны 95% доверительный интервал и (или) значение p . Планки погрешностей требуются на всех точках экспериментальных и расчетных данных с объяснением в тексте того, каким образом эти погрешности были установлены.

Подписи к рисункам. Каждый рисунок должен иметь общий заголовок и расшифровку всех сокращений. В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат, и единицы измерения, приводятся пояснения по каждой кривой. В подписях к микрофотографиям указываются метод окраски и увеличение. При описании медицинских изображений следует придерживаться определенной схемы: область обследования, метод (методика), фаза контрастирования, проекция, направление плоскости томографического среза и т. п. (например, МСКТ головного мозга с контрастным усилением, артериальная фаза, аксиальный срез, трехмерная реконструкция); после этого дать комментарий с описанием патологических изменений.

Оформление таблиц. Если таблиц больше, чем одна, сверху справа необходимо обозначить номер таблицы арабскими цифрами, затем дается ее название. Все аббревиатуры, используемые в таблицах, должны быть расшифрованы в примечаниях к ним. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте. Все столбцы должны быть озаглавлены. Таблицы можно давать в тексте, не вынося на отдельные страницы.

Обсуждение. Дается убедительное объяснение результатов и показывается их значимость. Нужно указать, являются ли приводимые числовые значения первичными или производными, привести пределы точности, надёжности, интервалы достоверности, оценки, рекомендации, принятые или отвергнутые гипотезы, обсуждаемые в статье.

Изложение результатов и обсуждения в одном разделе не допускается.

Выводы/Заключение должны явиться логическим завершением выполненной научной работы.

Вклад авторов. Необходимо указывать доленое (или равнозначное) участие авторов в написании статьи. В оригинальных статьях, созданных несколькими авторами, необходимо указать, в каком из этапов создания статьи принимал участие каждый из ее авторов:

- концепция и дизайн исследования;
- сбор и обработка материала;
- статистическая обработка данных;
- анализ и интерпретация данных;
- написание и редактирование текста.

Или: Авторы внесли равнозначный вклад в написание статьи.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование. В случае, если проведение исследования и/или подготовка статьи имели финансовую поддержку, то необходимо указать источник финансирования. Если финансовой поддержки не было, нужно указать на ее отсутствие. Данная информация должна быть представлена на русском и английском языках.

Список литературы. В оригинальных статьях желательно цитировать не более 25 источников, в обзорах литературы — не более 40-50, в лекциях и других материалах — не более 15. В тексте статьи и в списке литературы не должны упоминаться диссертации, авторефераты диссертаций и тезисы конференций местного значения. Библиография должна содержать литературу преимущественно за последние 7 лет.

Правила оформления пристатейных списков литературы

- В списке все работы перечисляются в порядке цитирования, а не в алфавитном порядке.
- В тексте статьи библиографические ссылки даются в квадратных скобках арабскими цифрами.
- В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены все авторы. В случае, если у публикации более 4 авторов, то после 3-го автора необходимо поставить сокращение «и др.» или «et al.».
- В том случае, если цитируется несколько работ одного автора, их нужно расположить в хронологическом порядке.
- Библиографические описания ссылок на русскоязычные источники должны состоять из двух частей: оригинальной и латиноязычной (подряд). При этом сначала следует приводить русскоязычную часть описания, затем — латиноязычную [в квадратных скобках]. Фамилии и инициалы всех авторов должны быть приведены на латинице, название статьи переведено на английский язык. Если журнал включен в базу Медлайн, его сокращенное название в англоязычной версии следует приводить в соответствии с каталогом этой базы, в противном случае — на латинице. В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации, например, (In Russ.). В конце библиографического описания помещают цифровой идентификатор (doi), если таковой имеется.

Примеры оформления ссылок

Шестакова М.В. Современная сахароснижающая терапия. // Проб. эндокринол. 2010;62(4):91-103 [Shetakova MV. Modern hypoglycaemic therapy. Problemy endocrinologii. 2010;62(4):91-103. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201058491-103

Zhang M, Holman CD, Price SD et al. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. BMJ. 2009;338:a2752. doi: 10.1136/bmj.a2752

ОБЗОРЫ. Оформление обзоров должно соответствовать международным рекомендациям по систематическим методам поиска литературы и стандартам. Резюме обзорных статей должны содержать информацию о методах поиска литературы по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine, The CochraneLibrary, EMBASE, Global Health, Cyber Leninka, РИНЦ и другим. В ключевые слова обзорных статей следует включать слово «обзор». Библиография должна содержать помимо основополагающих работ публикации за последние 5 лет.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ. В описании клинического случая должно быть дано введение с обоснованием представления данного случая (его уникальность, актуальность, кратко приводятся данные литературы), затем следует полное описание клинического случая: информация о пациенте (пол, возраст и пр.), жалобы, анамнез заболевания, данные осмотра, результаты лабораторных и инструментальных (лучевых) методов исследования, рисунки, иллюстрирующие клинический случай, лечебно-диагностические мероприятия, предварительный и окончательный диагноз, сведения о течении и исходе заболевания; обсуждение, в котором излагаются доводы в пользу того или иного диагноза, приводятся данные литературы. В конце желательно сделать выводы/заключение: в чем особенность данного клинического наблюдения и ценность опыта.

После Списка литературы приводятся дополнительные сведения обо всех авторах статьи на русском и английском языках, которые будут размещены в опубликованной статье:

Ф.И.О. (полностью), ученая степень, ученое звание, должность, место работы (полное официальное название учреждения), служебный адрес с индексом, электронная почта.

Внимание!

Рукописи, не отвечающие приведенным выше требованиям, с множеством стилистических погрешностей, грамматических и синтаксических ошибок, не публикуются и авторам не возвращаются.

Оформление Титульного листа

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ

1. Тип статьи (оригинальная, обзор, клинический случай и т.д.).
2. Название статьи (для повышения цитируемости рекомендуется не давать в названии статьи географических указаний).
3. Фамилия, имя и отчество авторов на русском, фамилия, имя на английском языке (без отчества), ученая степень, звание, должность.
4. Полное наименование учреждения (без сокращений), в котором работает каждый автор, в именительном падеже с обязательным указанием статуса организации (аббревиатура перед названием) и ведомственной принадлежности.
5. Почтовый рабочий адрес (с индексом и указанием страны), адрес электронной почты, номер рабочего телефона (с кодом города), номер мобильного телефона (необходим для оперативной связи с автором, он не будет размещен в опубликованном варианте рукописи или передан третьим лицам).
6. Контактная информация автора, ответственного за переписку (для корреспонденции): Ф.И.О. полностью, адрес электронной почты, номер мобильного телефона для связи (не будет размещен в опубликованном варианте рукописи или передан третьим лицам).
7. Идентификатор ORCID (подробнее тут: <http://orcid.org/>), eLibrary SPIN-код (подробнее тут: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp).
8. На титульном листе должны быть размещены личные подписи авторов.

Оформление Сопроводительного письма

БЛАНК ОРГАНИЗАЦИИ

В редакцию журнала «Вопросы онкологии»

СОПРОВОДИТЕЛЬНОЕ ПИСЬМО

Настоящим письмом гарантируем, что научная статья «НАЗВАНИЕ СТАТЬИ» авторы ФИО (все авторы приведены в том же порядке как в тексте статьи) соответствует требованиям, предъявляемым к публикации в журнале «Вопросы онкологии», а также:

- что Авторы являются действительными правообладателями исключительных прав на статью; права, предоставленные Издателю по настоящему Соглашению, не передавались ранее и не будут передаваться третьим лицам до момента публикации статьи Издателем в Журнале;
- что статья содержит все предусмотренные действующим законодательством об авторском праве ссылки на цитируемых авторов и/или издания (материалы);
- что Авторами получены все необходимые разрешения на используемые в статье результаты, факты и иные заимствованные материалы, правообладателем которых Авторы не являются.

Автор, ответственный за переписку с редакцией:

Ф.И.О.

Электронная почта

Номер мобильного телефона

Подпись руководителя учреждения, печать учреждения

№ п/п	ФИО	Дата	Подпись
1	Иванов Иван Иванович	01.01.2021	

