

ISSN 0507-3758

ЖУРНАЛ ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ИЗДАНИЙ ВАК

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2-2022

TOM 68 VOL. 68

PROBLEMS
IN ONCOLOGY

VOPROSY ONKOLOGII

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

TOM 68 – 2022

2

*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

2

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. Урманчиева (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: 616. Подписано в печать: 15.04.2022 г. Дата выхода в свет: 30.04.2022 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: 616. Signed to print: 15.04.2022. Published by: 30.04.2022.

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

Кобякова О.С., Стародубов В.И., Маношкина Е.М., Ступак В.С.

Роль пандемии новой коронавирусной инфекции в формировании динамики основных показателей Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями»

Степанов И.А., Васильева Е.В., Соколенко А.П., Имянитов Е.Н.

Особенности наследственного TP53-ассоциированного опухолевого синдрома

Арсеньев А.И., Нefeldов А.О., Новиков С.Н., Барчук А.А., Тарков С.А., Канаев С.В., Костицын К.А., Нefeldова А.В., Гагуа К.Э., Аристидов Н.Ю.

Возможности хирургического лечения больных раком легкого с метастатическим поражением плевры

Харагезов Д.А., Лазутин Ю.Н., Мирзоян Э.А., Милакин А.Г., Статешный О.Н., Лейман И.А.

Неoadьювантная и адьювантная иммунотерапия немелкоклеточного рака легкого (обзор литературы)

Потиевская В.И., Ахобеков А.А., Хмелевский Е.В., Кононова Е.В.

Радиационно-индуцированная ишемическая болезнь сердца

Самсонов Д.В., Карачун А.М.

Качество жизни у больных раком прямой кишки при постоянной стоме и низком колоректальном анастомозе

Оригинальные статьи

А. Клинические исследования

Романько А.А., Преображенская Е.В., Митюшкина Н.В., Тюрин В.И., Мулкиджан Р.С., Кривошеева Е.А., Имянитов Е.Н.

ПЦР, как эффективный скрининговый метод выявления транслокаций с участием генов NTRK при немелкоклеточном раке легкого

Дегтярёва Е.А., Протценко С.А., Иевлева А.Г., Имянитов Е.Н.

Частота развития иммуноопосредованных нежелательных явлений на фоне анти-PD-1/PD-L1 терапии в реальной клинической практике

Казиева Л.Ю., Чернышов С.В., Алимова Ю.В., Рыбаков Е.Г.

Онкологические результаты трансанальной тотальной мезоректумэктомии

Сигуа Б.В., Земляной В.П., Гуляев А.В., Цикоридзе М.Ю., Захаров Е.А.

Стратегия радикального хирургического лечения пациентов с опухолевыми заболеваниями панкреатодуоденальной зоны

Reviews

131 Kobyakova O.S., Starodubov V.I., Manoshkina E.M., Stupak V.S.

The role of the pandemic of a new coronavirus infection in shaping the dynamics of the main indicators of the Federal Project «Fight against oncological diseases»

140 Stepanov I.A., Vasilyeva E.V., Sokolenko A.P., Imyanitov E.N.

Features of heritable TP53-related cancer syndrome

149 Arseniev A.I., Nefedov A.O., Novikov S.N., Barchuk A.A., Tarkov S.A., Kanaev S.V., Kostitsin K.A., Nefedova A.V., Gagua K.E., Aristidov N.Y.

Surgical management options in lung cancer with malignant pleural disease

159 Kharagezov D.A., Lazutin Yu.N., Mirzoyan E.A., Milakin A.G., Stateshny O.N., Leyman I.A.

Neoadjuvant and adjuvant immunotherapy for non-small cell lung cancer (literature review)

169 Potiyevskaya V.I., Ahobekov A.A., Khmelevsky E.V., Kononova E.V.

Radiation-induced ischemic heart disease

178 Samsonov D.V., Karachun A.M.

Quality of life in patients with rectal cancer with permanent stoma and low colorectal anastomosis

Original research

A. Clinical research

182 Romanko A.A., Preobrazhenskaya E.V., Mitiushkina N.V., Tiurin V.I., Mulkidzhan R.S., Krivosheeva E.A., Imyanitov E.N.

Polymerase chain reaction (PCR) as an effective screening method for detecting translocations involving NTRK genes in non-small cell lung cancer

188 Degtiareva E.A., Protsenko S.A., Iyevleva A.G., Imyanitov E.N.

Real-world data on the incidence of immune-related adverse events associated with anti-PD-1/PD-L1 treatment in Russia

200 Kazieva L.Yu., Chernyshov S.V., Alimova Yu.V., Rybakov E.G.

Transanal total mesorectal excision oncological results

209 Sigua B.V., Zemlyanoy V.P., Gulyaev A.V., Tsikoridze M.Yu., Zakharov E.A.

The strategy of surgical treatment of patients with tumor diseases of the pancreatoduodenal zone

<p><i>Ильин Н.Д., Мельник Ю.С., Новиков С.Н., Пономарева О.И., Новиков Р.В., Готовчикова М.Ю., Мережко Ю.О., Канаев С.В.</i> Влияние интрафракционных смещений при проведении стереотаксической лучевой терапии рака предстательной железы на финальное распределение дозы</p>	215	<p><i>Ilin N.D., Melnik Y.S., Novikov S.N., Ponomareva O.I., Novikov R.V., Gotovchikova M.Y., Merezko Y.O., Kanaev S.V.</i> Stereotactic body radiotherapy of prostate cancer: influence of intrafraction motion of prostate on final dose distribution</p>
<p><i>Жерко И.Ю., Науменко Л.В., Жилыева Е.П., Евмененко А.А., Корсик В.Ю., Портянко А.С.</i> Результаты лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой: ретроспективное моноцентровое исследование</p>	224	<p><i>Zherka I.Y., Navumenka L.V., Zhylayeva K.P., Evmenenko A.A., Korsik V.Y., Portyanko A.S.</i> Treatment outcomes among patients with metastatic uveal melanoma: a retrospective monocentric study</p>
<p><i>Абдугаффарова Н.А., Умарова С.Г., Джураев А.С.</i> Роль цитоморфологических исследований в скрининге рака шейки матки в Республике Таджикистан</p>	232	<p><i>Abdugaffarova N.A., Umarova S.G., Dzhuraev A.S.</i> The role of cytomorphological studies in screening cervical cancer in the Republic of Tajikistan</p>

*О.С. Кобякова, В.И. Стародубов, Е.М. Маношкина,
В.С. Ступак*

Роль пандемии новой коронавирусной инфекции в формировании динамики основных показателей Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями»

ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, Москва

Цель исследования. Изучение динамики основных показателей Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» (ФП БОЗ) до и во время пандемии COVID-19.

Материалы и методы. Проанализирована динамика основных показателей ФП БОЗ в Российской Федерации (РФ), федеральных округах (ФО) и субъектах Федерации в течение 2016–2018 гг. (до пандемии) и 2019–2020 гг. (на фоне пандемии).

Результаты. Несмотря на тенденцию к снижению смертности населения от новообразований (с 204,3 в 2016 г. до 202,0 в 2020 г на 100 тыс. населения) в РФ не удалось достичь целевого уровня по данному показателю (201,8 на 100 тыс. населения, 2020). Доля злокачественных новообразований (ЗНО), выявленных на ранних стадиях (I–II стадиях), в течение периода 2016–2018 гг. выросла на 3,1% (с 54,7% до 56,4%), однако в период пандемии в 2020 г. рост сменился убылью (–1,9%). Одногодичная летальность больных со ЗНО снизилась за 2016–2018 гг. на 4,7% (с 23,3% до 22,2%), а за 2019–2020 гг. на 5,1% (с 21,7% до 20,6%). Удельный вес больных со ЗНО, состоящих на учете 5 лет и более, в 2020 г. по сравнению с 2019 г. увеличился на 2,4% (с 55,3% до 56,6%), что позволило достигнуть целевого значения показателя в 2020 г.

Заключение. В 2020 г. на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции не удалось достигнуть целевых значений показателя смертности от новообразований и доли ЗНО, выявленных на ранних стадиях. Значения показателей одногодичной летальности больных со ЗНО и удельного веса больных со ЗНО, состоящих на учете 5 лет и более, достигли целевого уровня.

Ключевые слова: Федеральный проект, новообразования, онкологические заболевания, смертность, одногодичная летальность, новая коронавирусная инфекция

Введение

Онкологические заболевания имеют важнейшую медико-социальную значимость вследствие высокого уровня распространенности, инвалидизации, смертности и значительных экономических потерь [1]. В РФ, как и во всем мире, наблюдается устойчивая тенденция роста онкологической заболеваемости [2]. Ежегодный темп прироста заболеваемости ЗНО во всем мире составляет около 2%, что выше роста численности мирового населения на 0,3–0,5% [3, 4]. В РФ растет число пациентов с новообразованиями, преимущественно злокачественными, как впервые выявленными, так и состоящими на диспансерном учете [2, 5]. ЗНО в структуре смертности населения РФ занимают второе место после болезней системы кровообращения [5]. Несмотря на рост заболеваемости новообразованиями в последние десятилетия, отмечается тенденция снижения смертности от них [4–6]. На рост зарегистрированной заболеваемости новообразованиями повлияла реализация федеральной программы по снижению смертности от онкологических заболеваний и осуществление с 2013 г. диспансеризации взрослого населения, с введением которых повысилась выявляемость онкологических заболеваний на ранних стадиях [7]. Сложившаяся ситуация стала причиной того, что одним из приоритетных направлений государственной политики России в последнее десятилетие становится борьба с онкологическими заболеваниями [8].

С 2019 г. начата реализация ФП БОЗ, в котором определены целевые уровни показателей заболеваемости и смертности от новообразований требует комплексного подхода к решению проблем, а также целенаправленных и скоординированных действий по профилактике, раннему выявлению и эффективному лечению новообразований с использованием новых технологий [9]. К 2024 г. планируется достичь

снижения уровня смертности от новообразований до 185,0 на 100 тыс. населения¹.

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 внесла коррективы в реализацию целевых показателей ФП БОЗ. Это связано не только со сложной ситуацией, сложившейся в системе здравоохранения России вследствие ее перегруженности в связи с организацией медицинской помощи больным новой коронавирусной инфекцией, но также обусловлено особенностями протекания онкологических заболеваний. Онкологические больные более восприимчивы к инфекциям как вследствие системного иммуносупрессивного состояния, вызванного воздействием опухоли на организм, так и непосредственным влиянием противоопухолевой терапии [10]. ЗНО относятся к группе риска с повышенной смертностью от осложнений коронавирусной инфекции наряду с другими хроническими заболеваниями, такими как болезни системы кровообращения, сахарный диабет, ожирение и заболевания легких [11].

В связи с вышеизложенным в настоящее время актуальным представляется изучение роли пандемии новой коронавирусной инфекции на динамику основных целевых показателей ФП БОЗ.

Цель исследования: изучить динамику основных показателей ФП БОЗ в Российской Федерации, федеральных округах и субъектах Федерации до и во время пандемии COVID-19.

Материал и методы

Источником материалов явились данные Росстата и мониторинга показателей ФП БОЗ, в рамках которого сбор данных осуществляется ежемесячно на портале ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России с помощью автоматизированной системы мониторинга медицинской статистики². Проанализированы смертность от новообразований (на 100 тыс. населения); доля ЗНО, выявленных на ранних стадиях (I–II стадиях), от случаев ЗНО, выявленных впервые; одногодичная летальность больных со ЗНО (доля умерших в течение первого года с момента установления диагноза из числа больных впервые взятых на учет в предыдущем году); удельный вес больных со ЗНО, состоящих на учете 5 лет и более, и их динамика в течение периодов 2016–2018 гг. (до пандемии COVID-19), и 2019–2020 гг. (на фоне пандемии COVID-19).

Проведенное исследование является сплошным статистическим наблюдением, т. е. использовались данные всех 85 субъектов РФ, восьми ФО и РФ в целом. В качестве методов использованы: расчет показателей динамического ряда (показатели наглядности, темпы роста, темпы прироста), метод прямого ранжирования. При анализе межгрупповых различий для всех «количественных» показателей рассчитывали значения t-критерия Стьюдента. Достоверность связи между бинарными показателями (рост — убыль

показателя) оценивали с помощью таблиц сопряженности, основанных на соответствующих модификациях критерия χ^2 — по Пирсону и по Мантел—Ханзел. Для обработки полученных результатов использовалась лицензионная программа Microsoft Office Excel 2016.

Результаты

Смертность от новообразований в РФ в целом в 2016 г. составила 204,3 случая на 100 тыс. человек (табл. 1). В трех ФО показатель смертности превышал среднее значение по РФ, в пяти ФО был ниже среднего по РФ. Максимальное значение показателя отмечено в Северо-Западном ФО (235), минимальное — в Северо-Кавказском (119,4). В более чем половине субъектов (в 44, что составило 51,8% от общего числа) смертность от новообразований в 2016 г. была менее средней по РФ, в 41 регионе — выше средней. Максимальная смертность от новообразований (более 250) зарегистрирована в Тверской (261,5), Тульской (257,6), Курганской (257,6) областях, минимальная (менее 100) — в Республиках Ингушетия (53,3), Дагестан (74,0) и Ямало-Ненецком АО (94,4). Различия между минимальным и максимальным значениями смертности составили 4,9 раза.

В 2018 г. смертность от новообразований в целом по РФ составила 203 на 100 тыс. населения, что на 0,6% меньше, чем в 2016 г. (см. табл. 1).

В течение 2016–2018 гг. в большинстве ФО (в 5 из 8) выявлено снижение смертности от новообразований: от –4,4% в Северо-Кавказском до –0,3% в Приволжском. В трех ФО отмечен рост смертности от новообразований: максимальный — в Сибирском (+3,5%).

В табл. 1–4 кроме данных по РФ и ФО, указаны регионы страны с максимальным приростом либо убылью смертности от новообразований.

В течение 2016–2018 гг. в 41 регионе из 85 (48,2%) отмечено снижение смертности от новообразований. Максимальная убыль наблюдалась в Республике Северная Осетия-Алания (–10,4%), Камчатском крае (–10,4%), Московской области (–10,1%). В 44 регионах (51,9%) за данный период зарегистрирован рост показателя: максимальный — в Ненецком АО (+28,1%), Ханты-Мансийском АО (+11,5%), Новосибирской области (+9,0%).

В течение 2019–2020 гг. смертность от новообразований в РФ в целом уменьшилась на 0,7% и составила 202 на 100 тыс. населения. В пяти ФО зарегистрирована убыль данного показателя: от –3,4% в Уральском до –0,3% в Приволжском. В трех ФО показатель вырос: максимально — в Северо-Кавказском ФО (+4,8%). В более чем половине регионов (45–52,9%) отмечено снижение показателя: максимально в Карачаево-Черкесской Республике (–23,4%), Еврейской АО

¹ Указ Президента Российской Федерации № 204 от 07 мая 2018 г. «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 г.». Доступно по: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/43027>. Ссылка активна на 9 июля 2021 г.

² <http://asmms.mednet.ru>

Таблица 1. Смертность от новообразований (на 100 тыс. человек) в РФ, ФО и некоторых субъектах страны за период 2016–2020 гг.

Территориальная единица	Годы исследования					Динамика в 2018 г. к 2016 г. %	Динамика в 2020 г. к 2019 г. %
	2016	2017	2018	2019	2020		
Российская Федерация	204,3	200,6	203	203,5	202	-0,6	-0,7
Центральный ФО	218,6	210	213,1	211,5	209,7	-2,5	-0,9
Ивановская область	211,5	217,1	225,7	230,2	206,1	6,7	-10,5
Московская область	197,7	176,7	177,8	179	172	-10,1	-3,9
Рязанская область	224,7	209	221,5	207,3	200,5	-1,4	-3,3
Тульская область	260,4	262,8	269,1	254,7	288,6	3,3	13,3
Северо-Западный ФО	235	234,6	231,6	237,1	230,7	-1,4	-2,7
Ненецкий АО	145,8	147,8	186,7	152,4	212,4	28,1	39,4
Ленинградская область	239	231,1	227,4	224,9	212,7	-4,9	-5,4
Новгородская область	204	203,3	215,5	218,7	228,1	5,6	4,3
Южный ФО	203,3	198,9	200,3	196,4	197,2	-1,5	0,4
Республика Адыгея	217,9	219	220	207	193	1,0	-6,8
Волгоградская область	232,7	224,3	218,3	218,1	208,4	-6,2	-4,4
Северо-Кавказский ФО	119,4	114,1	114,1	109,6	114,9	-4,4	4,8
Республика Дагестан	74	77	76,3	80,5	82,1	3,1	2,0
Карачаево-Черкесская Республика	135,3	133,8	124,9	134,3	102,9	-7,7	-23,4
Республика Северная Осетия-Алания	161,3	145,1	144,5	152,6	144,6	-10,4	-5,2
Чеченская Республика	83	83,2	80,2	38,7	76,3	-3,4	97,2
Приволжский ФО	195,5	193,1	194,9	197,4	196,8	-0,3	-0,3
Чувашская Республика	165,8	154	155,6	151,2	155,1	-6,2	2,6
Саратовская область	187,4	195,1	193	215,4	212,3	3,0	-1,4
Уральский ФО	198,6	198,4	205	206,3	199,2	3,2	-3,4
Ханты-Мансийский АО-Югра	109,5	109,9	122,1	109,5	122,5	11,5	11,9
Челябинская область	238,7	240,1	241,7	250,3	222,3	1,3	-11,2
Сибирский ФО	215,6	215,9	223,1	226,6	228,1	3,5	0,7
Республика Алтай	145,8	147,1	153,3	174,5	155,1	5,1	-11,1
Республика Тыва	118,9	117,1	123,5	106,8	113,7	3,9	6,5
Новосибирская область	218,8	217,1	238,4	243,7	244,3	9,0	0,2
Дальневосточный ФО	200,1	198,8	201	205,2	201	0,5	-2,1
Камчатский край	182,3	172	163,4	174,3	157,8	-10,4	-9,5
Амурская область	203,1	197,5	204,6	229,9	232,2	0,7	1,0
Еврейская АО	233,1	209,1	234,2	226,9	187,4	0,5	-17,4
Чукотский АО	156	133,1	167,7	134,1	118,2	7,5	-11,9

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: АО — автономный округ, автономная область; РФ — Российская Федерация; ФО — федеральный округ.

(-17,4%), Чукотском АО (-11,9%), Челябинской области (-11,2%), Республике Алтай (-11,1%) и в Ивановской области (-10,5%). В остальных 40 регионах (47,1%) выявлен рост показателя; максимально в Чеченской Республике (+97,2%), Ненецком АО (+39,4%), в Тульской области (+13,3%) и в Ханты-Мансийском АО (+11,9%).

Доля ЗНО, выявленных на ранних стадиях (I–II стадиях) от случаев ЗНО, выявленных впервые, в РФ в целом в 2016 г. составила 54,7% (табл. 2). В 5 ФО данный показатель был менее среднего по РФ. Минимальный уровень отмечен в Дальневосточном (51,8%) и Северо-

Кавказском (52,4%) ФО. В трех округах данный показатель был выше среднего по РФ: в Центральном (60,1%), Приволжском (56,0%) и Южном (55,0%). Среди субъектов РФ в 55 из них (64,7%) исследуемый показатель был менее среднего по РФ ($p < 0,01$), а в 29 (34,1%) — более. Выявлено 12 регионов со значениями показателя менее 50,0%: минимальный уровень в Чукотском АО (36,6%), Республиках Саха (Якутия) (38,7%), Бурятия (43,2%) и Калмыкия (43,8%). Максимальные значения показателя: в Воронежской (63,3%), Самарской (63,2%), Мурманской (61,2%) и Белгородской (61,2%) областях.

Таблица 2. Доля ЗНО, выявленных на ранних стадиях (I–II стадии) от случаев ЗНО, выявленных впервые, в РФ, ФО и некоторых субъектах и их динамика в течение 2016–2020 гг. (%)

Территориальная единица	Годы исследования					Динамика в 2018 г. к 2016 г. %	Динамика в 2020 г. к 2019 г. %
	2016	2017	2018	2019	2020		
Российская Федерация	54,7	55,6	56,4	57,4	56,3	3,1	-1,9
Центральный ФО	56,0	59,8	62,6	58,8	57,5	11,9	-2,2
Брянская область	48,8	48,8	47,9	50,1	48,6	-1,8	-3,0
Костромская область	55,1	52,7	53,0	54,2	55,9	-3,8	-3,1
Северо-Западный ФО	54,6	58,1	59,6	55,7	54,0	9,1	-3,1
Ненецкий АО	44,1	49,3	44,4	51,3	50,0	0,8	-2,5
Ленинградская область	56,3	52,7	50,1	57,7	58,0	-11,0	0,5
Санкт-Петербург	52,6	59,9	63,0	55,3	54,8	19,7	-0,9
Южный ФО	55,0	59,3	61,4	57,9	57,1	11,6	-1,4
Республика Калмыкия	43,8	44,9	48,5	53,3	52,4	10,7	-1,7
Северо-Кавказский ФО	52,4	57,0	58,2	56,1	54,7	11,1	-2,5
Республика Дагестан	45,1	47,0	49,5	49,3	51,0	9,9	3,4
Приволжский ФО	56,0	60,7	62,0	57,7	56,8	10,7	-1,6
Самарская область	63,2	69,0	69,5	60,1	61,3	10,0	2,0
Уральский ФО	53,3	59,7	56,6	57,1	55,3	6,2	-3,2
Курганская область	49,2	56,7	59,3	57,1	58,1	20,5	1,8
Свердловская область	55,8	59,4	49,2	56,0	54,7	-11,8	-2,3
Сибирский ФО	53,5	59,1	60,9	56,3	54,3	13,9	-3,6
Республика Хакасия	46,3	50,5	52,2	53,5	48,1	12,7	-10,1
Дальневосточный ФО	51,8	58,1	58,1	55,7	53,8	12,2	-3,4
Республика Бурятия	43,2	49,2	51,4	51,0	52,6	19,0	3,1
Республика Саха (Якутия)	38,7	44,3	46,0	46,1	41,1	18,9	-10,8
Забайкальский край	55,7	63,2	66,7	58,6	60,4	19,7	3,1
Камчатский край	50,8	57,3	57,7	54,5	57,3	13,7	5,1
Хабаровский край	53,8	64,5	66,2	60,3	53,6	23,1	-11,1
Сахалинская область	50,1	54,7	52,3	54,8	48,1	4,4	-12,2
Чукотский АО	36,6	55,7	41,4	37,8	34,9	13,1	-7,7

В 2018 г. доля ЗНО, выявленных на ранних стадиях, в РФ в целом составила 56,4%, что на 3,1% больше, чем в 2016 г. Во всех ФО ($p < 0,05$) в 2018 г. наблюдался рост данного показателя: от 2,3% в Центральном до 19,4% в Дальневосточном. Среди субъектов РФ только в 12 регионах (14,1%) отмечена убыль показателя: максимально — в Свердловской области (-11,8%), Ленинградской области (-11,0%), Костромской области (-3,8%). В подавляющем большинстве регионов (в 73–85,9%) ($p < 0,001$) показатель вырос, наиболее выражено в Хабаровском крае (+23,1%), Курганской области (+20,5%), Забайкальском крае (+19,7%), Санкт-Петербурге (+19,7%), Республике Бурятия (+19,0%), Республике Саха (Якутия) (+18,9%). В 2018 г. выявлено только 7 регионов со значениями показателя менее 50,0%: Чукотский АО (41,4%), Ненецкий АО (44,4%), Республика Саха (Якутия) (46,0%), Брянская область (47,9%), Республика Калмыкия

(48,5%), Свердловская область (49,2%), Республика Дагестан (49,5%). Регионы с максимальными значениями показателя: Самарская область (69,5%), Забайкальский край (66,7%), Хабаровский край (66,2%).

В 2020 г. по сравнению с 2019 г. отмечено снижение доли ЗНО, выявленных на ранних стадиях в РФ в целом на 1,9% (с 57,4 до 56,3%). Во всех ФО ($p < 0,05$) наблюдалась аналогичная картина: убыль показателя варьировала от 1,4% в Южном ФО до 3,6% в Сибирском. В 57 субъектах РФ (67,1%) отмечена убыль данного показателя ($p < 0,01$) в 2020 г. по сравнению с 2019 г., максимальная — в Сахалинской области (-12,2%), Хабаровском крае (-11,1%), Республике Саха (Якутия) (-10,8%), Республике Хакасия (-10,1%). В то же время в 27 регионах (31,8%) зарегистрирован рост показателя: от 5,1% в Камчатском крае до 0,2% в Белгородской области и Республике Мордовия.

Одногодичная летальность больных со ЗНО в 2016 г. в РФ в целом составила 23,3% (табл. 3). В 3 ФО данный показатель был меньше среднего по РФ, в других 5 — выше среднего. Максимальный уровень — в Сибирском ФО (25,1%), минимальный — в Южном и Северо-Западном (21,0%). Среди субъектов в 31 из них (36,5%) показатель был менее среднего по РФ, в 54 (63,5%) — более. Регионы с минимальным показателем одногодичной летальности: г. Севастополь (11,8%), Ростовская область (14,7%), Ямало-Ненецкий АО (15,0%). Регионы с максимальными значениями показателя: Республики Саха (Якутия) (31,9%), Тыва (31,1%) и Хакасия (31,0%).

В течение 2016–2018 гг. одногодичная летальность больных со ЗНО в РФ в целом уменьшилась на 4,7%. В шести ФО также наблюдается снижение показателя, наиболее выраженное в Уральском (–26,7%) и Северо-Кавказском

(–11,6%). В двух ФО в 2018 г. отмечен рост показателя: в Северо-Западном (+3,9%) и в Дальневосточном (+0,1%). В большинстве регионов (61; 71,8%) ($p < 0,001$) наблюдалась убыль показателя, максимально — в Чеченской Республике (–39,8%), Нижегородской области (–28,3%), Республике Северная Осетия (Алания) (–25,5%). В 21 регионе (24,7%) показатель вырос, наибольший прирост в г. Севастополь (+85,6%), Ростовской области (+15,6%), Республике Коми (+13,4%).

В 2020 г. продолжается убыль одногодичной летальности от ЗНО, в РФ в целом показатель составил 20,6%, что на 5,1% меньше, чем в 2019 г. Во всех ФО ($p < 0,05$) наблюдалась аналогичная картина, убыль показателя варьировала от –0,5% в Северо-Западном ФО до –8,5% в Уральском. В большинстве субъектов РФ (75; 88,2%) в 2020 г. также отмечена убыль показателя ($p < 0,001$) по сравнению с 2019 г.,

Таблица 3. Динамика одногодичной летальности больных со ЗНО в РФ, ФО и некоторых субъектах Федерации в течение 2016–2020 гг. (%)

Территориальная единица	Годы исследования					Динамика в 2018 г. к 2016 г. %	Динамика в 2020 г. к 2019 г. %
	2016	2017	2018	2019	2020		
Российская Федерация	23,3	22,5	22,2	21,7	20,6	–4,7	–5,1
Центральный ФО	21,9	19,6	21,4	19,7	19,0	–2,1	–3,6
Северо-Западный ФО	21,0	20,3	21,8	21,3	21,2	3,9	–0,5
Республика Коми	23,1	25,9	26,2	24,2	23,1	13,4	–4,5
Ненецкий АО	27,9	15,4	21,1	21,1	17,6	–24,4	–16,6
Вологодская область	23,1	22,8	23,0	21,6	24,8	–0,4	14,8
Ленинградская область	18,2	16,3	20,5	16,6	15,5	12,6	–6,6
С.-Петербург	19,2	21,8	21,3	20,1	20,1	10,9	0,0
Южный ФО	21,0	20,2	20,5	20,4	19,6	–2,6	–3,9
Республика Калмыкия	30,7	23,2	23,1	22,0	21,2	–24,8	–3,6
Республика Крым	26,5	24,1	21,6	22,2	18,9	–18,5	–14,9
Ростовская область	14,7	12,4	17,0	16,2	14,1	15,6	–13,0
г. Севастополь	11,8	21,5	21,9	24,9	24,1	85,6	–3,2
Северо-Кавказский ФО	23,4	22,7	20,7	21,1	19,8	–11,6	–6,2
Карачаево-Черкесская Республика	18,5	19,5	19,3	24,0	17,5	4,3	–27,1
Республика Северная Осетия-Алания	26,3	23,8	19,6	23,5	21,3	–25,5	–9,4
Чеченская Республика	19,1	15,9	11,5	16,0	15,9	–39,8	–0,6
Приволжский ФО	25,0	24,3	23,0	22,7	21,1	–7,8	–7,0
Нижегородская область	27,9	23,5	20,0	19,7	17,9	–28,3	–9,1
Уральский ФО	24,7	26,0	18,1	23,4	21,4	–26,7	–8,5
Ямало-Ненецкий АО	15,0	19,2	15,5	18,8	16,0	3,3	–14,9
Сибирский ФО	25,1	24,0	24,1	24,1	22,4	–3,8	–7,1
Республика Тыва	31,1	28,0	26,7	23,7	24,6	–14,1	3,8
Республика Хакасия	31,0	30,3	27,8	27,5	25,4	–10,3	–7,6
Дальневосточный ФО	23,9	23,7	24,0	23,5	22,7	0,1	–3,4
Республика Саха (Якутия)	31,9	32,1	32,6	30,7	28,8	2,2	–6,2
Чукотский АО	26,9	36,6	27,6	23,5	36,5	2,6	55,3

максимальная в Карачаево-Черкесской Республике (–27,1%), Ненецком (–16,6%) и Ямало-Ненецком АО (–14,9%), Республике Крым (–14,9%). Лишь в 9 регионах (10,6%) зарегистрирован рост показателя, максимальный в Чукотском АО (+55,3%) и в Вологодской области (+14,8%).

Удельный вес больных со ЗНО, состоящих на учете 5 лет и более в РФ в целом в 2016 г. составил 53,3% (табл. 4). В 5 ФО показатель менее, чем в РФ, а в 3 — более. Самый низкий показатель зарегистрирован в Северо-Кавказском ФО (49,6%), самый высокий — в Северо-Западном (54,5%). В 44 регионах (51,8%) показатель меньше, чем в целом в РФ, а в 40 (47,1%) — выше. Минимальный уровень отмечен в г. Севастополь (27,3%), Чеченской Республике (30,6%), Чукотском АО (43,6%), а максимальный — в Забайкальском крае (58,9%), Тверской (58,8%) и Калининградской (58,1%) областях.

В течение 2016–2018 гг. удельный вес больных со ЗНО, состоящих на учете 5 лет и более, в РФ в целом вырос на 2,1% (с 53,3% до 54,4%). В большинстве ФО (в 6 из 8) наблюдался рост показателя, наиболее выраженный в Южном (+6,9%) и Северо-Кавказском (+4,8%) округах, а в двух ФО — отмечена убыль показателя, в Дальневосточном (–1,2%) и Уральском (–0,3%). В большинстве регионов (60; 70,6%) ($p < 0,001$) наблюдался рост показателя, максимальный — в г. Севастополь (+55,3%), Чеченской Республике (+46,7%). В 22 регионах (25,9%) показатель

уменьшился: максимальная убыль — в Магаданской области (–5,3%), Республике Саха (Якутия) (–4,4%), Амурской области (–3,9%).

В 2020 г. удельный вес больных со ЗНО, состоящих на учете 5 лет и более, в РФ по сравнению с 2019 г. увеличился на 2,4% (с 55,3 до 56,6%). Во всех ФО ($p < 0,05$) наблюдалась аналогичная картина, рост показателя варьировал от 1,5% в Дальневосточном ФО до 3,9% в Уральском. В подавляющем большинстве субъектов РФ (82; 96,4%) ($p < 0,001$) в 2020 г. отмечен рост показателя, максимальный в г. Севастополь (+14,0%), Магаданской области (+7,4%), Астраханской области (+6,4%). В 2 регионах (2,4%) зарегистрирована убыль показателя, в Псковской области (–1,0%) и в Хабаровском крае (–0,6%).

Обсуждение

Как показали результаты нашего исследования, в период с 2016 г. по 2018 г., до пандемии COVID-19, в целом в РФ, а также в большинстве ФО и более чем в половине регионов отмечена тенденция к снижению смертности от новообразований. В течение периода 2019–2020 гг. данная тенденция продолжилась. В целом за весь период исследования смертность от новообразований в 2020 г. по сравнению с 2016 г. снизилась на 1,1% (с 204,3 до 202), а по сравнению с 2019 г. — на 0,7% (с 203,5 до 202). Снижение смертности от новообразований, в том числе

Таблица 4. Удельный вес больных со ЗНО, состоящих на учете 5 лет и более, в течение 2016–2020 гг. в РФ, ФО и некоторых субъектах (%)

Территориальная единица	Годы исследования					Динамика в 2018 г. к 2016 г., %	Динамика в 2020 г. к 2019 г., %
	2016	2017	2018	2019	2020		
Российская Федерация	53,3	53,9	54,4	55,3	56,6	1,7	2,4
Центральный ФО	54,0	54,3	55,0	56,0	57,2	1,9	2,1
Северо-Западный ФО	54,5	54,5	55,0	56,6	57,8	0,9	2,1
Псковская область	53,5	54,3	57,5	57,9	57,3	7,5	–1,0
Южный ФО	50,5	53,2	54,0	56,3	57,5	6,9	2,1
Астраханская область	46,1	47,8	49,7	50,3	53,5	7,8	6,4
г. Севастополь	27,3	43,0	42,4	42,0	47,9	55,3	14,0
Северо-Кавказский ФО	49,6	51,1	52,0	52,5	54,2	4,8	3,2
Чеченская Республика	30,6	40,9	44,9	50,6	51,8	46,7	2,4
Приволжский ФО	53,5	53,4	53,8	55,1	56,1	0,6	1,8
Уральский ФО	53,0	52,9	52,9	53,5	55,6	–0,3	3,9
Сибирский ФО	50,5	51,5	52,1	54,6	55,8	3,2	2,2
Дальневосточный ФО	51,1	50,7	50,5	54,2	55,0	–1,2	1,5
Республика Саха (Якутия)	51,7	51,1	49,4	50,1	52,0	–4,4	3,8
Хабаровский край	52,8	53,4	53,6	53,5	53,2	1,5	–0,6
Амурская область	56,2	54,5	54,0	54,0	55,9	–3,9	3,5
Магаданская область	45,5	42,9	43,1	43,2	46,4	–5,3	7,4

злокачественных, в последние годы подтверждается данными других авторов [5]. Несмотря на тенденцию снижения смертности от новообразований, в 2020 г. в РФ в целом не удалось достичь целевого уровня смертности (201,8 на 100 тыс. населения).

В соответствии с паспортом ФП БОЗ в 2020 г. запланировано увеличение доли ЗНО, выявленных на ранних стадиях (I–II стадии) до 56,4% (целевой уровень по показателю не достигнут и составил 56,3%); снижение однодневной летальности больных со ЗНО до 20,8% (целевой уровень показателя достигнут и составил 20,6%); увеличение удельного веса больных со ЗНО, состоящих на учете 5 лет и более, до 55,6% (целевой уровень по данному показателю также достигнут и составил 56,6%).

С учетом сложной ситуации, сложившейся в здравоохранении РФ под влиянием пандемии COVID-19 (вследствие приостановки оказания плановой медицинской помощи, перепрофилирования ряда медицинских организаций для оказания помощи больным с новой коронавирусной инфекцией, введения режима самоизоляции для населения, особенно для лиц 65 лет и старше) проведена корректировка паспорта ФП БОЗ с целью исполнения Указа Президента Российской Федерации № 474³. В результате целевой уровень смертности от новообразований, в том числе злокачественных, был откорректирован в сторону сдвига цели с 2024 г. на 2030 г.

Заключение

В течение периода 2016–2018 гг. в РФ в целом выявлена тенденция к снижению смертности населения от новообразований на 0,6% (с 204,3 до 203 случаев на 100 тыс. населения). Во время пандемии новой коронавирусной инфекции тенденция к снижению показателя сохранилась (–0,7% — с 203,5 до 202). Несмотря на то, что в большинстве ФО (в 5 из 8) и в более чем половине регионов (в 45; 52,9%) отмечено снижение данного показателя, достичь целевого уровня смертности от новообразований (201,8) в 2020 г. не удалось.

Доля ЗНО, выявленных на ранних стадиях (I–II стадиях), в РФ в целом, в течение 2016–2018 гг. повысилась на 3,1% (с 54,7% до 56,4%), однако в дальнейшем в 2020 г. по сравнению с 2019 г. рост показателя сменился убылью (–1,9%). Аналогичная ситуация наблюдалась во всех ФО ($p < 0,05$) и большинстве субъектов (57; 67,1%) ($p < 0,01$), что не позволило достичь целевого уровня показателя (56,4%) в 2020 г.

³ Указ Президента Российской Федерации от 21 июля 2020 г. № 474 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 г.». Доступно по: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/45726>. Ссылка активна на 24.09. 2021 г.

Однодневная летальность больных со ЗНО в течение всего периода наблюдения с 2016 по 2020 гг. в РФ в целом постепенно снижалась: за 2016–2018 гг. — на 4,7% (с 23,3% до 22,2%), а за 2019–2020 гг. — на 5,1% (с 21,7% до 20,6%), что позволило достичь целевого уровня (20,8%). Во всех ФО ($p < 0,05$) и в подавляющем большинстве субъектов РФ (64; 75,3%) ($p < 0,001$) наблюдалась аналогичная картина.

Удельный вес больных со ЗНО, состоящих на учете 5 лет и более, в РФ в целом, в течение 2016–2018 гг. вырос на 2,1%, а в 2020 г. по сравнению с 2019 г. увеличился еще на 2,4% (с 55,3% до 56,6%), что позволило не только достичь целевого значения показателя в 2020 г. (55,6%), но и превзойти его. Во всех ФО ($p < 0,05$) и в подавляющем большинстве субъектов РФ (82; 96,4%) ($p < 0,001$) выявлен рост этого показателя.

Пандемия новой коронавирусной инфекции в РФ в 2020 г. практически не оказала отрицательного влияния на достижение целевых значений двух показателей: однодневной летальности больных со ЗНО и удельного веса больных со ЗНО, состоящих на учете 5 лет и более. Тем не менее, сложная ситуация, сложившаяся во время пандемии COVID-19, не позволила достигнуть целевых значений смертности от новообразований, а также доли ЗНО, выявленных на ранних стадиях (I–II стадиях). Это вызвало необходимость корректировки целевых показателей и переноса срока их достижения с 2024 на 2030 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование:

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Стандартизованные показатели онкоэпидемиологической ситуации 2015 г.: Армения, Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Россия, Таджикистан // Евразийский онкологический журнал. 2017;5(2):261-325 [Davydov M, Aksel E. Statistics of malignant neoplasms in 2015: Armenia, Belarus, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Russia, Tajikistan // Eurasian Journal of Oncology. 2017;5(2):261-325 (In Russ.)].
2. Давыдов М.И. Актуальные вопросы совершенствования онкологической помощи населению Российской Федерации // Федеральный справочник. Здравоохранение России. 2014;(15):115-118. Доступно по: <http://federalbook.ru/files/FSZ/soderghanie/Tom%2015/III/Davidov.pdf>. Ссылка активна на 24.09. 2021 [Davydov MI. Topical issues of improving oncological care for the population of the Russian Federation // Federal Directory // Zdravoohranenie Rossii. 2014;(15):115-118 (In Russ.)]. Available at:<http://federalbook.ru/files/FSZ/soderghanie/Tom%2015/III/Davidov.pdf>. Ссылка активна на 24.09. 2021.

3. Голивец Т.П., Коваленко Б.С. Анализ мировых и российских тенденций онкологической заболеваемости в XXI веке // Научный результат. Серия: Медицина и фармация. 2015;1(4):79-86. doi:10.18413/2313-8955-2015-1-4-79-86 [Golivets TP, Kovalenko BS. Analysis of world and Russian trends in cancer incidence in the TwentyFirst Century. Research Result. Series: Medicine and Pharmacy. 2015;1(4):79-86 (In Russ.)]. doi:10.18413/2313-8955-2015-1-4-79-86
4. Евдаков В.А., Бантьева М.Н., Маношкина Е.М. и др. Состояние и динамика показателей использования коечного фонда онкологического профиля в Российской Федерации // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2020; 28(4):462-478. doi:10.23888/PAVLOVJ2020284462-478 [Evdakov VA, Bantseva MN, Manoshkina EM et al. Status and dynamics of parameters of use of bed capacity of oncological profile in Russian Federation // I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2020;28(4):462-78 (In Russ.)]. doi:10.23888/PAVLOVJ2020284462-478
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ НМИЦР Минздрава России, 2019 [Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow: MNI OI imeni P.A. Gertsena — filial FGBU NMITSR Minzdrava Rossii, 2019 (In Russ.)].
6. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М. и др. Социально-значимые заболевания населения России в 2018 г. (статистические материалы). М., 2019. Доступно по: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskij-sbornik2018-god>. Ссылка активна на 24.09. 2021 [Aleksandrova GA, Golubev NA, Tyurina EM et al. Socially significant diseases of the Russian population in 2018 (statistical materials). Moscow, 2019 (In Russ.)]. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskij-sbornik-2018-god>. Accessed: 2020 July 10.
7. Александрова Л.М., Старинский В.В., Калинина А.М. и др. Результаты выявления злокачественных новообразований при диспансеризации населения в 2013–2014 гг. // Терапевтический архив. 2016;88(1):60-66. doi:10.17116/terarkh201688160-66 [Aleksandrova LM, Starinsky VV, Kalinina AM et al. Results of malignancy detection during prophylactic medical examinations in 2013-2014 // Terapevticheskij arhiv. 2016;88(1):60-66 (In Russ.)]. doi:10.17116/terarkh201688160-66
8. Каприн А.Д., Старинский В.В., Александрова Л.М. и др. Развитие онкологической помощи в Российской Федерации в свете выполнения государственных программ // Российский медицинский журнал. 2015;21(2):4-9 [Kaprin AD, Starinskiy VV, Aleksandrova LM, et al. The development of oncological care in the Russian Federation in view of implementation of public programs // Rossiiskii Meditsinskii Zhurnal. 2015;21(2):4-9 (In Russ.)].
9. Нечаева О.Б., Шикина И.Б., Чухриенко И.Ю. и др. Ресурсное обеспечение медицинских организаций, оказывающих помощь по профилю «онкология» // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2019;(2):269-279. doi:10.24411/2312-2935-2019-10042 [Nechayeva OB, Shikina IB, Chukhrienko IYu et al. Resource providing the medical organizations giving help on the oncology profile // Current Problems of Health Care and Medical Statistics. 2019;(2):269-279 (In Russ.)]. doi:10.24411/2312-2935-2019-10042
10. Сарибекян Э.К., Мамедов М.Н. Взаимодействие онкологических заболеваний и коронавирусной инфекции. В кн. «Ведение пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в условиях пандемии и карантина: междисциплинарный подход». М, 2020 [Saribekyan EK, Mamedov MN. The interaction of oncological diseases and coronavirus infection. In the book. «Management of patients with chronic non-infectious diseases in a pandemic and quarantine: an interdisciplinary approach» Moscow, 2020 (In Russ.)].
11. The OpenSAFELY Collaborative; Elizabeth Williamson, Alex J Walker, Krishnan Bhaskaran, Seb Bacon, Chris Bates et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. <https://doi.org/10.1101/2020.05.06.20092999>. this version posted May 26, 2021.

Поступила в редакцию 16.12.2021 г.

O.S. Kobyakova, V.I. Starodubov, E.M. Manoshkina, V.S. Stupak

The role of the pandemic of a new coronavirus infection in shaping the dynamics of the main indicators of the Federal Project «Fight against oncological diseases»

Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation

Aim. To study the dynamics of the main indicators of the Federal Project «Fight against Cancer» before and during the COVID-19 pandemic.

Material and methods. The dynamics of the main indicators of the Federal project «Fight against oncological diseases» in the Russian Federation, federal districts and subjects of the Federation during 2016–2018 (before the pandemic) and 2019–2020 is analyzed (against the background of a pandemic).

Results. Despite the tendency to decrease the mortality rate of the population from neoplasms (from 204.3 in 2016 to 202 in 2020 per 100 thousand population) in the Russian Federation, it was not possible to achieve the target level for this indicator. The share of malignant neoplasms detected in the early stages (stages I–II) increased by 3.1% during the period 2016–2018 (from 54.7% to 56.4%), but later in 2019 and in 2020, during the pandemic, the growth was replaced by a decrease (–1.9%). The one-year mortality rate of patients with malignant neoplasms decreased in 2016–2018. — by 4.7% (from 23.3% to 22.2%), and for 2019–2020 — by 5.1% (21.7% to 20.6%). The proportion of patients with malignant neoplasms registered for 5 years or more in 2020 increased by 2.4% compared to 2019 (from 55.3 to 56.6%), which made it possible to achieve the target value in 2020.

Conclusion. In 2020, against the background of a pandemic of a new coronavirus infection, it was not possible to achieve the target values of the mortality rate from neoplasms and the proportion of malignant neoplasms detected at early stages. The values of the indicators of one-year mortality of patients with malignant neoplasms and the proportion of patients with malignant neoplasms registered for 5 years or more have reached the target level.

Key words: Federal project, neoplasms, oncological diseases, mortality, one-year mortality, new coronavirus infection

Сведения об авторах

Кобякова Ольга Сергеевна, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. 127254, Москва, ул. Добролюбова, 11

Стародубов Владимир Иванович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. 127254, Москва, ул. Добролюбова, 11

Маношкина Елена Михайловна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела общественного здоровья и демографии ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. 127254, Москва, ул. Добролюбова, 11, Emanoshkina2@ya.ru

Ступак Валерий Семенович, д-р мед. наук, доцент, начальник отдела общественного здоровья и демографии ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. 127254, Москва, ул. Добролюбова, 11

Kobyakova Olga Sergeevna, MD, Professor, director, Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation. 127254, Moscow, Dobrolyubova st., 11

Starodubov Vladimir Ivanovich, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, scientific supervisor. 127254, Moscow, Dobrolyubova st., 11

Manoshkina Elena Mikhailovna, PhD, Leading Researcher of the Department of Public Health and Demography. 127254, Moscow, Dobrolyubova st., 11, emanoshkina2@ya.ru

Stupak Valerii Semenovich, MD, Associate Professor, Head of the Department of Public Health and Demography. 127254, Moscow, Dobrolyubova st., 11

И.А. Степанов¹, Е.В. Васильева², А.П. Соколенко¹, Е.Н. Имянитов¹

Особенности наследственного *TP53*-ассоциированного опухолевого синдрома

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

² ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург

Наследственный *TP53*-ассоциированный опухолевый синдром (heritable *TP53*-related cancer syndrome или сокращенно — h*TP53*rc) — ранее назывался «синдром Ли–Фраумени» — представляет собой гетерогенную группу опухолей. Он характеризуется возникновением наследственной мутации в гене *TP53*.

В последнее десятилетие представление о h*TP53*rc изменилось в связи с накоплением информации о заболевании. Например, изменились критерии диагностики и скрининга, а также подходы к лечению.

Структура синдрома несколько модифицировалась: в настоящее время установлено, что различные возрастные группы характеризуются собственным уникальным спектром локализаций. Обнаруживаются новые локализации, которые ранее считались нехарактерными для h*TP53*rc (например, рак легкого у людей старше 50 лет).

Установлено, что пациентам с h*TP53*rc необходимо избегать генотоксичной химиотерапии и лучевой терапии из-за высокого риска развития вторичных опухолей и в большей степени ориентироваться на хирургические методы лечения.

Относительно недавно разработанные протоколы скрининга включают серьезные меры профилактики злокачественных новообразований т.к. раннее выявление h*TP53*rc играет существенную роль в увеличении продолжительности жизни.

Диагностика h*TP53*rc в клинической практике затруднена, так как не всегда удается заподозрить носительство наследственной мутации. Вместе с тем возможности молекулярной диагностики становятся все доступнее в связи с внедрением секвенирования нового поколения (next generation sequencing) в лабораторную практику. По этой причине выявление случаев носительства мутаций в гене *TP53* в мире увеличилось кратно.

В России диагностика h*TP53*rc ограничена описанием отдельных случаев. Технологиче-

ский прогресс, вероятно, быстро устранил ограничения в диагностике, и количество выявленных случаев будет из года в год расти. В отношении лечения и прогноза существует ряд особенностей, которые требуют рассмотрения каждого случая отдельно.

Ключевые слова: обзор, наследственные опухолевые синдромы, синдром Ли–Фраумени

Введение

h*TP53*rc (до 2020 г. — синдром Ли–Фраумени) долгое время рассматривался как относительно редкий синдром, для которого был описан спектр характерных локализаций с высоким риском развития в течение жизни. С момента первого описания, представление о синдроме существенно изменилось.

Современные оценки распространенности h*TP53*rc значительно превосходят первые исследования в этой области. Гетерогенность вероятных локализаций рассматривается в зависимости от пенетрантности различных наследственных мутаций в гене *TP53*, которая в свою очередь оценивается отдельно, исходя из эффекта, который оказывает мутация на функции белка [1].

Такой подход связан с тканевой специфичностью мутаций — различной вероятностью возникновения опухоли в определенной локализации в течение жизни [2].

Критерии диагностики условно разделяют всех пациентов на три возрастные группы по этой причине [3]. По такому же принципу созданы все профилактические протоколы [4–7].

Лечение носителей наследственных мутаций в гене *TP53* сопряжено с рядом сложностей, связанных с высокой вероятностью развития вторичных опухолей.

Учет всех названных особенностей делает выше вероятность обнаружения синдрома в клинической практике, а применение правильной стратегии лечения несомненно увеличивает продолжительность жизни носителей наследственных мутаций *TP53*.

Эпидемиология

Первая опубликованная оценка популяционной частоты 1:5000 была основана на когорте из 36 пациенток, отобранных по данным семейного анамнеза наследственного рака молочной железы (РМЖ) в 2003 г. [8]. Вторая оценка 1:20 000 основана на тестировании 525 пациентов, подходящих

по классическим критериям или критериям Ли–Фраумени-подобного синдрома в 2009 г. [9].

Более актуальное исследование К. de Andrade [10] предполагает, что реальная распространенность hTP53rc до 10 раз выше, чем первые оценки, и составляет примерно 0,2% от всей популяции. К такому выводу ученые приходят после анализа последовательности гена TP53

Таблица 1. Критерии СЛФ/ hTP53rc и Ли–Фраумени-подобного синдрома

	Критерий	Источник
Рекомендации European Reference Networ	Рекомендация 1	T. Frebourg и соавт. 2020
	Все пациенты, которые соответствуют «модифицированным критериям Chompret», должны проходить тестирование на наличие наследственной мутации в гене TP53 в случае:	
	• наличия семейного анамнеза: если у пробанда с «TP53 core tumor» («core tumor»-наиболее характерный спектр опухолей: рак молочной железы, саркома мягких тканей, остеосаркома, опухоль центральной нервной системы, карцинома коры надпочечников) развилась опухоль до 46 лет и, по крайней мере, есть один родственник первой или второй степени родства с core tumor до 56 лет;	
	• при наличии первичных множественных опухолей: пробанд с множественными опухолями, включая 2 «TP53 core tumor», первая из которых возникла до 46 лет, независимо от семейного анамнеза;	
	• при наличии редкой опухоли: пациент с карциномой коры надпочечников, карциномой сосудистого сплетения или рабдомиосаркомой эмбрионального анапластического под-типа, независимо от семейного анамнеза;	
	• при возникновении рака молочной железы в молодом возрасте: рак молочной железы до 31 года, независимо от семейного анамнеза.	
	Рекомендация 2	
	Дети и подростки должны пройти тестирование на наличие вариантов наследственной мутации TP53 при наличии:	
	• гиподиплоидного острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ);	
	• необъяснимой sonic hedgehog-driven медуллобластомы;	
• остеосаркомы челюсти.		
Рекомендация 3		
Пациенты, у которых развивается вторая первичная опухоль в области воздействия лучевой терапии первой «TP53 core tumor», возникшей до 46 лет, должны пройти тестирование на наличие наследственной мутации TP53		
Рекомендация 4		
1. Пациенты старше 46 лет, больные раком молочной железы без личного онкологического или семейного анамнеза, не соответствующего «модифицированным критериям Chompret» не должны проходить тестирование на наличие наследственной мутации в гене TP53.		
2. Любой случай изолированного рака молочной железы, который не подходит по «модифицированным критериям Chompret», но при этом у пациентки выявлен патогенный вариант TP53, следует обсуждать на консилиуме с врачами различных профилей специализации.		
Рекомендация 5		
Дети из семей с юга Бразилии должны проходить тестирование на вариант TP53 R337H (бразильский вариант с эффектом основателя)		
Ли–Фраумени подобный синдром, определение Birch (LFL- B)	Критерии Birch:	Birch и соавт. 1994
	Пробанд с любым детским раком или саркомой, опухолью головного мозга или карциномой коры надпочечников, диагностированной в возрасте до 45 лет, у которого есть:	
	Родственник первой или второй степени родства с типичными для СЛФ опухолями (саркома, рак молочной железы, опухоль головного мозга, карцинома коры надпочечников или лейкемия) в любом возрасте И	
Родственник первой или второй степени родства с любой злокачественной опухолью в возрасте до 60 лет		
Ли–Фраумени подобный синдром, определение Eeles (LFL-E1 и LFL-E2)	Критерии Eeles	Eeles и соавт. 1993, Eeles и соавт. 2000
	LFL-E1(первое определение)	
	Две различные опухоли, у родственников пробанда первой или второй степени в любом возрасте (саркома, рак молочной железы, опухоль головного мозга, лейкемия, опухоль коры надпочечников, меланома, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы)	
	LFL-E2(второе определение)	
Возникновение саркомы в любом возрасте у пробанда с двумя из следующих опухолей (саркома + две опухоли у одного человека): рак молочной железы в возрасте <50 лет и/или опухоль головного мозга, лейкемия, опухоль коры надпочечников, меланома, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы в возрасте <60 лет или с одной ранее перенесенной саркомой в любом возрасте (саркома+саркома)		

у более 63 тысяч не связанных родством людей из трех крупных баз данных. К. de Andrade отмечает, что первые две оценки основывались на изучении семейных случаев, и поэтому были не объективны.

Клиническая манифестация и критерии диагностики

Классическое определение синдрома Ли–Фраумени (СЛФ), данное авторами Ф. Ли и Дж. Фраумени в 1988 г., предполагает пациентов с саркомой, диагностированной до 45 лет. При этом обязательно учитываются критерии семейного анамнеза: наличие родственника первой степени родства с раком, диагностированным в возрасте до 45 лет, и еще одного родственника первой или второй степени родства с любой злокачественной опухолью с началом в возрасте до 45 лет или саркомой, возникшей в любом возрасте [11].

Это определение актуально до сих пор, однако разработаны и другие критерии, используя которые можно определить необходимость тестирования на наличие наследственной мутации в гене *TP53*.

К ним относятся «модифицированные критерии Chompret» [12], которые в 2020 г. вошли в европейские рекомендации от European Reference Network on Genetic Tumour Risk Syndromes (ERN GENTURIS) [1].

Рекомендации от *ERN GENTURIS* дополняют «модифицированные критерии Chompret» новыми оригинальными критериями.

Помимо вышеупомянутых, существуют критерии так называемого «Ли–Фраумени-подобного синдрома» (Li-Fraumeni-like syndrome, LFL), который объединяет определения авторов: J. Birch [13] — LFL-B — и R. Eeles в двух формулировках — LFL-E1 и LFL-E2 [14, 15].

Эти критерии были разработаны как альтернатива классическим критериям Ли и Фраумени, имеют более низкую специфичность по сравнению с «модифицированными критериями Chompret», однако также все еще актуальны в клинической практике.

Ли–Фраумени-подобный синдром предполагает наличие наследственной мутации в *TP53*, когда пациенты не подходят ни по оригинальным критериям Ли и Фраумени, ни по критериям «модифицированным критериям Chompret»/*ERN GENTURIS* (табл. 1).

Для корректной оценки структуры hTP53rc необходимо подразделять пациентов с наследственными мутациями в гене *TP53* на 3 возрастные группы: 0–15 лет, 16–50, 50+ лет. Именно такие возрастные границы обусловлены тем, что наиболее распространенной локализацией в общей

структуре hTP53rc является РМЖ. Соответственно, возрастная группа 16–50 лет ограничивает примерный возраст от появления вторичных половых признаков у девочек до менопаузы [3].

По данным версии R20 Международной ассоциации исследований рака (IARC/МАИР, Лион, Франция [<https://p53.iarc.fr/TP53GermlineMutations.aspx>]): наиболее частые локализации 1–15 лет: 1) аденокарциномы; 2) опухоли головного мозга (включая карциному сосудистого сплетения, КСС); 3) саркомы мягких тканей или остеосаркомы; 4) гиподиплоидный острый лимфобластный лейкоз; 5) нейробластома.

Для возрастной группы 1–15 лет наиболее характерны мутации с высокой пенетрантностью. Зачастую молекулярный патогенез этой группы опухолей обусловлен влиянием доминантно-негативного эффекта (Dominant Negative Effect) патогенных мутаций, при котором мутантный белок P53 образует тетрамеры с белком P53 дикого типа в клетке и таким образом функции белка дикого типа полностью блокируются.

Опухоли мозга и саркомы мягких тканей представлены широким спектром морфологических характеристик, обе группы не исследованы достаточно. Необходимо учитывать возможность обнаружения наследственных мутаций в гене *TP53* у пациентов с указанными злокачественными новообразованиями в особенности при наличии семейного анамнеза.

Наиболее частые локализации для группы 16–50 лет: 1) рак молочной железы (около 50% пациенток моложе 31 года); 2) опухоли головного мозга; 3) саркомы мягких тканей или остеосаркомы; 4) рак легкого (РЛ).

Для *TP53*-ассоциированного РЛ характерна манифестация немелкоклеточного рака легкого преимущественно в молодом возрасте у некурящих пациентов. Еще одной особенностью является резистентность к иммунотерапии [16, 17]).

Самые частые локализации в группе 50+ лет: 1) РМЖ; 2) рак легкого; 3) саркомы мягких тканей; 4) опухоли головного мозга; 5) опухоли кожи; 6) опухоли яичников; 7) рак простаты (ассоциирован с терапевтической резистентностью к химиолучевой терапии, антиандрогенам, прогноз при этом хуже, рекомендуется прибегать к более агрессивной лечебной тактике [18]); 8) гемобластозы.

Рак легкого подобен описанному в предыдущей возрастной группе. Опухоли кожи, в особенности базалиомы, зачастую возникают в поле воздействия лучевой терапии, если пациент ранее проходил лечение по поводу злокачественных новообразований (hTP53rc характеризуется высокой вероятностью возникновения нескольких опухолей в течение жизни [5]).

Наличие локализации в возрастной группе из представленного списка и семейного анамнеза по любым критериям предполагает возможность тестирования на носительство наследственной мутации в *TP53*.

TP53 и *CHEK2*

В 1995 г. Т. Frebourg и соавт. связали возникновение синдрома Ли–Фраумени с мутациями в гене *TP53* [19]. Однако поиски новых генов-кандидатов СЛФ не прекратились. Были описаны синдром Ли–Фраумени 2 ОМIM#609265 (предполагает наличие наследственных мутаций в гене *CHEK2* [20]) и синдром Ли–Фраумени 3 ОМIM#609266 (предполагает, что предрасполагающие к СЛФ гены находятся в локусе 1q23) [21].

В 2001 г. Р. Vahteristo и соавт. описали 44 финские семьи, которые соответствовали классическим критериям Ф. Ли и Дж. Фраумени или Ли–Фраумени-подобному синдрому. В этой выборке в 4-х семьях были обнаружены наследственные мутации в гене *TP53*. В 2-х семьях были обнаружены мутации *CHEK2 1100delC*. По этой причине был сделан вывод, что мутации в гене *CHEK2* могут быть ассоциированы с синдромом Ли–Фраумени [20].

С накоплением сведений представление о вкладе гена *CHEK2* в hTP53rc полностью изменилось. По данным D. Evans и соавт. самая распространенная мутация в *CHEK2* (1100delC) встречается у 0,7% населения северной Европы [22]. В то время как распространенность hTP53rc по самым новым данным составляет 0,2%. Предполагается, что если бы утверждение о том, что мутации в *CHEK2* вызывают hTP53rc, было верным, то количество мутаций в *CHEK2* значительно превысило бы количество мутаций в *TP53* при отборе пациентов по любым критериям hTP53rc.

Изучение 4008 случаев рака в Польше позволило сделать вывод о том, что существует повышенный риск развития рака молочной железы, толстой кишки, почек и щитовидной железы у носителей мутаций в *CHEK2*. Ни одна из этих локализаций (кроме рака молочной железы) не является характерной для hTP53rc или Ли–Фраумени-подобного синдрома [22].

В 2020 г. специалисты *ERN GENTURIS* переименовали СЛФ в hTP53rc, чтобы избежать разночтений. Ген *CHEK2* не вносит вклад в hTP53rc и считать его геном-кандидатом неверно [22, 23].

Синдром Ли–Фраумени 3 был объединен с hTP53rc так как вклад генов в локусе 1q23 остается неизученным [23, <https://www.omim.org/entry/609266>].

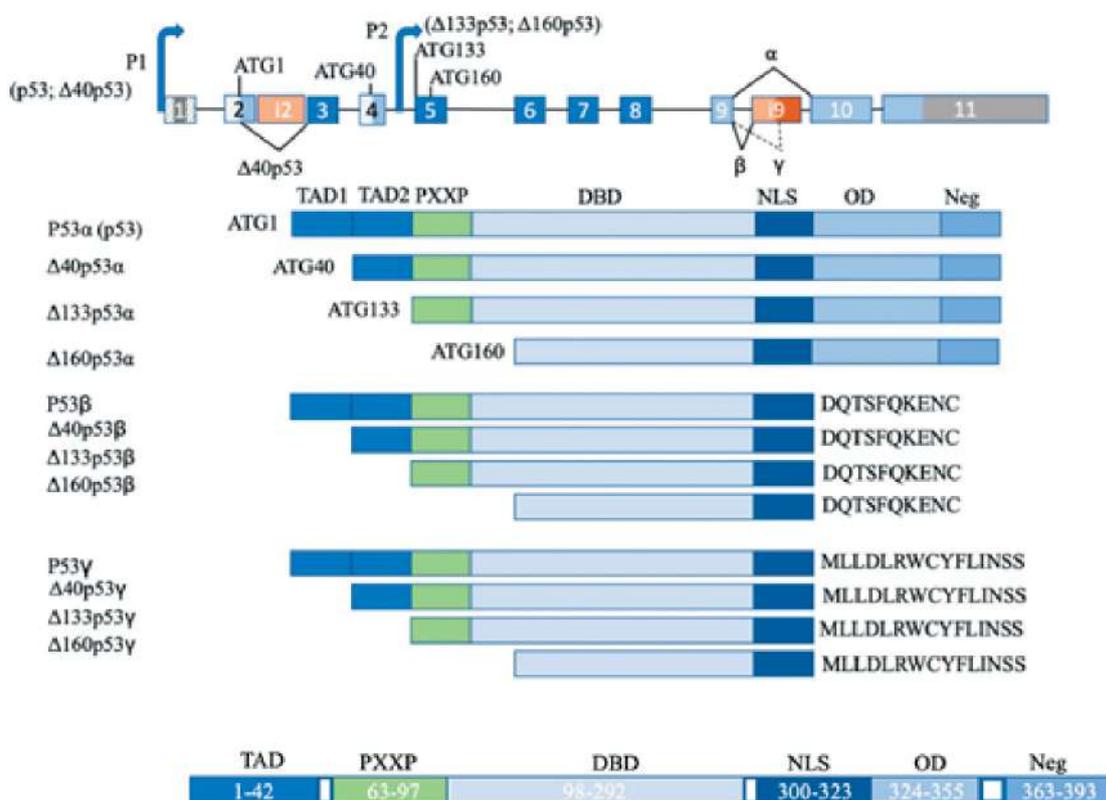


Рисунок. Ген *TP53* содержит одиннадцать экзонов и кодирует более 12 изоформ p53 с использованием альтернативных промоторов (стрелки) и сайтов сплайсинга (*). Канонический p53 имеет два домена трансактивации (transactivation domain, TAD1 ак 1-42 и TAD2 ак 43-62), домен, богатый пролином (PXXP ак 64-97), домен, связывающий ДНК (DNA-binding domain, DBD ак 98-292), домен ядерной локализации (nuclear localization site, NLS ак 300-355), домен олигомеризации/тетрамеризации (oligomerization domain OD ак 324-355) и домен отрицательной регуляции (negative regulation domain, Neg ак 363-393). P1, P2 — промотор 1 и 2. ATG 1,40, 133,160 — различные старт-кодны для различных изоформ; i2-интрон 2 (изоформа p53i2, вариант мРНК, который сохраняет интрон 2, не показана), i9 участок интрона 9, содержащий альтернативные участки 9β и 9γ. Цифрами обозначены номера аминокислот (ак) [24, 25]

Структура гена *TP53*

TP53 расположен в хромосоме 17p13.1 (рисунки).

Большинство наследственных мутаций в гене *TP53* приходится на ДНК-связывающий домен. Пенетрантность напрямую зависит от того, какие эффекты оказывает мутация на белок. На сайте IARC/МАИР [<https://p53.iarc.fr/manual.aspx>] описаны основные функциональные свойства для *P53* с любой мутацией. К таким эффектам относятся:

1) сохранение свойств дикого типа;
2) полная или частичная потеря свойств дикого типа (loss of function, LOF или partial loss of function по классификации IARC в сравнении с нормальной активностью белка: нефункциональный белок >20%; 20% < частичная потеря функции средней степени ≤75%; 76–100% — активный белок;

3) доминантно-негативный эффект (Dominant Negative Effect, DNE, мутантный белок образует тетрамеры с белком дикого типа и полностью устраняет функцию *P53* в клетке);

4) приобретение белком новой функции (gain of function, GOF, способность активировать нехарактерные для работы белка *P53* промотеры);

5) чувствительность к изменениям температуры в отношении способности белка активировать конкретные промотеры.

Молекулярный патогенез hTP53rc зависит не только от функций мутантного белка *TP53*, но и от других модификаторов, например, гена *MDM2* [26].

Необходимо отметить, что наследственные мутации могут располагаться не только в ДНК-связывающем домене. Описаны случаи наследственных мутаций в некодирующей последовательности гена.

В современной молекулярной диагностике hTP53rc корректно проводить исследование всей кодирующей последовательности *TP53* (включая альтернативные экзоны 9β и 9γ и весь интрон 2), а также необходимо исследовать промотер 1, промотер 2 (в 4 интроне), 1 некодирующий экзон, а также первые и последние 150 нуклеотидов в каждом экзоне. Такой подход, несомненно, обеспечивает лучшее качество диагностики hTP53rc.

Наследование

hTP53rc — синдром с аутосомно-доминантным типом наследования. Наследственные мутации в *TP53* гетерозиготные.

Особенности наследования hTP53rc связаны с неполной пенетрантностью мутаций, относительно частым возникновением мозаичных мутаций и мутаций de novo.

Есть тенденция, что у родственников одна и та же мутация приводит к возникновению опухоли одной локализации и примерно в одинаковом возрасте. Но для не связанных родством людей это утверждение работает далеко не всегда. В настоящий момент пенетрантность некоторых наследственных мутаций может быть оценена в связи с нарастающим объемом сведений о пациентах-носителях. Таким образом разрабатываются возможности для прогнозирования примерного возраста возникновения опухоли и локализации. Ряд мутаций описан недостаточно для оценки пенетрантности, однако даже в таких случаях существуют подходы для предварительной оценки вероятности возникновения [12].

Существуют алгоритмы оценки патогенности мутаций. Интерпретация регламентируется совместными рекомендациями Американского колледжа медицинской генетики и Ассоциацией молекулярной патологии (consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology — ACMG/AMP). Эти рекомендации объединяют в себе частоту встречаемости варианта в популяции по базе gnomAD [<https://gnomad.broadinstitute.org/>], анализ функциональной активности белка *P53* [<http://p53.iarc.fr/>], «модифицированные критерии Chompret» и др. [<https://www.clinicalgenome.org/affiliation/50013>].

Так же вклад в пенетрантность вносит группа модификаторов hTP53rc, самыми изученными из которых являются полиморфизмы в гене *MDM2*, *SNP285* (rs117039649, NM_002392.3: c.14+285G>C) совместно с *MDM2 SNP309* (rs2279744, NM_002392.3: c.14+309T>G) [27,28].

Тканеспецифичность мутаций также отражается на пенетрантности [2]. Таким образом проявляется гетерогенность hTP53rc: оценка риска для каждого пациента проводится отдельно.

Вклад de novo мутаций оценивается в 14% всех случаев hTP53rc [29]. То есть у части пациентов с hTP53rc семейный анамнез отсутствует и заподозрить синдром можно только при помощи клинических данных.

Носители мозаичных мутаций имеют меньший риск развития опухолей, но если затронуты гонады могут подвергать потомство тому же риску, что и люди с не мозаичными мутациями. Диагностика мозаичных мутаций имеет ряд особенностей, они представлены в рекомендациях ERN GENTURIS [1].

Мутации *TP53* с эффектом основателя

Единственная известная мутация с эффектом основателя — *TP53 R337*, характерна для населения юга Бразилии [30].

Данная мутация уникальна тем, что в большинстве случаев вызывает опухоли всего в трех локализациях: аденокарцинома (АКК), карцинома сосудистого сплетения (КСС) и (в гораздо меньшей степени) РМЖ (согласно версии R20 IARC/МАИР). Таким образом, мутация *TP53 R337* тканеспецифична в отличие от всех других. 40,3% всех АКК и 23,3% всех КСС в структуре *hTP53rc* в мире развиваются из-за этой мутации. Пациенты с *TP53 R337* составляют значительную часть выборки возрастной группы 0–15 лет.

В России *TP53 R337* не встречается, поэтому исключение таких пациентов из общей структуры *hTP53rc* приводит к следующему распределению локализаций: опухоли головного мозга (включая КСС) и саркомы встречаются так же часто, как АКК в группе 0–15 лет. Таким образом, рекомендации ERN указывают на целесообразность проведения молекулярной диагностики *hTP53rc* всем пациентам с опухолями головного мозга и любыми саркомами до 18 лет, как и при АКК.

Фенотип РМЖ при *hTP53rc*

В «модифицированных критериях Chompret» рекомендуется предлагать тестирование женщинам с РМЖ младше 31 года. Это обусловлено тем, что в возрастной группе *hTP53rc* от 16 до 50 лет, 31 год — медиана возраста. Таким образом, в 50% случаев *TP53*-ассоциированных РМЖ, тестирование проводится на усмотрение врача по данным семейного анамнеза и клинической картины.

Для *TP53*-ассоциированных РМЖ чаще характерен следующий рецепторный статус: ER+PR+HER2+ или ER+PR+HER2-. Доля пациенток с ER+PR+HER2- статусом может составлять до трети, а на трижды позитивные случаи приходится примерно четверть.

На долю пациенток с рецепторным статусом ER-PR-HER2+ так же приходится примерно треть. Однако, такой рецепторный статус в популяции встречается чаще, чем трижды позитивный. Трижды негативные *TP53*-ассоциированных РМЖ встречаются примерно в 16% случаев.

Следует отметить, что данные версии R20 по рассматриваемому вопросу представлены недостаточно подробно. В дальнейших обновлениях ожидается уточнение рецепторного статуса при *hTP53rc*.

Наблюдение и лечение *hTP53rc*

Во втором десятилетии XXI в. были разработаны «протоколы наблюдения» — список диагностических мероприятий, направленных

на раннее выявление опухолей у носителей наследственных мутаций в *TP53*.

Первыми были «канадский протокол» или «протокол Торонто» [4] (оценивается выживаемость пациентов при применении протокола) и «австралийский протокол» [5] (оценивается эффективность выявления опухолей при помощи МРТ всего тела (Whole Body Magnetic Resonance Imaging, WBMRI) у носителей наследственных мутаций *TP53*).

На их основе разработаны рекомендации NCCN (National Comprehensive Cancer Network [6]) и рекомендации от Американской Ассоциации Исследования Рака (American Association for Cancer Research/ААИР) — так называемый «американский протокол» [7]. Последний удобно описывает в таблице все представленные выше протоколы и во многом повторяет их. Рекомендации ERN также содержат протокол наблюдения, подобный «американскому протоколу».

«Протокол Торонто» приводит статистику, согласно которой, пятилетняя выживаемость в группе, регулярно проходившей скрининг, составляет 88,8%, а в группе без наблюдения — 59,6% [4].

«Американский протокол» предусматривает ограниченное использование препаратов ферромагнитных парамагнетиков на основе гадолиния (gadolinium-based contrast agent, GBCA). Целесообразным применение указанных контрастных препаратов считается только в случае самого первого WBMRI, после чего рекомендовано проводить это исследование без контрастного препарата, по той причине, что GBCA обладают способностью к накоплению в базальных ядрах мозга и костях.

Пациенты с *hTP53rc* имеют особенности с точки зрения подхода к терапии. Следует избегать назначения химиотерапевтических препаратов, повреждающие ДНК [31, 32]. Избегать следует и лучевой терапии, так как в поле облучения возникают вторичные опухоли [33].

Gaëlle Bougeard — автор «модифицированных критериев Chompret» — приводит результаты, что примерно 40% носителей наследственных мутаций имеют риск развития первично-множественных опухолей и примерно у 30% пациентов развивается опухоль в поле лучевой терапии [12].

Эту особенность необходимо учитывать при выборе тактики лечения и следует отдавать предпочтение хирургическим методам лечения (табл. 2).

Заключение

Все больше особенностей *hTP53rc* следует учитывать и применять в практике. *hTP53rc*

Таблица 2. Наиболее значимые статьи по СЛФ/ hTP53гс

Авторы	
[Bougeard и соавт., 2015]	«Модифицированные критерии Chompret», последнее обновление. В статье представлены непосредственно критерии. Описан вклад различных мутаций: разделены на мутации типа null (frame shift или in-frame делеции/инсерции, нонсенс мутации, транслокации; обладают наименьшей пенетрантностью) и мутации типа миссенс (с доминантно-негативным эффектом и крайне неблагоприятным прогнозом и миссенс мутации без доминантно-негативного эффекта и менее неблагоприятным прогнозом; миссенс мутации обладают значительно большей пенетрантностью). Вероятность возникновения первично-множественных опухолей у носителей наследственных мутаций оценивается примерно в 40%, примерно у 30% пациентов развивается опухоль в поле лучевой терапии.
[Frebourg и соавт., 2020]	Европейские рекомендации ERN GENTURIS. Выдвигается ряд рекомендаций, которые структурированы по трем блокам: 1) критерии для отбора пациентов с опухолью для тестирования на наличие наследственной мутации в гене TP53; 2) критерии для пресимптоматического тестирования родственников носителей мутации; 3) мероприятия для профилактического обследования у носителей с акцентом на локализации. Три блока дополняются протоколом по ведению носителей наследственных мутаций. Кроме критериев и протокола наблюдения исследовательская группа описывает другие важные особенности СЛФ, на которые нужно обращать внимание при современной диагностике: — способ интерпретации различных вариантов наследственных мутаций TP53; — риск развития рака при различных вариантах наследственных мутаций; — вопросы мозаицизма; — влияние лучевой и химиотерапии на развитие последующих первичных опухолей.
[Amadou и соавт., 2018]	Обосновано разделение пациентов на 3 возрастные группы: 0–15 лет, 16–50, 50+ лет. Охарактеризована структура СЛФ в соответствии с возрастом в версии R18 IARC. Наиболее подробно описаны детские опухоли головного мозга.
[Villani и соавт., 2016]	«Канадский протокол наблюдения» или «протокол Торонто». Описаны критерии скрининга, подробно представлены исследованные группы. Применение протокола существенно влияет на пятилетнюю выживаемость — 88,8% в группе регулярно проходившей скрининговые исследования и 59,6% в группе без наблюдения
[Kratz и соавт., 2017]	«Американский протокол наблюдения», объединяет в себе протоколы: «австралийский», «канадский» и рекомендации NCCN. Даны рекомендации по ограничению использования препаратов гадолиния. Представлены основные модификаторы заболевания.
[Valdez и соавт., 2016]	Обзор СЛФ с подробно описанным молекулярным патогенезом, структуру TP53, объяснения гетерогенности в структуре синдрома. Представлены основные особенности СЛФ.
[de Andrade и соавт., 2017]	В публикации представлен анализ последовательности гена TP53 у более 63 000 не связанных родством людей. Распространенность СЛФ при этом оценивается в 0,2% от общей популяции.
[Nutting и соавт., 2000]	Публикация о пациентке с 17 опухолями в течение жизни, 10 опухолей развились в течение короткого времени после химиотерапии. На эту работу ссылается «американский протокол наблюдения» в качестве предостережения от использования генотоксической химиотерапии и лучевой терапии при hTP53гс. Этот случай описывает наибольшее количество опухолей при hTP53гс в истории.
[Renau-Petel и соавт., 2014]	Самые изученные модификаторы — полиморфизмы в гене MDM2, SNP285 (rs117039649, NM_002392.3: c.14+285G>C) совместно с MDM2 SNP309 (rs2279744, NM_002392.3: c.14+309T>G). Средний возраст возникновения опухоли при одновременном присутствии SNP285–309 с генотипом G–G/G–G равен 23,1 годам, а средний возраст при генотипах G–T/G–T и G–T/C–G равен 27,3 годам (то есть SNP285 нейтрализует действие SNP309). Таким образом эта работа дает рекомендацию, которая не отражена в протоколах: корректнее учитывать вклад обоих модификаторов с генотипом SNP285G–G и SNP309 G–G и в случае их одновременного присутствия у человека с наследственной мутацией в TP53 можно предполагать, что такой пациент имеет шанс более раннего развития опухоли примерно на 5 лет.
[Levine и соавт., 2015]	Статья демонстрирует связь работы P53 в определенном типе ткани, на различных стадиях развития конкретных тканей и организма в целом. Рассматривается возникновение опухолей в различных локализациях. Обозначена тенденция, которая еще не отражена в протоколах наблюдения: корреляция опухоли с определенной морфологической характеристикой и риском ее возникновения по годам жизни.

вносит достаточный вклад в структуру наследственных раков. Необходимо наращивать число тестов на наследственные мутации в TP53 и иметь настороженность относительно выявления hTP53гс.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Работа была поддержана грантом 20-315-90088 РФФИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Frebourg T, Bajalica-Lagercrantz S, Oliveira C et al. Guidelines for the Li–Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes // Eur. J. Hum. Genet. 2020;28:1379–1386. doi:10.1038/s41431-020-0638-4
2. Levine AJ, Chan CS, Dudgeon C et al. The Evolution of Tumors in Mice and Humans with Germline p53 Mutations // Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 2015;80:139–45. doi:10.1101/sqb.2015.80.027631
3. Amadou A, Achatz MW, Hainaut P. Revisiting tumor patterns and penetrance in germline TP53 mutation carriers: temporal phases of Li–Fraumeni syndrome // Curr. Opin. Oncol. 2018;30(1):23–29. doi:10.1097/CCO.0000000000000423

4. Villani A, Shore A, Wasserman JD et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study // *The Lancet. Oncology*. 2016;17(9):1295–1305. doi:10.1016/S1470-2045(16)30249-2
5. Ballinger ML, Mitchell G, Thomas DM. Surveillance recommendations for patients with germline TP53 mutations // *Current opinion in oncology*. 2015;27(4):332–337. doi:10.1097/CCO.000000000000200
6. Daly MB, Pal T, Berry MP et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // *J. Natl. Compr. Canc. Netw*. 2021;19(1):77–102. doi:10.6004/jnccn.2021.0001
7. Kratz CP, Achatz MI, Brugieres L et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome // *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2017;23(11):38–45. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-0408
8. Laloo F, Varley J, Ellis D et al. Prediction of pathogenic mutations in patients with early-onset breast cancer by family history // *Lancet*. 2003;361(9363):1101–1102. doi:10.1016/S0140-6736(03)12856-5
9. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations // *J. Clin. Oncol*. 2009;27(8):1250–1256. doi:10.1200/JCO.2008.16.6959
10. De Andrade KC, Mirabello L, Stewart et al. Higher-than-expected population prevalence of potentially pathogenic germline TP53 variants in individuals unselected for cancer history // *Human mutation*. 2017;38(12):1723–1730. <https://doi.org/10.1002/humu.23320>
11. Li FP, Fraumeni JF Jr, Mulvihill JJ et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds // *Cancer Res*. 1988;48(18):5358–5362.
12. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers // *J. Clin. Oncol*. 2015;33(21):2345–2352. doi:10.1200/JCO.2014.59.5728
13. Birch JM, Hartley AL, Tricker KJ et al. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families // *Cancer Res*. 1994;54(5):1298–1304.
14. Eeles RA, Bartkova J, Lane DP et al. The role of TP53 in breast cancer development // *Cancer Surv*. 1993;18:57–75.
15. Eeles RA. Germline Mutations in the TP53 Gene in Breast and Other Cancers // Thesis. Institute of Cancer Research. University of London, 2000.
16. Ricordel C, Labalette-Tiercin M, Lespagnol A. EGFR-mutant lung adenocarcinoma and Li-Fraumeni syndrome: report of two cases and review of the literature // *Lung Cancer*. 2015;87(1):80–84. doi:10.1016/j.lungcan.2014.11.005
17. Shodai T, Kazuhiro S, Koya K et al. Lung adenocarcinoma in a patient with Li-Fraumeni syndrome bearing a novel germ-line mutation, TP53R333Vfs*12 // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2020;50(10):1214–1217. doi:10.1093/jjco/hyaa095
18. Spees CK, Kelleher KJ, Abaza R et al. Prostate Cancer and Li-Fraumeni Syndrome: Implications for Screening and Therapy // *Urol. Case Rep*. 2015;3(2):21–23. doi:10.1016/j.eucr.2015.01.002
19. Frebourg T, Barbier N, Yan YX et al. Germ-line p53 mutations in 15 families with Li-Fraumeni syndrome // *Am. J. Hum. Genet*. 1995;56(3):608–615.
20. Vahteristo P, Tamminen A, Karvinen P et al. P53, CHEK2, and CHEK1 genes in Finnish families with Li-Fraumeni syndrome: further evidence of CHEK2 in inherited cancer predisposition // *Cancer Res*. 2001;61(15):5718–5722.
21. Bachinski LL, Olufemi SE, Zhou X. Genetic mapping of a third Li-Fraumeni syndrome predisposition locus to human chromosome 1q23 // *Cancer Res*. 2005;65(2):427–431.
22. Evans DG, Birch JM, Narod SA. Is CHEK2 a cause of the Li-Fraumeni syndrome? // *J. Med. Genet*. 2008;45(1):63–64. doi:10.1136/jmg.2007.054700
23. Malkin D. Li-fraumeni syndrome // *Genes Cancer*. 2011;2(4):475–484. doi:10.1177/1947601911413466
24. Surget S, Khoury MP, Bourdon JC. Uncovering the role of p53 splice variants in human malignancy: a clinical perspective // *Oncol. Targets Ther*. 2013;7:57–68. doi:10.2147/OTT.S53876
25. Tanaka T, Watanabe M, Yamashita K. Potential therapeutic targets of TP53 gene in the context of its classically canonical functions and its latest non-canonical functions in human cancer // *Oncotarget*. 2018;9(22):16234–16247. doi:10.18632/oncotarget.24611
26. Valdez JM, Nichols KE, Kesserwan C. Li-Fraumeni syndrome: a paradigm for the understanding of hereditary cancer predisposition // *Br. J. Haematol*. 2017;176(4):539–552. doi:10.1111/bjh.14461
27. Bougeard G, Baert-Desurmont S, Tournier I et al. Impact of the MDM2 SNP309 and P53 Arg72Pro polymorphism on age of tumor onset in Li-Fraumeni syndrome // *J. Med. Genet*. 2006;43(6):531–533. doi:10.1136/jmg.2005.037952
28. Renaux-Petel M, Sesboué R, Baert-Desurmont S et al. The MDM2 285G-309G haplotype is associated with an earlier age of tumor onset in patients with Li-Fraumeni syndrome // *Familial cancer*. 2014;13(1):127–130. doi:10.1007/s10689-013-9667-2
29. Renaux-Petel M, Charbonnier F, Thry JC et al. Contribution of de novo and mosaic TP53 mutations to Li-Fraumeni syndrome // *J. Med. Genet*. 2018;55(3):173–180. doi:10.1136/jmedgenet-2017-104976
30. Mathias C, Bortoletto S, Centa A et al. Frequency of the TP53 R337H variant in sporadic breast cancer and its impact on genomic instability // *Sci. Rep*. 2020;10(1):16614. doi:10.1038/s41598-020-73282-y
31. Nutting C, Camplejohn RS, Gilchrist R et al. A Patient with 17 Primary Tumours and a Germ Line Mutation in TP53: Tumour Induction by Adjuvant Therapy? // *Clinical Oncology*. 2000;12(5):300–304. doi:10.1053/clon.2000.9179
32. Heymann S, Delaloge S, Rahal A et al. Radio-induced malignancies after breast cancer postoperative radiotherapy in patients with Li-Fraumeni syndrome // *Radiat Oncol*. 2010;5:104. doi:10.1186/1748-717X-5-104
33. Izawa N, Matsumoto S, Manabe J et al. A Japanese patient with Li-Fraumeni syndrome who had nine primary malignancies associated with a germline mutation of the p53 tumor-suppressor gene // *Int. J. Clin. Oncol*. 2008;13(1):78–82. doi:10.1007/s10147-007-0692-8

Поступила в редакцию 17.11.2021 г.

*I.A. Stepanov, E.V. Vasilyeva, A.P. Sokolenko,
E.N. Imyanitov*

Features of heritable *TP53*-related cancer syndrome

¹ NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, St Petersburg

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russia

Heritable *TP53*-related cancer syndrome (abbreviated as hTP53rc), which was previously called «Li-Fraumeni syndrome», is a heterogeneous group of tumors. It is characterized by the occurrence of a hereditary mutation in the *TP53* gene.

In the last decade, the concept of hTP53rc has changed due to the accumulation of information about the disease. For example, the criteria for diagnosis and screening, as well as treatment approaches, have changed.

The structure of the syndrome has been modified: it has now been established that different age groups are characterized by their own unique spectrum of localizations. New localizations are being discovered that were previously considered

not typical for hTP53rc (for example, lung cancer in elderly patients aged 50 and over).

It was discovered that patients with hTP53rc should avoid genotoxic chemotherapy and radiation therapy due to the high risk of developing secondary tumors and focus more on surgical methods of treatment. So recently developed screening protocols include serious measures for the prevention of malignant neoplasms, since early detection of hTP53rc plays a significant role in increasing life expectancy. The diagnosis of hTP53rc in clinical practice is hindered in some cases, since it is not always possible to suspect the carrier of a hereditary mutation.

At the same time, the approaches of molecular diagnostics are becoming more accessible due to the rapid spread of next generation sequencing into laboratory practice. For this reason, the detection of mutations in the *TP53* gene in the world has increased gradually.

In Russia, hTP53rc diagnostics is limited to the description of individual cases. Technological progress is likely to quickly eliminate the limitations in diagnosis, and the number of detected cases will grow from year to year. Regarding to treatment and prognosis, there are a number of features that require consideration of each case separately.

Key words: review, heritable cancer syndrome, Li-Fraumeni syndrome

Сведения об авторах

Степанов Илья Александрович, аспирант, лаборант научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, Stepanov.Ilya1.0@gmail.com

Васильева Елена Вячеславовна, студент ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, elena.v.vasilyeva98@gmail.com

Соколенко Анна Петровна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, annasokolenko@mail.ru

Имянитов Евгений Наумович, д-р мед. наук, профессор, чл.-кор. Российской академии наук, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, evgeny@imyanitov.spb.ru

Stepanov Ilya, PhD student, laboratory assistant at the Scientific Laboratory of Molecular Oncology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 197758, Saint Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str., 68, Stepanov.Ilya1.0@gmail.com

Vasilyeva Elena, student of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6-8, elena.v.vasilyeva98@gmail.com

Sokolenko Anna, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the Scientific Laboratory of Molecular Oncology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 197758, Saint Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str., 68, annasokolenko@mail.ru

Imyanitov Evgeny, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Scientific Department of Tumor Growth Biology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 197758, Saint Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str., 68, evgeny@imyanitov.spb.ru

*А.И. Арсеньев, А.О. Нефедов, С.Н. Новиков, А.А. Барчук, С.А. Тарков, С.В. Канаев,
К.А. Костицын, А.В. Нефедова, К.Э. Гагуа, Н.Ю. Аристидов*

Возможности хирургического лечения больных раком легкого с метастатическим поражением плевры

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова»
Минздрава России, Санкт-Петербург

В обзорной статье рассматривается возможность использования хирургических радикальных и условно-радикальных методов лечения при злокачественных опухолевых поражениях плевры у больных раком легкого. Ни одно современное клиническое руководство не рекомендует их рутинное выполнение. Тем не менее, продолжают попытки улучшить отдаленные результаты лечения больных этой категории с использованием полноценного хирургического этапа лечения. Результаты их неоднозначны, что связано с гетерогенностью описываемой группы и методологическими различиями. Большинство авторитетных экспертов сходятся в мнении о невозможности сделать обоснованные однозначные выводы о целесообразности, эффективности, безопасности и оптимальных объемах выполнения хирургических вмешательств у пациентов с опухолевыми поражениями плевры и отмечают необходимость проведения рандомизированных контролируемых исследований с учётом предполагаемого высокого потенциала использования у них современных комбинированных и комплексных методов лечения. При определении тактики лечения больных с опухолевым поражением плевры необходим индивидуальный подход с учетом наиболее значимых прогностических и предиктивных факторов, таких как: односторонний характер поражения плевры; локальное распространение (отсутствие признаков гематогенного и лимфогенного метастазирования, N-статус); пол, возраст, достаточные функциональные резервы; морфологическая структура, наличие драйверных мутаций; риск возникновения послеоперационных осложнений. Оптимизация использования арсенала существующих и перспективных методов лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого, имеющих опухолевые поражения плевры является одним из важнейших направлений современной онкологии, а многие аспекты рационального подхода к решению этой актуальной пробле-

мы остаются нерешёнными и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак лёгкого, опухолевые поражения плевры, злокачественный экссудативный плеврит, радикальное хирургическое лечение, индивидуализация лечения, прогностические и предиктивные факторы

Введение

Категория больных раком легкого (РЛ), объединенных критерием «M1a» гетерогенна и, согласно последнему изданию классификации TNM, включает как 1) «опухолевые узлы в контрлатеральном легком», так и 2) «опухолевое узелковое поражение плевры, метастатический плевральный или перикардиальный (подтвержденный) выпот». Подгруппа пациентов с морфологически подтвержденным опухолевым поражением плевры (наиболее распространенный англоязычный термин — malignant pleural disease — MPD) неоднородна, обозначается множеством различных аббревиатур и к ней могут относиться: 1) опухолевый экссудативный плеврит без узлов по плевре (MPE — malignant pleural effusion); 2) единичные опухолевые узлы по плевре без выпота (MPN — malignant pleural nodules); 3) опухолевый экссудативный плеврит с узлами по плевре (MPE+MPN); 4) морфологически подтвержденный экссудативный перикардит без узлов; 5) единичные опухолевые узлы по перикарду без выпота; 6) единичные опухолевые узлы по перикарду с выпотом; 7) множественные опухолевые узлы по плевре и перикарду без выпота; 8) множественные опухолевые узлы по плевре и перикарду с выпотом [1, 8, 10, 14, 15, 17, 20, 22, 34, 38].

Наиболее часто причинами опухолевых поражений плевры (далее — MPD — malignant pleural disease) являются: рак легкого (РЛ) — 34–37%, рак молочной железы — 33–50%, лимфомы — 18%, рак яичника — 7%, опухоли желудочно-кишечного тракта (до 30%), щитовидной железы (до 25%), рак почек — 2%. У 5–15% больных

в момент диагностики МРЕ, первичная опухоль не выявлена [9, 13, 28].

Опухолевое поражение плевры при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) может быть результатом распространения 1) гематогенного; 2) лимфогенного; 3) непосредственного. Этот механизм недостаточно изучен и не всегда может быть точно описан, однако очевидно, что именно он должен определять, как прогноз, так и лечебную тактику. Тот факт, что значительная часть пациентов с резектабельным M1a (PLEURA-PLE) распространением процесса после хирургического лечения демонстрирует отдаленные результаты сопоставимые с группой M0, в отличии от нерезектабельных, свидетельствует о локальном, а не метастатическом характере заболевания у них [14, 28].

Материал и методы

Поиск литературы был проведен в июне 2021 г. с использованием медицинских баз данных: Medline/PUBMED (Национальная медицинская библиотека, США)/EMBASE (Elsevier, Нидерланды) и Cochrane Library (Великобритания). Публикации были включены на основе критериев приемлемости для каждого клинического аспекта — когортные и рандомизированные клинические исследования, мета-анализы и систематические обзоры, официальные клинические рекомендации. Основными проблемами литературного обзора были: 1) оптимальная лечебная тактика у больных с MPD и возможность их излечения; 2) оправданность индивидуального подхода; 3) необходимость определения морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических особенностей опухоли; 4) определение наиболее информативных прогностических и предиктивных факторов; 5) возможность и целесообразность использования радикального хирургического вмешательства в качестве этапа лечения MPD. При проведении анализа использован подход GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) для формулирования вопросов в принятом формате PICO (Patient, Intervention, Comparator, and Outcome — пациент, вмешательство, компаратор и результат) и обобщения соответствующих фактических данных.

Результаты исследования

Даже полноценное, соответствующее всем стандартам обследование больного не всегда позволяет избежать интраоперационных находок опухолевого поражения плевральных листков. Обязательный диагностический этап при подозрении на MPD — морфологическое подтверждение, сложность которого определяется характером поражения плевры. В целом ряде исследований убедительно показано, что морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические особенности опухоли являются важными прогностическими и предиктивными факторами, во многом определяющими и лечебную тактику [3, 13, 18]. Наиболее информативной является биопсия плевры, например,

при видеоторакоскопии (BTC — VATS — video-assisted thoracoscopic surgery), трепан-биопсии, тонкоигольной и аспирационной биопсии с последующим гистологическим и/или цитологическим исследованием (чувствительность методов 92–98%) [1, 4, 13].

Все современные клинические рекомендации (ATS/STS/STR, ERS/EACTS Clinical Practice Guideline) и основная часть последних исследований однозначно утверждают, что в подавляющем большинстве случаев мероприятия по лечению MPD должны носить паллиативный характер, поскольку пока не было ни одного крупного рандомизированного исследования, способного убедительно обосновать альтернативный подход [13, 18]. Основными целями лечения MPD являются: 1) уменьшение основных тягостных симптомов (одышка, кашель и боль в груди); 2) улучшение качества жизни; 3) и лишь затем попытка увеличения ее продолжительности.

Отдельная проблема, которая традиционно широко освещается в публикациях — лечение больных из подгруппы экссудативных опухолевых плевритов (МРЕ — malignant pleural effusion). Большинство авторитетных экспертов считают, что у этой категории больных должен применяться индивидуально ориентированный на пациента подход: 1) прежде всего — предпочтения пациента; 2) функциональные резервы; 3) морфологический тип опухоли; 4) предполагаемая продолжительность жизни; 5) возможность расправления легкого; 6) доступность методик; 7) опыт учреждения [18, 29]. Для паллиативного и симптоматического лечения МРЕ могут быть использованы следующие основные методы: разгрузочные пункции; постоянное и временное дренирование плевральной полости (ICD — intercostal tube drainage); постоянный плевральный катетер (IPC — indwelling pleural catheter); химический, физический, механический, цитостатический и биологический плевродез; имплантация плевроперитонеального шунта; внутривидеоторакоскопическая терапия и химиоперфузия; а также различные комбинации этих методов. Наиболее информативным и признанным прогностическим инструментом в отношении МРЕ является шкала LENT (pleural fluid LDH level+ECOG PS+NLR+Tumor type), который объединяет несколько показателей — уровень ЛДГ (LDH), функциональный статус (performance status — PS) ECOG, отношение нейтрофилов к лимфоцитам в сыворотке крови и тип опухоли, на основании которых формируются три группы риска [3]. Например, в исследовании, включившем 789 больных была продемонстрирована высокая прогностическая ценность показателя LENT — группы с низким

(оценка 0–1), умеренным (оценка 2–4) и высоким (оценка 5–7) риском имели соответствующие медианные выживаемости 319, 130 и 44 дня [18, 29].

Возможности радикального и условно-радикального хирургического лечения больных НМРЛ с опухолевым поражением плевры

Следует признать, что большинство современных клинических руководств и консенсусов не рекомендует рутинно выполнять радикальные хирургические вмешательства пациентам с ипсилатеральной плевральной диссеминацией M1a(PLE), обоснованно расценивая эту степень распространения как IV стадию НМРЛ, подлежащего консервативному системному/химиолучевому лечению. Однако, продолжают попытки улучшить отдаленные результаты лечения с использованием полноценного хирургического этапа. В большинстве исследований речь идет об интраоперационно диагностированных локальных опухолевых поражениях плевры [8, 10, 14, 15, 17, 20, 22, 34, 38]. Можно констатировать, что в значительной части исследований не удалось обнаружить преимуществ хирургического метода у этой категории больных. Так, в исследовании Ryu J.S. и соавт. (2014 г.), включившем данные о лечении 2061 пациента показано, что медиана выживаемости (МВ) у оперированных больных с метастатическим поражением плевры была статистически значимо ниже, чем в контрольной группе (HR=1,40; 95%CI:1,21–1,62) [32]. По данным Sawabata N. и соавт. (2002 г.) также не выявлено преимуществ полной (R0), либо неполной (R1) резекции перед эксплоративной торакотомией у пациентов с MPD: МВ и 5-летняя выживаемость соответственно, составили 13 мес и 9% для группы R0; 34 мес и 10% для группы R1 (p=0,3); и 17 мес и 0% для группы в которой выполнена только биопсия (p=0,8) [33]. Схожие результаты получены и рядом других авторов, показавших после хирургического лечения этих больных МВ 4–6 мес и 5-летнюю выживаемость 3,1–4,6% [10, 14, 17, 20, 34, 38].

В то же время в целом ряде публикаций последнего времени демонстрируются убедительные преимущества использования хирургического этапа лечения. Успех этих операций заключается в тщательном отборе больных с учетом функционального статуса, характера и степени распространения опухолевого процесса, а также ряда прогностических и предиктивных маркеров. По данным Chikaishi Y. и соавт. (2017 г.) показатели выживаемости в группе M1a(PLE) вполне сопоставимы с таковыми при M0 [5]. В

работе, опубликованной Li H. и соавт. (2019 г.), анализирующей результаты лечения 5513 больных с НМРЛ, у которых было ипсилатеральное плевральное распространение (76,3% — выпот в плевральной полости, 9,5% — в перикарде и 4,2% узловая диссеминация по плевре), показано, что послеоперационная 5-летняя выживаемость составила 31%, а МВ — 34,3 мес. В группе пациентов с MPE, перенесших резекцию опухоли, 3-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) была 44,5%, а 3-летняя общая выживаемость (ОВ) — 82,9%. Причем, важно отметить, что отдаленные результаты оказались независимо связаны как с улучшением ОВ (HR=0,56; 95%CI:0,48–0,65; p<0,001), так и ВБП (HR=0,60; 95%CI:0,51–0,70; p<0,001) при выпоте в плевральной полости (MPE) и узловой диссеминации по плевре (MPN), не оказав влияния на эти показатели при перикардиальном опухолевом выпоте (p=0,065) [21]. Сходные данные о преимуществе в группе резекций перед контрольной получили в своей работе и Ichinose Y. и соавт. (2001 г.; n=227): 3-летняя выживаемость 28,8% против 10,9%, а 5-летняя — 14,9% против 0% соответственно (p=0,04) [14, 15]. В статье Li S. и соавт. (2019 г.) описаны результаты хирургического лечения 110 пациентов с опухолевыми поражениями плевры однозначно продемонстрировавшие более высокие показатели выживаемости, чем в альтернативной группе: МВ 49,0 против 29,4 мес, 3-летняя выживаемость 69,4% против 41,7%, 5-летняя 31,7% против 19,5% (p=0,037) [22]. В многоцентровом исследовании, проведенном Японской группой клинической онкологии в 2015 г., Iida T. и соавт. сообщили, что у пациентов с плевральным карциноматозом послеоперационная МВ достигала 34,0 мес, а 5-летняя выживаемость — 29,3% соответственно. Причем 5-летняя выживаемость у больных с макроскопически полной резекцией составила 37,1% по сравнению с 22,7% и 12,2% с неполной резекцией (p=0,009) и диагностической торакотомией (p<0,001) соответственно. Многофакторный анализ показал, что ECOG (p<0,001), статус N (p=0,002) и R0/R1 (p=0,013) были независимыми предикторами выживания [16]. Yamaguchi M. и соавт. (2015 г.) сообщили о частоте рецидивов в 88,9% и 3-летней ОВ 33,3% среди пациентов на стадии M1a(PLE), перенесших экстраплевральную пневмонэктомию (ПЭ) [37]. По результатам анализа базы данных SEER (n=43538; 16,8% — n=7321- M1a) у пациентов после хирургического лечения ОВ оказалась значительно лучше: (40,4 мес, 95%CI:36,9–43,8), чем у пациентов без операции (16,7 мес, 95%CI:16,2–17,3; p<0,001). Благоприятными факторами, значимо влияющими на результаты и определяющими опербельность были возраст

моложе 75 лет, женский пол, критерии T и N [37]. Mordant P. и соавт. (2011 г.) продемонстрировали, что радикальная хирургическая резекция у больных с ограниченным вовлечением плевры позволяет добиться МВ в 15 мес, а 5-летней — 16,2% (95%CI: 6,9–33,6) [25]. В исследовании Ren Y. и соавт. (2016 г.) 62 пациентам с макроскопическими злокачественными плевральными диссеминациями была выполнена резекция R0. Общая 3- и 5-летняя выживаемость составили 36,1% и 16,8% соответственно. МВ после операции была значительно выше в группе MPN, чем в MPE (36,8 против 22,4 мес, $p=0,005$). Многофакторный анализ показал, что резекция первичной опухоли (HR: 3,687, $p=0,014$), отсутствие плеврального выпота (HR: 3,409, $p=0,001$), статус N0/N1 (HR: 5,937, $p=0,002$) и гистологическая структура аденокарциномы (HR: 5,481, $p=0,002$) были независимыми прогностическими показателями [30, 31]. В другой их работе ($n=2217$; регистр SEER) проведен анализ хирургического лечения пациентов с ипсилатеральным MPE: обнаружены значительно лучшие показатели МВ по сравнению с группой без резекции — 20 против 7 мес; $p<0,001$. Отсутствие резекции первичной опухоли было связано со снижением ОВ (HR=2,136; 95%CI: 1,645–2,772; $p<0,001$) и ВБП (HR=2,053; 95%CI: 1,568–2,690; $p<0,001$) [31]. Yun J.K. и соавт. (2016 г.) сопоставили эффективность только химиолучевой терапии (ХЛТ) и хирургического лечения у изучаемой категории больных. В многомерном анализе было показано, что хирургическая резекция была единственным значимым прогностическим фактором ($p<0,01$). МВ в контрольной группе оказалась 33 мес, 1-летняя выживаемость — 88,1%, 3-летняя — 41,1%, а 5-летняя — 15,2%. В группе хирургического лечения эти параметры были статистически значимо выше — 52 мес, 91,7%, 66,7% и 42,7% соответственно ($p<0,012$). ВБП через 6 мес, 1 год и 3 года составили 67,2, 25,2 и 12,6% в группе ХЛТ и 93,8, 87,3 и 71,3%, соответственно, в группе резекции ($p<0,001$). При этом частота отдаленных метастазов между двумя группами достоверно не различалась ($p<0,96$) [39]. В работах Fukuse T. и соавт. (2001 г.) и Shiba M. и соавт. (2001 г.) так же показано превосходство у больных НМРЛ M1a(PLE) получивших хирургическое лечение в сравнении с альтернативной в показателе МВ: 37,9 мес против 6,2 мес и 5-летней выживаемости: 14,3% против 0% соответственно [11,35]. Мета-анализ 400 работ, проведенный Dall K. и соавт. (2013 г.) показал, что 3-летняя выживаемость находилась в пределах от 0–22% при неполной резекции и 0–10% при диагностической торакотомии, а МВ — 6,5–19,1 мес и 5,3–17 мес соответственно [7].

Влияние N-статуса на результаты хирургического лечения больных НМРЛ с опухолевым поражением плевры

Практически все работы, изучавшие этот аспект проблемы, свидетельствуют об однозначной корреляции состояния регионарных лимфатических узлов с отдаленными результатами лечения пациентов данной категории. Только в исследовании Yun J.K. и соавт. (2018 г.) патологический N-фактор не был статистически значимым фактором выживаемости среди пациентов в группе резекции (N1-3: $p=0,53$, 0,73 и 0,12 соответственно) [39]. По результатам анализа данных о лечении 39731 пациентов с НМРЛ M1a(PLE) из базы данных SEER с плевральной диссеминацией, проведенном Dai C. и соавт. (2016 г.) показано, что статус N0/N1 является независимым предиктором лучшей выживаемости. Из всех оперированных пациентов с M1a(PLE) 11 435 пациентов имели статус N0, 2683 — N1, 18 977 — N2 и 6636 — N3. Анализ выживаемости, оценивающий всю когорту, показал, что пациенты без метастазов в лимфатических узлах имели лучшую ВБП ($p<0,001$), чем пациенты с N1. ВБП пациентов с N1M1a(PLE) была значимо выше ($p<0,001$), чем у пациентов с N2, в то время как различий между группами N2 и N3 не было ($p=0,478$). При многофакторном анализе: N1 по сравнению с N0 — HR=1,14; 95%CI:1,09–1,20, $p<0,001$; N2 по сравнению с N0 — HR=1,35; 95%CI:1,31–1,39, $p<0,001$ и N3 по сравнению с N0 — HR=1,39; 95%CI:1,34–1,44; $p<0,001$ [6]. В статье Go T. и соавт. (2015 г.) при стратификации по патологическому N-статусу 3-летняя, выживаемость в группах N0, N1 и N2 составила 48,0, 16,7 и 14,3%, а 5-летняя — 36,0, 16,7 и 14,3% ($p=0,066$) соответственно [12]. Мета-анализ 5 исследований ($n=376$), проведенный Xu Y. и соавт. (2016 г.) показал, что более высокая N-стадия предполагала худшую выживаемость после резекции первичной опухоли (HR=2,021; 95%CI: 1,469–2,730; $p<0,001$) [36]. Аналогичные данные получили Morgensztern D. и соавт. (2012 г.) — N0–N1 против N2 показали лучшую выживаемость, как 3-летнюю (68,4% против 22,7% соответственно, $p<0,01$), так и 5-летнюю (48,7% против 0% соответственно, $p<0,001$) [26]. В публикации Okamoto T. и соавт. (2012 г.) продемонстрировано, что МВ для пациентов с MPE с N0–1 статусом (75,4 мес) была лучше, чем с N2–3 (24,4 мес; $p=0,011$). Для больных с MPN те же показатели составили для N0–1 — 33,7 мес, а N2–3 — 24,1 мес, причем существенных различий между аналогичными группами MPE и MPN не было [27]. По результатам наблюдений Mordant P. и соавт. (2011 г.) в группе хирургического лечения при статусе N0

5-летняя выживаемость достигла 34,6% а в альтернативной группе не выжил никто [25].

Влияние характера и степени распространения опухолевого процесса по плевре и перикарду на результаты хирургического лечения больных НМРЛ M1a(PL) до конца не изучено, а полученные данные разноречивы. По данным Li H. и соавт. (2019 г.) пациенты с опухолевыми плевральными узлами (MPN) имели преимущество в МВ, по сравнению с перикардиальным выпотом ($p < 0,001$). У пациентов с сочетанием выпота и канцероматозных узлов по плевре (MPE+MPN) прогноз был достоверно хуже, чем у пациентов только с MPE или MPN, 5-летняя выживаемость составила 16,2, 37,6 и 34,5% соответственно. Значимых прогностических различий между злокачественным плевритом (MPE) и канцероматозом плевры (MPN) не было [21]. В публикации Kodama K. и соавт. (1993 г.) 3-, 5- и 10-летняя общая выживаемость напрямую коррелировали со степенью и характером поражения плевральной полости ($p = 0,0001-0,0029$) [19]. В своей статье Liu T. и соавт. (2015 г.) показали, пациенты с MPE имели худшую 5-летнюю выживаемость, чем с MPN (12,5% против 30,6%, $p = 0,069$) [23]. По данным Ren Y. и соавт. (2016 г.) выживаемость после хирургического лечения была выше чем в контрольной группе (МВ 37,3 против 17,4 мес, 3-летняя 45,8% против 11,8%, $p = 0,001$). Причем у пациентов с MPN — 39,7 против 23,3 мес ($p = 0,044$), а с MPE — 27,1 против 7,5 мес ($p = 0,003$) [30,31]. Из работы, напечатанной Iida T. и соавт. (2015 г.) видно, что МВ и 5-летняя выживаемость всех оперированных больных с карциноматозом плевры ($n = 329$) составили 34,0 мес и 29,3% соответственно. Причем 5-летняя выживаемость у 92 пациентов с MPE+MPN была 16,2%, а у 81 больного только с MPE и 126 пациентов только с MPN — 37,6% ($p = 0,001$) и 34,5% ($p < 0,001$) соответственно [16]. В свою очередь анализ, выполненный Fukuse T. и соавт. (2001 г.) продемонстрировал, что у пациентов с MPE после хирургического лечения были значительно лучшие результаты, по сравнению с MPN и MPE+MPN (HR=3,24; 95%CI:1,26–8,35; $p = 0,015$): МВ — 58,8 мес, 10 мес ($p = 0,0001$) и 19,3 мес ($p = 0,019$), независимо от других факторов [11]. В исследовании результатов лечения, проведенных Shiba M. и соавт. (2001 г.) показано различие в 5-летней выживаемости при микроскопическом и макроскопическом поражении плевры — 22,9% против 8,9% соответственно ($p = 0,45$) [35]. Аналогичные данные получены и в целой серии публикаций других авторов [10, 14, 17, 20, 34].

Влияние объема выполненной операции на результаты хирургического лечения больных НМРЛ M1a(PL) с опухолевым поражением

плевры. В исследовании Li H. и соавт. ($n = 5513$; 2019 г.) было установлено, что при сублобарных резекциях 3-, 5- и 10-летняя выживаемость составила 62,9, 39,9 и 12,9% против 38,5, 23,1 и 23,1% соответственно, по сравнению со стандартными основными объемами операции ($p = 0,1150$). В то же время 3-, 5- и 10-летние показатели ВВП были 58,9, 52,5 и 44,4% при сублобарных резекциях и одинаковыми — 83,9% при стандартных операциях ($p = 0,1838$) [21]. Схожие данные получены и Liu T. и соавт. (2015 г.) — в группе ограниченных резекций была лучшая 5-летняя выживаемость, чем при стандартных операциях (31,4% против 16,3%; $p = 0,067$) [23]. Результаты, полученные Okamoto T. и соавт. (2012 г.) свидетельствуют, о том, что выполнение пневмонэктомии у пациентов с опухолевыми плевральными поражениями сопряжено с гораздо меньшей МВ, чем при операциях меньшего объема (12,8 против 24,1 мес соответственно, $p = 0,0018$) [27]. Ren Y. и соавт. (2016 г.) в своей статье утверждают, что основные анатомические резекции (лобэктомии, $n = 54$) продемонстрировали преимущество в выживаемости по сравнению с клиновидными резекциями (МВ — 35,1 против 23,7 мес, 3-летняя выживаемость 44,4% против 26,6%, $p = 0,039$) [30]. Похожие данные получены и Go T. и соавт. (2015 г.): 5-летняя выживаемость в группе с клиновидными резекциями легкого и в стандартной группе (лобэктомия или билобэктомия) составили 14,6 и 33% соответственно ($p = 0,66$) [12]. По свидетельству Mordant P. и соавт. (2011 г.) если после выполнения лобэктомии 5-летняя выживаемость у описываемой категории больных достигала 20,9%, то в контрольной группе выживших не было [25]. Причем, как видно у Ren Y. и соавт. (2016 г.) — не наблюдалось значительного улучшения выживаемости при выполнении париетальной плеврэктомии по сравнению с частичной резекцией плевры или систематической медиастинальной лимфодиссекцией (МВ — 31,1 против 36,1 мес, $p = 0,533$) [30, 31]. Аналогичные данные получены и рядом других авторов [10, 15, 17, 22, 38].

Влияние на результаты хирургического лечения больных НМРЛ M1a(PL) с опухолевым поражением плевры прочих факторов. Публикация Liu T. и соавт. (2015 г.) приводит данные о том, что среди прочих форм НМРЛ аденокарциномы демонстрируют тенденцию к лучшей 5-летней выживаемости — 32,3% против 25,4%, $p = 0,07$). Дополнительным фактором авторы определили статус курения, существенно снижающий данный показатель — 18,6% против 40,3% у некурящих ($p = 0,006$) [25]. В статье Chiang C.L. и соавт. ($n = 5321$; 2017 г.) представлены результаты хирургического лечения аденокарцином легких у пациентов с интраоперационно выявленным

опухолевым плевритом. Уровень 5-летней выживаемости был 30,2%, а МВ в группе хирургического лечения оказалась значимо выше, чем в контрольной группе — 35,3 против 17,0 мес ($p < 0,001$) [4]. Похожие результаты представлены и в других публикациях [15, 17, 20, 22, 38]. Анализ, проведенный Chikaishi Y. и соавт. (2017 г.) продемонстрировал более скромные отдаленные показатели для плоскоклеточных вариантов НМРЛ [5]. По данным Shiba M. и соавт. (2001 г.) у больных с низким уровнем Ki-67 5-летняя выживаемость составила 28,6%, что стало значимым ($p < 0,0001$) прогностическим фактором [35]. В исследовании, представленном Dall K. и соавт. (2013 г.) показано, что выполнение хирургического вмешательства при ограниченном поражении плевры демонстрирует преимущество в показателях выживаемости даже от микроскопически неполной резекции НМРЛ (R0-1), однако при сохранении макроскопической опухоли (R2) выживаемость не меняется [7]. В статье Yun J.K. и соавт. (2018 г.) показано, что макроскопическая остаточная опухоль (R2) не была статистически значимым фактором выживаемости ($p = 0,53$) [39]. Из работы Iida T. и соавт. (2015 г.) следует, что 5-летняя выживаемость у больных с карциноматозом плевры и макроскопической полной резекцией 5-летняя выживаемость достигала 37,1%, в то время как в группах с макроскопической неполной резекцией и диагностической торакотомией была существенно ниже — 22,7 и 12,2% ($p = 0,009$ и $p < 0,001$) соответственно [16].

Внутриплевральная химиоперфузия после хирургического лечения больных НМРЛ M1a(PLE) с опухолевым поражением плевры. По данным Migliore M. и соавт. (2015 г.) выполнение плевральной химиоперфузии позволяет повысить 1-годовалую выживаемость при опухолевых поражениях плевры с 0,8 до 54,7% при МВ 20 мес против 6 мес в контрольной группе. Мета-анализ 20 статей посвященных этой теме показал, что метод позволяет повысить МВ до 27 мес [24]. В 2015 г. Yamaguchi M. и соавт. напечатали статью о проведенном исследовании, в котором пациентам с НМРЛ и опухолевыми поражениями плевры проводилась индукционная ХЛТ с последующим хирургическим вмешательством (с резекцией плевры) и химиоперфузией с цисплатином. Средний срок наблюдения составил 32,1 мес, прогрессирование (отдаленные метастазы) зафиксированы у 88,9% пациентов. Показатели ОВ в течении 1, 3 и 5 лет составили 100,0%, 33,3% (95%CI:2,5–64,1) и 22,2% (95%CI:0,0–49,4) соответственно [37]. По данным Arrieta O. и соавт. (2019 г.) медиана БРВ в подобной ситуации составила 15,9 мес, а 5-летняя ОВ — 37,1% [2]. Использование гипертермической химиоперфузии после хирургическо-

го вмешательства в исследовании Kodama K. и соавт. (1993 г.) позволило добиться показателей ОВ в течение 3, 5 и 10 лет — 59,7, 37,4 и 13,9% при НМРЛ [19]. Методика, описанная Go T. и соавт. (2015 г.), сочетающая удаление первичной опухоли с резекцией пораженного участка плевры, химиоперфузию с цисплатином и плевродез с препаратом ОК-432, позволила добиться МВ в 18 мес, при общей 5-летней выживаемости 22,2% [12].

Большинство авторов свидетельствуют, что проведение адьювантной химиотерапии/химиолучевой терапии при отсутствии противопоказаний и достаточных функциональных резервах позволяет повысить 5-летнюю выживаемость у больных НМРЛ M1a(PLE) до 47,2–62,3% против 23,1–39,4% ($p = 0,013$ – $0,002$). Многофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса показал, что послеоперационная химиолучевая терапия и статус курения были связаны с соотношением рисков 0,471 (0,244–0,907; $p = 0,024$) и 0,483 (0,275–0,556; $p = 0,011$) соответственно [10, 14, 15, 17, 20, 22, 34, 38].

Существуют достаточно убедительные данные о возможной связи между мутацией EGFR и частотой возникновения злокачественного плеврального выпота. Проведение у таких пациентов EGFR-ТКИ терапии позволяет убедительно повысить МВ до 111,1–123,3 против 18,6–22,1 мес ($p < 0,001$). Время начала послеоперационного лечения и наличие остаточной опухоли являются прогностическими факторами в многомерном анализе ($p = 0,013$ и $p < 0,001$ соответственно). МВ пациентов, которые после резекции первичной опухоли получили немедленное адьювантное лечение достигала 42,1 мес против 18,6 мес в группе только хирургического лечения и 16,5 мес у больных с диагностической торакотомией ($p = 0,006$ и $p < 0,001$ соответственно). У пациентов с EGFR дикого типа, или у больных с неизвестным статусом EGFR и без лечения EGFR-ТКИ, ОВ была лучше для пациентов, которым выполнено хирургическое лечение ($p = 0,003$). У пациентов с наличием драйверных мутаций преимуществ в отдаленных результатах хирургический этап лечения не демонстрирует, соответственно, проведение у них молекулярно-нацеленной терапии может позволить им избежать оперативного вмешательства [5, 6, 27, 32].

Изучение представленных публикаций позволило сделать вывод об отсутствии каких-либо специфических, либо статистически значимых отличий в частоте послеоперационных осложнений между типичными радикальными операциями по поводу НМРЛ и вмешательствами у пациентов M1a(PLE) с опухолевым вовлечением плевры. 30-дневная смертность после хирургического этапа находилась в пределах 0,3–1,2%,

а частота послеоперационных осложнений за 30 дней составила 6,2–13,3% [25, 26, 33, 34].

Значимые прогностические факторы. Изучение взаимосвязи отдаленных результатов хирургического лечения больных НМРЛ M1a(PLE) имеющих опухолевое поражение плевры, в том числе специфический экссудативный плеврит, с различными факторами, описанными выше позволило сделать вывод, что на отдаленные результаты и, соответственно, выбор тактики лечения этих больных влияют: 1) возраст ($p=0,001$); 2) женский пол ($p<0,001$); 3) N статус ($p<0,001$); 4) морфологическое строение (аденокарцинома — $p<0,001$); 5) инвазия плевры ($p<0,001$); 6) тромбоз сосудов ($p=0,001$); 7) радикальность резекции R0 ($p=0,045$); 8) статус ECOG ($p<0,001$); 9) уровень экспрессии Ki-67 ($p<0,001$); 10) степень дифференцировки опухоли ($p<0,001$); 11) уровень РЭА в сыворотке крови ($p<0,001$); 12) односторонность поражения ($p<0,003$) [8, 10, 14, 15, 17, 20, 22, 34, 38].

Обсуждение

Наличие опухолевого поражения плевры является свидетельством распространенного опухолевого процесса. Все современные клинические рекомендации утверждают, что в подавляющем большинстве случаев мероприятия по лечению MPD должны носить паллиативный характер. Ни одно крупное рандомизированное исследование не смогло убедительно обосновать альтернативный подход. Основной целью у таких больных является уменьшение симптомов и улучшение качества жизни с использованием доступных, по возможности наименее травматичных плевральных манипуляций. При определении стратегии лечения должен применяться индивидуально ориентированный на пациента подход. Морфологические, иммуногистохимические (ИГХ) и молекулярно-генетические особенности опухоли являются важными прогностическими и предиктивными факторами, во многом определяющими и лечебную тактику. Наиболее информативным и признанным прогностическим инструментом в отношении MPE в настоящее время являются шкала LENT, позволяющая предсказать эффективность лечения и определить оптимальную его тактику.

Целесообразность радикального хирургического подхода при лечении MPD является весьма спорной и сопряжена со значительным числом осложнений, низким качеством жизни, снижением выживаемости, высокой смертностью и длительным периодом госпитализации. Ни одно современное клиническое руководство не рекомендует рутинно выполнять радикальные хирургические вмешательства пациентам

с ипсилатеральной плевральной диссеминацией M1a(PLE). Тем не менее, продолжают попытки улучшить отдаленные результаты лечения этих больных с использованием полноценного хирургического этапа лечения с радикальной, условно-радикальной или паллиативной целью. Подвергнутые анализу литературные данные позволяют заключать, что в настоящее время большинство авторов сходятся в невозможности сделать обоснованные однозначные выводы о целесообразности, эффективности, безопасности и оптимальных объемах выполнения хирургических вмешательств у этой категории больных и отмечают необходимость безотлагательного проведения рандомизированных контролируемых исследований с учётом предполагаемого высокого потенциала использования у них современных комбинированных и комплексных методов лечения. Очевидно, что при определении тактики лечения больных с опухолевым поражением плевры необходим индивидуальный подход с учетом наиболее значимых прогностических и предиктивных факторов, таких как: односторонний характер поражения плевры; локальное распространение (отсутствие признаков гематогенного и лимфогенного метастазирования, N-статус); пол, возраст, достаточные функциональные резервы; морфологическая структура, наличие драйверных мутаций, риск возникновения послеоперационных осложнений.

Выводы

Таким образом, необходимо продолжать совершенствование существующих диагностических и лечебных алгоритмов и поиск альтернативных решений, в том числе и на основе своевременного комплексного применения различных современных возможностей в отношении больных НМРЛ с опухолевыми поражениями плевры. Большинство авторов разделяют мнение о невозможности сделать обоснованные однозначные выводы о целесообразности, эффективности, безопасности и оптимальных объемах выполнения радикальных хирургических вмешательств у этой категории больных и отмечают необходимость проведения рандомизированных контролируемых исследований с учётом предполагаемого высокого потенциала использования у них современных комбинированных и комплексных методов лечения. Оптимизация использования арсенала существующих и перспективных методов лечения пациентов с НМРЛ, имеющих опухолевые поражения плевры является одним из важных направлений современной онкологии, а многие аспекты рационального подхода к решению этой актуальной проблемы остаются нерешёнными и требуют дальнейшего изучения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арсеньев А.И., Нефедов А.О., Левченко Е.В. и соавт. Оптимизация методов лечения хирургических осложнений при раке лёгкого // Вопросы онкологии. 2012;58(5):674–679.
2. Arrieta O, Escamilla-López I, Lyra-González I et al. Radical aggressive treatment among non-small cell lung cancer patients with malignant pleural effusion without extra-thoracic disease // J. Thorac. Dis. 2019;11(2):595–601.
3. Bibby AC, Dorn P, Psallidas I et al. ERS/EACTS statement on the management of malignant pleural effusions // Eur. Respir. J. 2018;52:1800349. doi:10.1183/13993003.00349-2018
4. Chiang CL, Wang LC, Ho HL et al. Effect of postoperative systemic therapy on pulmonary adenocarcinoma with unexpected pleural spread detected during thoracotomy or thoracoscopy // Oncotarget. 2017;9(4):5435–5444.
5. Chikashi Y, Shinohara S, Kuwata T et al. Complete resection of the primary lesion improves survival of certain patients with stage IV non-small cell lung cancer // J. Thorac. Dis. 2017;9(12):5278–5287.
6. Dai C, Ren Y, Xie D et al. Does lymph node metastasis have a negative prognostic impact in patients with NSCLC and M1a disease? // J. Thorac. Oncol. 2016;11(10):1745–1754.
7. Dall K, Ford C, Fisher R, Dunning J. Is there a survival advantage of incomplete resection of non-small-cell lung cancer that is found to be unresectable at thoracotomy? // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2013;16(4):529–532.
8. David EA, Clark JM, Cooke DT et al. The Role of Thoracic Surgery in the Therapeutic Management of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer // J. Thorac. Oncol. 2017;12(11):1636–1645.
9. Feller-Kopman DJ, Reddy CB et al. On behalf of the American Thoracic Society, Society of Thoracic Surgeons, and Society of Thoracic Radiology. Management of Malignant Pleural Effusions. An Official ATS/STS/STR Clinical Practice Guideline // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2018;198(7):839–849.
10. Fukui T, Yokoi K. The role of surgical intervention in lung cancer with carcinomatous pleuritic // J. Thorac. Dis. 2016;8(11):901–907.
11. Fukuse T, Hirata T, Tanaka F, Wada H. The prognostic significance of malignant pleural effusion at the time of thoracotomy in patients with non-small cell lung cancer // Lung Cancer. 2001;34(1):75–81.
12. Go T, Misaki N, Matsuura N et al. Role of surgery in multi-modality treatment for carcinomatous pleuritic in patients with non-small cell lung cancer // Surg. Today. 2015;45(2):197–202.
13. Guinde J, Georges S, Bourinet V et al. Recent developments in pleurodesis for malignant pleural disease // Clin. Respir. J. 2018;12:2463–2468.
14. Ichinose Y, Tsuchiya R, Koike T et al. The prognosis of patients with non-small cell lung cancer found to have carcinomatous pleuritic at thoracotomy // Surg. Today. 2000;30(12):1062–1066.
15. Ichinose Y, Tsuchiya R, Koike T et al. Prognosis of resected non-small cell lung cancer patients with carcinomatous pleuritis of minimal disease // Lung Cancer. 2001;32(1):55–60.
16. Iida T, Shiba M, Yoshino I et al. Surgical intervention for non-small-cell lung cancer patients with pleural carcinomatosis: results from the Japanese Lung Cancer Registry in 2004 // J. Thorac. Oncol. 2015;10(7):1076–1082.
17. Jin WB, Liang CY, Peng YH, Zhou N.K. Pleuropneumectomy for diffuse pleural metastasis in primary lung cancer // J. Cancer. Res. Ther. 2013;9:92–97.
18. Koegelenberg CFN, Shaw JA, Irusen E.M, Gary Lee YC. Contemporary best practice in the management of malignant pleural effusion // Ther. Adv. Respir. Dis. 2018;12:1–13.
19. Kodama K, Higashiyama M, Okami J et al. Cytoreductive surgery and post-operative heated pleural chemotherapy for the management of pleural surface malignancy // Int. J. Hyperthermia. 2013;29(7):653–662.
20. Li C, Kuo SW, Hsu HH et al. Lung adenocarcinoma with intraoperatively diagnosed pleural seeding: is main tumor resection beneficial for prognosis? // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2018;155(3):1238–1249.
21. Li H, Sun Z, Yang F et al. Primary tumour resection in non-small-cell lung cancer patients with ipsilateral pleural dissemination (M1a): a population-based study // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2019;55(6):1121–1129.
22. Li S, Zhang S, Huang M et al. Management of occult malignant pleural disease firstly detected at thoracotomy for non-small cell lung cancer patients // J. Thorac. Dis. 2019;9(10):1121–1129.
23. Liu T, Liu H, Wang G. Survival of M1a non-small cell lung cancer treated surgically: a retrospective single-center study // Thorac. Cardiovasc. Surg. 2015;63(7):577–582.
24. Migliore M, Calvo D, Criscione A et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intrapleural chemotherapy for malignant pleural diseases: preliminary experience // Future Oncol. 2015;11:47–52.
25. Mordant P, Arame A, Foucault C et al. Surgery for metastatic pleural extension of non-small-cell lung cancer // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2011;11:47–52.
26. Morgensztern D, Waqar S, Subramanian J et al. Prognostic impact of malignant pleural effusion at presentation in patients with metastatic non-small-cell lung cancer // J. Thorac. Oncol. 2019;7(10):1485–1489.
27. Okamoto T, Iwata T, Mizobuchi T et al. Pulmonary resection for lung cancer with malignant pleural disease first detected at thoracotomy // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2012;41(1):25–30.
28. Ost DE, Niu J, Zhao H et al. Quality Gaps and Comparative Effectiveness of Management Strategies for Recurrent Malignant Pleural Effusions // Chest. 2018;153(2):438–452.
29. Porcel JM, Lui MMS, Lerner AD et al. Comparing approaches to the management of malignant pleural effusions // Expert Review of Respiratory Medicine. 2017. doi:10.1080/17476348.2017.1300532
30. Ren Y, Dai C, Shen J et al. The prognosis after contraindicated surgery of NSCLC patients with malignant pleural effusion (M1a) may be better than expected // Oncotarget. 2016;7(18):26856–26865.
31. Ren YJ, She YL, Dai CY et al. Primary tumour resection showed survival benefits for non-small-cell lung cancers

- with unexpected malignant pleural dissemination // *Interact. CardioVasc. Thorac. Surg.* 2016;22(3):321–326.
32. Ryu JS, Ryu HJ, Lee SN et al. Prognostic impact of minimal pleural effusion in non-small-cell lung cancer // *Clin Oncol.* 2014;32(9):960–967.
 33. Sawabata N, Matsumura A, Motohiro A et al. Malignant minor pleural effusion detected on thoracotomy for patients with non-small cell lung cancer: is tumor resection beneficial for prognosis? // *Ann. Thorac. Surg.* 2002;73(2):412–415.
 34. Shen H, Cao Y, Li X. et al. Surgical Intervention Improves Survival for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Patients // *Medicine (Baltimore).* 2016;95(21):3800.
 35. Shiba M, Kakizawa K, Kohno H et al. Prognostic implication of Ki-67 immunostaining in treating subclinical pleural cancer found at thoracotomy in lung cancer patients // *Ann. Thorac. Surg.* 2001;71(6):1765–1771.
 36. Xu Y, Chen N, Wang Z et al. Should primary tumor be respected for non-small cell lung cancer with malignant pleural disease unexpectedly found during operation? —a systemic review and metaanalysis // *J. Thorac. Dis.* 2016;8(10):2843–2852.
 37. Yamaguchi M, Ichinose Y, Shimamatsu S et al. Preoperative concurrent chemoradiotherapy followed by extrapleural pneumonectomy for patients with non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion and/or pleural nodules: ten-year results of a prematurely terminated single institute phase II trial // *Surg. Oncol.* 2015;24(2):78–83.
 38. Yokoi K, Matsuguma H. Surgical treatment of lung cancer with carcinomatous pleuritic // *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 2013;114(4):196–200.
 39. Yun JK, Kim MA, Choi CM et al. Surgical outcomes after pulmonary resection for non-small cell lung cancer with localized pleural seeding first detected during surgery // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2018;66(2):142–149.

Поступила в редакцию 02.08.2021 г.

*A.I. Arseniev, A.O. Nefedov, S.N. Novikov,
A.A. Barchuk, S.A. Tarkov, S.V. Kanaev, K.A. Kostitsin,
A.V. Nefedova, K.E. Gagaa, N.Y. Aristidov*

Surgical management options in lung cancer with malignant pleural disease

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

This review discusses surgical management options, both radical and palliative surgical management for malignant pleural disease in lung cancer. No current clinical guideline recommends their routine implementation. Nevertheless, radical surgical management is used to improve the long-term results for patients with malignant pleural disease. The observational data suggest the effectiveness is not apparent, which is also associated with the patients' heterogeneity and surgical methods. Most experts agree that it is impossible to draw well-grounded conclusions about the feasibility, efficacy, safety and optimal scope for surgical interventions in lung cancer patients with malignant pleural diseases. They advocate further research and randomised trials, considering the expected potential of using modern multidisciplinary approaches. When determining the tactics of malignant pleural disease management, an individual approach is required. It is crucial to consider the most significant prognostic and predictive factors: laterality, tumour spread (distant and regional metastases), sex, age, comorbidities, morphology, the presence of driver mutations, and the risk of postoperative complications. Personalisation of methods for managing malignant pleural disease in lung cancer is a promising area of modern oncology. However, many aspects of approaches to solving this problem remain unclear and require further research.

Key words: non-small cell lung cancer, malignant pleural disease, malignant pleural effusion, radical surgical management, personalisation, prognostic and predictive factors

Сведения об авторах

Арсеньев Андрей Иванович, д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии, ведущий научный сотрудник научного отделения радиационной онкологии и ядерной медицины, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, andrey.arseniev@mail.ru

Нефёдов Андрей Олегович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, herurg78@mail.ru

Новиков Сергей Николаевич, д-р мед. наук, заведующий научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, krokon@mail.ru

Барчук Антон Алексеевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, barchuk.anton@gmail.com

Тарков Сергей Александрович, канд. мед. наук, врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, tarkov.s.a@mail.ru

Канаев Сергей Васильевич, д-р мед. наук, главный научный сотрудник научного отделения радиационной онкологии и ядерной медицины, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, kanaev37@mail.ru

Костицын Кирилл Александрович, канд. мед. наук, врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, spicinmeda@inbox.ru

Нефедова Алина Викторовна, врач-цитолог. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, alina-horikova@mail.ru

Гагуа Кетеван Элгуджаевна, врач-онколог. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197110, Санкт-Петербург, Морская наб., л. 15., кв. 667. kety87@mail.ru

Аристидов Николай Юрьевич, канд. мед. наук, врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, nik.aristidov@mail.ru

Arseniev Andrey, MD, PhD, D.Sc, Professor, Chief scientist of Department of Radiation Oncology and Nuclear Medicine, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, andrey.arseniev@mail.ru

Nefedov Andrey, MD, PhD, Senior Researcher, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, herurg78@mail.ru

Novikov Sergey, MD, PhD, D.Sc, Head and Chief scientist of Department of Radiation Oncology and Nuclear Medicine, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, krokon@mail.ru

Barchuk Anton, MD, PhD, Senior Researcher, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, barchuk.anton@gmail.com

Tarkov Sergey, MD, PhD, thoracic surgeon, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, tarkov.s.a@mail.ru

Kanaev Sergey, MD, PhD, D.Sc, Professor, Chief Researcher, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, kanaev37@mail.ru

Kostitsyn Kirill, MD, PhD, thoracic surgeon, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, spicinvmeda@inbox.ru

Nefedova Alina, cytologist, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, alina-horikova@mail.ru

Gagua Ketevan, oncologist, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, kety87@mail.ru

Aristidov Nikolay, MD, PhD, thoracic surgeon, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, nik.aristidov@mail.ru

*Д.А. Харатегзов, Ю.Н. Лазутин, Э.А. Мирзоян, А.Г. Милакин,
О.Н. Статешный, И.А. Лейман*

Неoadьювантная и адьювантная иммунотерапия немелкоклеточного рака легкого (обзор литературы)

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

После хирургического лечения у значительной части больных ранним и местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) развивается рецидив заболевания. Очевидно, что эффективная лекарственная терапия, предотвращающая развитие рецидивов при операбельном НМРЛ, по-прежнему, остро необходима. Иммунотерапия ингибиторами иммунных контрольных точек стала основой в лечении прогрессирующего НМРЛ. Неoadьювантная блокада контрольных точек хорошо переносится, не вызывая чрезмерной токсичности и увеличения послеоперационных осложнений и летальности. Клинические исследования II фазы продемонстрировали многообещающие результаты и в настоящее время ведутся проспективные исследования III фазы. Роль адьювантной иммунотерапии ингибиторами контрольных точек неясна и остается предметом изучения многочисленных проспективных исследований.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, блокада контрольных точек, ингибиторы иммунных контрольных точек, иммунотерапия, неoadьювантная, адьювантная

Рак легкого занимает первое место в структуре смертности от онкологических заболеваний как во всем мире, так и в России. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) наиболее распространенный подтип рака легкого, на долю которого приходится около 80% новых заболеваний. Несмотря на появление скрининговых программ и достижения в области визуализации у большинства больных по-прежнему диагностируется распространенный опухолевый процесс [1]. Хирургическое вмешательство остается основой радикального лечения I–IIA стадии НМРЛ, тогда как завершающая химиолучевая терапия резервирована для неоперабельных по функциональным показателям больных. Несмотря на выполнение считающихся радикальными оперативных вмешательств при раннем или loco-регионарном НМРЛ у 30–60% оперированных пациентов развиваются отдаленные метастазы. Общая выживаемость на протяжении десятиле-

тий продолжает разочаровывать, так по самым высоким меркам 5-летняя выживаемость пациентов с IIA стадией не превышает 60%, а с IIIA стадией — 36% [2]. Применение адьювантной, либо неoadьювантной системной химиотерапии обеспечивает только 5% улучшение общей выживаемости у больных с IB, II и IIIA стадиями [3].

Открытие ингибирования иммунных контрольных точек произвело революцию в лечении многих солидных злокачественных новообразований, включая рак легкого, меланому, рак головы и шеи, рак почки [4]. Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИИТ) — новый класс лекарственных препаратов, который обладает способностью восстанавливать противоопухолевый иммунный ответ, блокируя торможение активации Т-лимфоцитов в микроокружении опухоли и за его пределами [5, 6]. Ипилимумаб — первый ИИТ одобренный FDA (U.S. Food and Drug Administration) в 2011 г. для лечения метастатической меланомы кожи, впоследствии исследован на предмет эффективности при лечении многих других типов злокачественных опухолей [7]. В частности, анти-PD-1/PD-L1 ИИТ круто изменили возможности терапии больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и теперь прочно вошли в арсенал лекарственных средств для лечения, местно-распространенного [8, 9] и метастатического НМРЛ [10]. В данном обзоре наряду с кратким изложением механизма действия ИИТ приводятся современные клинические данные о результатах использования ИИТ в лечении операбельного НМРЛ и обсуждаются перспективы будущих исследований.

ИИТ позволяют Т-лимфоцитам формировать противоопухолевый ответ, преодолевая нормальные регуляторные механизмы. Опухолевые клетки экспрессируют опухолеспецифические антигены, связанные с основным комплексом гистосовместимости, которые представляются антигенпрезентирующими клетками, позволяя Т-лимфоцитам распознавать опухоль. Для активации Т-лимфоцитов необходим и второй сигнал, который обеспечивается рецептором CD28+ на Т-клетках, взаимодействующим

с рецептором CD80/86+ (B7) на антигенпрезентирующих клетках.

На самом деле активация Т-лимфоцитов более сложна, так как стимулирует тормозной сигнальный путь, который участвует в саморегуляции, ослабляя или отменяя Т-клеточные реакции. Т-лимфоциты экспрессируют иммунные контрольные молекулы, такие как цитотоксический Т-лимфоцитарный ассоциированный антиген 4 (CTLA-4) и запрограммированный белок клеточной смерти 1 (PD-1). CTLA-4- гликопротеин, экспрессируемый на поверхности Т-лимфоцитов, связываясь с ко-стимулирующими доменами антигенпрезентирующих клеток ингибирует ко-стимуляцию Т-клеток [11]. PD-L1 (programmed cell death protein ligand 1) экспрессируется на поверхности опухолевых клеток и связывается с рецептором PD-1 на Т-лимфоцитах, что приводит к блокирующему регулированию Т-клеточного иммунного ответа [12]. В целом, блокада обозначенных регуляторных путей позволяет активировать иммунный Т-клеточный ответ на опухоль. CTLA-4 подавляет активацию Т-лимфоцитов путем вытеснения конкурентов CD28+ относительно CD80/86+ и ареста Т-клеточного цикла [13].

Гипотеза о том, что антитело против CTLA-4 сможет блокировать его взаимодействие с CD80/86+, приводя к усилению Т-клеточного ответа и противоопухолевой активности подтвердилась в конце XX века в эксперименте на мышах [14]. В конечном счете, данное открытие привело к разработке ипилимумаба, после успеха клинического применения которого [15] началось изучение других иммунных контрольных молекул, включая PD-1. PD-1 экспрессируется сразу на нескольких клетках иммунной системы: В-лимфоцитах, естественных киллерах, моноцитах и, в отличие от CTLA-4, непосредственно регулирует активацию Т-лимфоцитов [16]. Активация Т-лимфоцитов приводит к экспрессии рецептора PD-1, который связывается со своими лигандами PD-L1 и PD-L2 [15]. PD-L1 и PD-L2 экспрессируются в ответ на воспалительные цитокины и когда рецептор PD-1 связывается с ними, он блокирует сигнальный путь киназы, обычно активируемый Т-лимфоцитами [17]. Описанный процесс защищает организм от развития аутоиммунных реакций, но также позволяет опухолям уклоняться от иммунного надзора. Оба лиганда как PD-L1, так и PD-L2 экспрессируются на поверхности опухолевых клеток (18). Блокада PD-1 или его лиганда PD-L1 устраняет отрицательный сигнал и, поскольку лиганды широко экспрессируются в нелимфоидных тканях, восстанавливает противоопухолевый Т-клеточный ответ [19].

Пациенты с прогрессирующим НМРЛ стандартно получают химиотерапию на основе препаратов платины с медианой выживаемости от 8 до 12 мес [20]. Результаты клинических исследований CHECKMATE-017, CHECKMATE-057, KEYNOTE-010 и POPLAR/OAK, опубликованные в 2015–2017 гг., послужили основой для использования ниволумаба, пембролизумаба и атезолизумаба в качестве иммунной монотерапии у ранее лечившихся больных НМРЛ с прогрессированием заболевания [21–25].

Последующие исследования показали значительное улучшение общей выживаемости (ОВ) при блокаде иммунных контрольных точек в первой линии терапии как изолированно, так и в комбинации с химиотерапией. Рандомизированное клиническое исследование KEYNOTE-024 посвящено изучению эффективности пембролизумаба в первой линии терапии в сравнении с химиотерапией платиносодержащим дублетом у больных, опухоли которых экспрессировали на клеточной поверхности высокие — более 50% уровни TPS (Tumor Proportion Score) PD-L1. Медиана ОВ при применении пембролизумаба составила 30 мес по сравнению с 14,2 мес при назначении химиотерапии. В основной группе иммунотерапия характеризовалась благоприятным профилем токсичности [26]. Клиническое исследование KEYNOTE-189 выявило удвоение показателей выживаемости пациентов, получавших пембролизумаб в комбинации с химиотерапией, по сравнению с только химиотерапией [27]. Другие современные исследования продемонстрировали возрастание эффективности анти-PD-1/PD-L1 иммунотерапии с химиотерапией как при плоскоклеточном, так и не плоскоклеточном НМРЛ [28, 29]. Таким образом, анти-PD-1/ PD-L1 терапия стала в настоящее время основой лечения метастатического НМРЛ.

Результаты иммунотерапии прогрессирующего НМРЛ, безусловно, стимулировали интерес к изучению применения ИИТ при ранних стадиях заболевания. Больным нерезектабельным НМРЛ III стадии, как известно, в качестве стандарта лечения проводится одновременная химиолучевая терапия, но отдаленные результаты остаются малоудовлетворительными с 5-летней ОВ равной 15% [30]. Проспективное рандомизированное исследование PACIFIC, в котором пациенты с местно-распространенным нерезектабельным НМРЛ III стадии были распределены в группы с консолидирующей иммунотерапией анти-PD-L1 ингибитором дурвалумабом на срок до 1 года или плацебо показало, что медиана выживаемости без прогрессирования составила 17,2 мес в группе дурвалумаба по сравнению с 5,6 мес в группе плацебо [31]. Полученные результаты привели

к безоговорочному одобрению дурвалумаба в качестве консолидирующей иммунотерапии после одновременного химиолучевого лечения III стадии нерезектабельного НМРЛ.

Неoadьювантная терапия ИИТ имеет несколько, как теоретических, так и практических преимуществ. При неoadьювантном назначении препаратов опухоль может служить источником антигенспецифического Т-клеточного иммунного ответа с разнообразной антигенной нагрузкой. Патоморфологическое изучение удаленных после иммунотерапии опухолей позволяет дать раннюю морфологическую оценку достигнутого ответа на лечение и корректировать лекарственную терапию у конкретных пациентов основываясь на заключении эксперта — патолога. Наконец, неoadьювантные протоколы обеспечивают уникальную платформу для коррелятивных базовых и трансляционных исследований [32].

Преимущества назначения ИИТ до удаления опухоли подтверждены мышинной моделью тройного негативного рака молочной железы в эксперименте, сравнивавшем неoadьювантное и адьювантное назначение комбинированной терапии анти-PD-1/анти-CD137+ препаратами. Мыши, получавшие препараты до операции, продемонстрировали 40% долгосрочную выживаемость по сравнению с нулевой в адьювантной группе. Кроме того, в группе неoadьювантной терапии наблюдалось увеличение опухоль-специфических CD8+Т-лимфоцитов, которое не наблюдалось в группе адьювантного воздействия. Полученные данные свидетельствуют о том, что лечение не удаленной опухоли способствовало развитию более устойчивого системного Т-клеточного ответа [33]. Применение неoadьювантной блокады PD-1/PD-L1 продемонстрировало безопасность и эффективность такого подхода при солидных опухолях, включая меланому кожи (OpACIN), трипленегативный рак молочной железы (KEYNOTE-173) и уротелиальную карциному [34–36].

Одним из первых исследований неoadьювантного ингибирования иммунных контрольных точек при ранних стадиях НМРЛ стала работа, опубликованная Р.М. Forde и соавт. в 2018 г. [37]. Данное клиническое исследование II фазы, включившие 22 пациента, предназначалось для изучения безопасности и эффективности двойного введения ниволумаба в дозе 3 мг/кг в течение 4 нед до операции у больных операбельным НМРЛ I–IIIA стадии. Средний возраст пациентов составил 67 (55–84) лет, соотношение мужчин и женщин 1:1. Среди всех больных 13 (62%) имели аденокарциному, 6 (29%) — плоскоклеточный рак; II и IIIA стадии заболевания установлена в 81% наблюдений. Лечение хорошо переносилось, длительных задержек в проведении планового оперативного вмешательства

не было. Неблагоприятные токсические явления отмечены у 5 (23%) из 22 пациентов, токсичность 3 степени имела место у 1 больного с пневмонитом. Как выяснилось позднее, ещё 1 пациент признан не соответствующим критериям участия в протоколе. Средний интервал между вторым введением ниволумаба и операцией составил 18 дней. Всего операции подверглись 20 (95%) больных, один из них интраоперационно признан нерезектабельным из-за инвазии опухоли в трахею. В 75% наблюдений выполнены лобэктомии, в 70% открытым доступом. Непосредственные результаты хирургического лечения характеризовались отсутствием летальных исходов, а послеоперационные осложнения по частоте и тяжести не отличались от зарегистрированных в предыдущих исследованиях неoadьювантной химио- или химиолучевой терапии. Патоморфологическое изучение удаленных препаратов выявило 3 (15%) полных ответа первичной опухоли, но в 1 наблюдении с жизнеспособными метастазами в лимфатических узлах и 9 (45%) выраженных частичных ответов. В течение 1 года после операции без рецидива жили 16 (80%) из 20 прооперированных больных; медиана безрецидивной и ОВ не достигнута. Прогрессирование заболевания отмечено у 3 пациентов, следовательно, к 18 мес последующего наблюдения безрецидивная выживаемость составила 73%. У первого пациента, имевшего 75% жизнеспособной остаточной первичной опухоли в препарате, через 2 мес после операции обнаружено солитарное метастатическое поражение головного мозга, излеченное стереотаксической лучевой терапией без дальнейшего прогрессирования в течение 16 мес наблюдения. У второго больного, имевшего 5% жизнеспособной остаточной опухоли выявлен метастаз в лимфатический узел средостения, леченый одновременной химиолучевой терапией без дальнейшего прогрессирования более чем через 12 мес. Третий пациент с 80% жизнеспособной остаточной опухоли согласно морфологическому заключению, через 1 год после операции имел множественное метастатическое поражение легких и умер через 4 мес после установления факта генерализации заболевания.

В результате исследования получено несколько дополнительных важных клинических характеристик. Примечательно, что данные повторной, после неoadьювантной терапии, визуализации не коррелируют с патоморфологическим ответом. Так несмотря на то, что у 45% больных морфологически зарегистрирован выраженный ответ на лечение у подавляющего большинства 18 (86%) пациентов по критериям RECIST рентгенологическая картина оставалась стабильной, у 2 (10%) отмечен частичный ответ

и в 1 (5%) наблюдении прогрессирование заболевания. Обнаруженный феномен, вероятно, обусловлен индуцированной терапией Т-клеточной инфильтрацией первичной опухоли и является важным для хирургов, рассматривающих возможность хирургического лечения больных в рамках парадигмы неoadъювантной иммунотерапии. Интересно, что хирурги отмечали увеличение лимфатических узлов, которое не совпадало с их метастатическим или воспалительным поражением при морфологическом исследовании. В отличие от исследований при прогрессирующем НМРЛ, которые демонстрировали, что экспрессия PD-L1 коррелировала с клиническим ответом на монотерапию ингибиторами иммунных контрольных точек [26], результаты данной работы показали отсутствие корреляции между иммуногистохимической экспрессией PD-L1 в биоптате первичной опухоли и выраженностью патоморфологического ответа. Установлено, что мутационная нагрузка опухоли (ТМВ — tumor mutation burden), измеренная методом полного геномного секвенирования в биоптатах опухолевой ткани до лечения, коррелировала с выраженностью патоморфологического ответа. Кроме того, анализ периферической крови выявил экспансию опухоль-специфических Т-лимфоцитов после анти-PD-1 иммунотерапии т.е. развивался системный иммунный ответ с Т-лимфоцитами аналогичного Т-рецепторного репертуара, как и в тканях. Именно данная популяция Т-клеток после операции уменьшалась, но продолжала обнаруживаться, что позволяет предположить формирование длительного противоопухолевого иммунитета [37].

Второе исследование по неoadъювантному ингибированию иммунных контрольной точки — LCMC-3 (NCT02927301) презентовано на ASCO в 2019 г. [38]. Реферат предоставляет промежуточный анализ непосредственных результатов лечения 101 из запланированных 180 больных, получивших перед операцией 2 дозы атезолизумаба. Хирургическому лечению подверглись 90 из 101 пациента с одним летальным исходом; у 10 больных наблюдалось прогрессирование заболевания во время неoadъювантной терапии и у 1 нерезектабельная первичная опухоль выявлена интраоперационно. Выраженный ответ на лечение зарегистрирован в 18% случаев, у 6 больных по данным патоморфологического исследования имел место полный ответ. Предоперационная визуализация в динамике показала такое же несоответствие рентгенологической картины патоморфологическим данным, как и в предыдущем исследовании. Иммуногистохимическая экспрессия PD-L1 TPS $\geq 50\%$ коррелировала с выраженностью ответа, тогда как с биомаркером ТМВ такой связи не установлено.

Многоцентровое исследование II фазы NADIM (Neoadjuvant Immunotherapy) (NCT03081689) на сегодняшний день показало наиболее многообещающие данные о частоте и выраженности ответа на неoadъювантную иммунохимиотерапию [39]. Больным IIIA стадией НМРЛ проводится неoadъювантная терапия паклитакселом -200 мг/м² и карбоплатином — AUC 6 в комбинации с ниволумабом — 360 мг в 1-й день каждого курса с интервалом 21 день, в количестве трех курсов перед операцией, с последующей адъювантной иммунотерапией ниволумабом в течение 1 года из расчета 240 мг каждые 2 нед в течение 4 мес, затем 480 мг каждые 4 нед в течение 8 мес. Первичным итоговым показателем выбрана выживаемость без прогрессирования в течение 24 мес. В период с апреля 2017 по август 2018 г. 46 больных, включенных в исследование, получили неoadъювантную терапию. На момент предварительного анализа данных в конце января 2020 г. медиана продолжительности последующего наблюдения составляла 24 мес. Из 41 больного, перенесшего оперативное лечение у 35 не отмечено прогрессирования заболевания, следовательно, 1-летняя выживаемость без прогрессирования составила 77,1%. Нежелательные побочные явления, связанные с неoadъювантным лечением зарегистрированы у 43 (93%) из 46 пациентов, 14 (30%) имели побочные эффекты 3-й и выше степени тяжести; ни у одного пациента оперативное вмешательство не было отсрочено или отменено из-за высокой токсичности или прогрессирования заболевания во время неoadъювантной терапии. Наиболее частыми побочными явлениями, связанными с лечением 3-й и выше степени тяжести, стали повышение уровня липазы у 3 (7%) и фебрильная нейтропения ещё у 3 (7%) больных. Замечательно то, что у 34 (83%) из 41 пациента клинически зарегистрирован выраженный ответ на лечение, а по результатам патоморфологического исследования 24 (61%) из 41 достигли полного ответа. Следует подчеркнуть, что рентгенологическая картина снова не соответствовала патоморфологическим данным [40].

В 2019 г. на ASCO представлены результаты рандомизированного исследования II фазы NEOSTAR (NCT03158129), в котором больные I–III стадией НМРЛ распределяются в основную группу для неoadъювантной иммунотерапии комбинацией ниволумаба с ипилимумабом и контрольную для монотерапии ниволумабом. Основанием для добавления ипилимумаба явились результаты исследования CHECKMATE-012, которое продемонстрировало улучшение выживаемости без прогрессирования пациентов, получивших сочетанную блокаду анти PD-1 ниволумабом и анти CTLA-4 ипилимумабом. В

Таблица 1. Текущие клинические исследования по оценке эффективности неоадьювантной иммунотерапии НМРЛ блокаторами контрольных иммунных точек

Исследование регистрационный номер	Фаза исследования	Стадия НМРЛ. Количество больных	Содержание неоадьювантной терапии	Итоговые показатели
CheckMate-816 (NCT02998528)	III	350 больных IBa–IIIA стадиями	1 г НХТ, 2 г НХТ и ниволумаб, 3 г ниволумаб и ипилимумаб	Бессобытийная выживаемость. Частота полного патологического ответа на лечение (pCR)
IMpower-030 (NCT03456063)	III	450 больных IBa–IIIA стадиями	1 г 4 курса НХТ и атезолизумаб 1200 мг, после операции 16 введений атезолизумаба. 2 г 4 курса НХТ и плацебо, наблюдение после операции	Выраженный морфологический ответ (MPR). Бессобытийная выживаемость
KEYNOTE-671 (NCT03425643)	III	786 больных II–IIIBb стадиями	1 г 4 курса НХТ и пембролизумаб 200 мг после операции 13 введений пембролизумаба. 2 г 4 курса НХТ и плацебо, после операции плацебо	Бессобытийная выживаемость. Общая выживаемость
NCT03800134	III	800 больных II–IIIBb стадиями	1 г 4 курса НХТ и дурвалумаб. 2 г 4 курса НХТ и плацебо	Выраженный морфологический ответ (MPR)

Примечание. a — IB стадия, опухоль ≥4 см; b — T3N2M0.

Таблица 2. Текущие клинические исследования по оценке эффективности адьювантной иммунотерапии НМРЛ блокаторами контрольных иммунных точек

Исследование, регистрационный номер	Фаза исследования	Стадия НМРЛ. Количество больных	Содержание адьювантной терапии	Итоговые показатели/планируемый период последующего наблюдения
ANVIL (NCT02595944)	III	903 больных IBa–IIIA ст. после операции и стандартной адьювантной химиотерапии	1 г Ниволумаб каждые 4 нед в течение 1 года. 2 г наблюдение	OB /10 лет; DFS/ 10 лет
IMpower-010 (NCT02486718)	III	1280 больных IBa–IIIA ст. после радикальной операции	Атезолизумаб 1200 мг в/в 16 циклов с интервалом 21 день + 4 курса адьювантной химиотерапии	DFS/131 мес; OB/131 мес
PEARLS/KEYNOTE-091 (NCT02504372)	III	1177 больных IBa–IIIA ст. после радикальной операции с или без стандартной адьювантной химиотерапии	1 г Пембролизумаб 200 мг каждые 3 нед в течение 1 года. 2 г плацебо	DFS/78 мес; OB/111 мес
National Cancer Institute of Canada (NCT02273375)	III	1360 больных IBa–IIIBb ст. после радикальной операции	1 г Дурвалумаб в/в в течение 1 года, 2 г плацебо	DFS/6,7 года, OB/8 лет

Примечание: a — IB стадия, опухоль ≥4 см; b — T3N2M0; DFS — disease-free survival.

настоящее время рандомизированы 44 пациента: 23 в группу ниволумаба и 21 в группу ниволумаба с ипилимумабом. Общая частота выраженного ответа на терапию составила 25%: в группе только ниволумаба — 17%, а в группе ниволумаба с ипилимумабом — 33%. В итоге 7 больных не подверглись плановому хирургическому вмешательству: 2 из группы монотерапии ниволумабом и 5 из группы комбинированной иммунотерапии. Исследование также подтвердило более высокие показатели ответа опухолей с высокой экспрессией PD-L1[41].

Более подробная информация об исследованиях LCMC-3, NEOSTAR и NADIM очевидно будет представлена после окончательного анализа и публикации результатов.

Многие исследования II фазы продолжая накапливать обнадеживающие результаты привели к существенной заинтересованности в проведении испытаний III фазы. На сегодняшний день в качестве итогового используется показатель выраженности и частоты ответа на лечение и есть доказательства его взаимосвязи с выживаемостью (табл. 1) [42, 43].

Согласно протоколу CHECKMATE-816 (NCT02998528) 350 больных от IB до IIIA стадии НМРЛ были рандомизированы в 2 группы: основную — химиотерапия в комбинации с ниволумабом и контрольную — только химиотерапия. Набор в третью группу пациентов, получавших ниволумаб в комбинации с ипилимумаб в настоящее время прекращен. В данное исследование, первичными итоговыми показателями которого выбраны патоморфологический полный ответ и бессобытийная выживаемость, набор больных недавно завершён. Клиническое исследование IMPOWER-030 (NCT03456063) с запланированным набором 450 больных II или IIIA стадиями НМРЛ посвящено сравнительному изучению эффективности неоадьювантной химиотерапии двухкомпонентными платина-содержащими схемами в сочетании с атезолизумабом в дозе 1200 мг или плацебо. Первичными итоговыми показателями исследования являются показатель выраженности морфологического ответа на лечение и бессобытийная выживаемость. Ещё одно плацебо-контролируемое рандомизированное исследование KEYNOTE-671

(NCT03425643), в которое планируется включить 786 больных, разработано для изучения эффективности неоадьювантной химиотерапии с пембролизумабом или без него в дозе 200 мг с последующей стандартной адьювантной химиотерапией или иммунотерапией пембролизумабом в дозе 200 мг в течение 1 года с оценкой бессобытийной выживаемости. Подобное исследование NCT03800134 призвано дать оценку эффективности химиотерапии с дурвалумабом по сравнению с химиотерапией и плацебо у больных с операбельным НМРЛ IА–IIIВ стадии.

Роль блокады иммунных контрольных точек в адьювантной терапии менее определена и пока не обнаружила существенных клинических преимуществ при операбельном НМРЛ. Однако адьювантная иммунотерапия ипилимумабом демонстрирует значительное улучшение показателей выживаемости при III стадии меланомы кожи [44] и совсем недавно иммунотерапия ниволумабом продемонстрировала улучшение исходов при меланоме кожи III–IV стадии [45].

Проблема эффективности адьювантной иммунотерапии ИИТ заключается в том, что антитела, блокирующие ось PD-1/PD-L1, требуют динамического взаимодействия между клетками опухоли, антиген-презентирующими клетками и CD8⁺ Т-лимфоцитами. Остается неясным, происходят ли клеточные взаимодействия в достаточной степени после хирургического удаления опухоли у больных с микрометастазами [46]. Вместе с тем считается, что иммунный ответ у онкологических больных нарушается хирургическим стрессом и такое состояние подавления иммунитета представляет собой веское обоснование для адьювантного использования иммунотерапии [47, 48].

В настоящее время продолжаются четыре больших исследования III фазы по изучению эффективности адьювантной иммунотерапии ингибиторами PD-1/PD-L1 у больных операбельными IВ–IIIA стадиями НМРЛ (табл. 2).

В клиническом исследовании ANVIL (NCT02595944), планирующем набор 903 больных IВ–IIIA стадиями НМРЛ после радикальной операции в сочетании с адьювантной химиотерапией или без нее, сравнивается эффективность назначения ниволумаба с интервалом 4 нед в течение 1 года в экспериментальной группе с группой наблюдения. Основными итоговыми показателями исследования определены безрецидивная и общая выживаемость в рамках последующего наблюдения в течение 10 лет. В клиническом исследовании III фазы IMpower-010 (NCT02486718) 1280 больным, перенесшим радикальное хирургическое лечение по поводу IВ–IIIA стадий НМРЛ проводится 16 введений атезолизумаба с интервалом 21 день на

фоне проведения 4 курсов платиносодержащей адьювантной химиотерапии. В качестве запланированных итоговых показателей исследования первоначально будет изучена безрецидивная, а затем общая выживаемость.

В исследование PEARLS (NCT02504372) 1177 пациентов после операции со стандартной адьювантной химиотерапией, или без таковой, будут рандомизированы в основную и контрольную группы для сравнительного изучения эффективности адьювантной иммунотерапии пембролизумабом в дозе 200 мг течение 1 года с плацебо. Протокол (NCT02273375) Национального института рака Канады исследует адьювантную иммунотерапию дурвалумабом в сравнении с плацебо у радикально оперированных больных НМРЛ [49].

Таким образом, исследования включают четыре протокола: два из них PEARLS и BR31 являются плацебо-контролируемыми и два ANVIL и IMPOWER-010 предусматривают сравнение с только наблюдением. Наиболее убедительные данные ожидаются от плацебо-контролируемых исследований, но их практический недостаток заключается в сложности набора пациентов, когда больные вынуждены будут посещать клиники для приема плацебо. Кроме того, как и для всех адьювантных протоколов, ранний анализ эффективности невозможен и потребуются еще немало лет, чтобы сделать обоснованные выводы. Предполагаемое завершения всех исследований ожидается с 2024 по 2027 г., следовательно, роль адьювантной блокады PD-1/PD-L1 в течение некоторого времени ещё будет оставаться неясной. Тем не менее, очевидно, что результаты исследований так или иначе окажут существенное влияние на практику лечения пациентов с операбельным местно-распространенным НМРЛ [46].

Обновленный анализ результатов клинического исследования I фазы KEYNOTE-001 продемонстрировал улучшение показателей выживаемости без прогрессирования и ОВ больных, получавших пембролизумаб после ранее проведенной лучевой терапии [50]. Безопасность и эффективность комбинированной блокады иммунных контрольных точек и лучевой терапии изучаются в многочисленных исследованиях [46, 51]. В пилотном исследовании Университета Джона Хопкинса (NCT03237377) операбельные больные IIIA стадией НМРЛ, которым планируется выполнение лобэктомии, получают неоадьювантную иммунотерапию дурвалумабом или дурвалумабом в комбинации с тремелиму-мабом со стандартной предоперационной лучевой терапией в СОД=45 Гр за 25 фракций. Полученные к настоящему времени результаты свидетельствуют о безопасности и рациональности такого подхода [52]. Второе исследование,

проводимое в Weill Cornell (NCT02904954) распределяет пациентов с резектабельным НМРЛ II–III стадии в две группы для сравнения эффективности неoadъювантного применения дурвалумаба с одновременной лучевой терапией в РОД=8 Гр×4 фракции или без нее. Больным, перенесшим хирургическое лечение, планируется адъювантная иммунотерапия дурвалумабом в течение 1 года [53].

Заключение

После радикального хирургического лечения у значительной части больных I стадией и большинства пациентов с местно-распространенным НМРЛ развивается рецидив заболевания. Возможности химиотерапии всесторонне изучены, но мало удовлетворяют врачей и пациентов. Очевидно, что эффективное лекарственное лечение, предотвращающее развитие рецидивов при операбельных стадиях НМРЛ по-прежнему остро необходимо. Представленные выше результаты современных исследований нео- и/или адъювантной терапии ингибиторами контрольных иммунных точек демонстрируют многообещающие клинические результаты и способствуют научному анализу противоопухолевого иммунного ответа. Исследования II фазы продолжают изучение безопасности и рациональности применения иммунотерапии в сочетании с химиотерапией или без нее с целью определения приемлемой токсичности. Результаты исследований III фазы, ориентированные в конечном счете на выживаемость, в обозримом будущем смогут существенно повлиять на тактику лечения больных местно-распространенным НМРЛ.

Быстрый прогресс, достигнутый за несколько последних лет, на наш взгляд, открывает широкие горизонты для исследования новых режимов неoadъювантной иммуно- и иммунохимиотерапии, установления оптимальных сроков оперативного вмешательства, снижения количества периоперационных осложнений, изучения пользы лучевой терапии и влияния адъювантного лекарственного лечения на исход заболевания. Участие хирургов в планировании и проведении таких исследований имеет решающее значение, поскольку стратегия лечения операбельных больных НМРЛ требует дальнейшего развития.

Вклад авторов

Харагезов Д.А. — редактирование;

Лазутин Ю.Н. — литературный обзор, ответственный за научно-технический уровень работы;

Мирзоян Э.А., Милакин А.Г., Лейман И.А. — литературный обзор.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование:

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics 2017 // CA Cancer J Clin. 2017;67:7–30. doi:10.3322/caac.21387
2. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification of lung cancer // J Thorac Oncol. 2016;11:39–51. doi:10.1016/j.jtho.2015.09.009
3. Лазутин Ю.Н., Пыльцин С.П., Харитонов А.П. Современное состояние проблемы неoadъювантной химиотерапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) // Злокачественные опухоли. 2014;3(10):22–29 [Lazutin YuN, Pylytsin SP, Kharitonova AP. Current state of the problem of neoadjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC) // Zlokachestvennyye opukholi. 2014;3(10):22–29 (In Russ.)].
4. Сагакянц А.Б. Объединенный иммунологический форум: современные направления развития фундаментальной и прикладной онкоиммунологии (Новосибирск, 2019) // Южно-Российский онкологический журнал. 2020;1(2):36–45. doi:10.37748/2687-0533-2020-1-2-5 [Sagakyants A.B. United immunological forum: current trends in the development of fundamental and applied oncoimmunology (Novosibirsk, 2019) // Yuzhno-Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. 2020;1(2):36–45 (In Russ.)]. doi:10.37748/2687-0533-2020-1-2-5
5. Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy // Science. 2015;348(6230):56–61. doi:10.1126/science.aaa8172
6. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy // Nat Rev Cancer. 2012;12(4):252–64. doi:10.1038/nrc3239
7. Darwin P, Toor SM, Sasidharan Nair V et al. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers // Exp Mol Med. 2018;50(12). doi:10.1038/s12276-018-0191-1
8. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer // N Engl J Med. 2017;377(20):1919–29. doi:10.1056/NEJMoa1709937
9. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial // Lancet. 2019;393(10183):1819–30. doi:10.1016/S0140-6736(18)32409-7
10. Kazandjian D, Suzman DL, Blumenthal G et al. FDA approval summary: nivolumab for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer with progression on or after platinum-based chemotherapy // Oncologist. 2016;21(5):634–42. doi:10.1634/theoncologist.2015-0507
11. Walker LS, Sansom DM. The emerging role of CTLA4 as a cell-extrinsic regulator of T cell responses // Nat Rev Immunol. 2011;11:852–63. doi:10.1038/nri3108

12. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity // *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677–704. doi:10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331
13. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade // *Science*. 1996;271:1734–6. doi:10.1126/science.271.5256.1734
14. Hurwitz AA, Yu TFY, Leach DR et al. CTLA-4 blockade synergizes with tumor-derived granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for treatment of an experimental mammary carcinoma // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(17):10067–71. doi:10.1073/pnas.95.17.10067
15. Stephen Hodi F, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma // *N Engl J Med*. 2010;8:711–34. doi:10.1056/NEJMoa1003466
16. Parry RV, Chemnitz JM, Frauwirth KA et al. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms // *Mol Cell Biol* 2005;25(21):9543–53. doi:10.1128/MCB.25.21.9543-9553.2005
17. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation // *J Exp Med*. 2000;192(7):1027–34. doi:10.1084/jem.192.7.1027
18. Dong H, Strome SE, Salomao DR et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion // *Nat Med*. 2002;8(8):793–800. doi:10.1038/nm730
19. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity // *Curr Opin Immunol*. 2012;24(2):207–12. doi:10.1016/j.coi.2011.12.009
20. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced nonsmall-cell lung cancer: final results of a phase III trial // *J Clin Oncol*. 2012;30:2055–62. doi:10.1200/JCO.2011.39.5848
21. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell nonsmall-cell lung cancer // *N Engl J Med*. 2015;373:1627–39. doi:10.1056/NEJMoa1507643
22. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous nonsmall-cell lung cancer // *N Engl J Med*. 2015;373:123–35. doi:10.1056/NEJMoa1507643
23. Herbst RS, Baas P, Kim DW et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial // *Lancet*. 2016;387:1540–50. doi:10.1016/S0140-6736(15)01281-7
24. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial // *Lancet*. 2016;387:1837–46. doi:10.1016/S0140-6736(16)00587-0
25. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicenter randomised controlled trial // *Lancet*. 2017;389:255–65. doi:10.1016/S0140-6736(16)32517-X
26. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1 positive non-small-cell lung cancer // *N Engl J Med*. 2016;375:1823–33. doi:10.1056/NEJMoa1606774
27. Gandhi L, Rodrigues-Abreu D, Gadgeel S et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer // *N Engl J Med*. 2018;378:2078–92. doi:10.1056/NEJMoa1801005
28. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study // *Lancet Oncol*. 2016;17:1497–508. doi:10.1016/S1470-2045(16)30498-3
29. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC // *N Engl J Med*. 2018;378:2280–301. doi:10.1056/NEJMoa1716948
30. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E et al. Metaanalysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer // *J Clin Oncol*. 2010;28:2181–90. doi:10.1200/JCO.2009.26.2543
31. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer // *N Engl J Med*. 2017;377:1919–29. doi:10.1056/NEJMoa1709937
32. Owen D, Chaff J. Immunotherapy in surgically resectable non-small-cell lung cancer // *J Thorac Dis*. 2018;10(suppl. 3):S404–11. doi:10.21037/jtd.2017.12.93
33. Liu J, Blake SJ, Yong MC et al. Improved efficacy of neoadjuvant compared to adjuvant immunotherapy to eradicate metastatic disease // *Cancer Discov*. 2016;6:1382–99. doi:10.1158/2159-8290.CD-16-0577
34. Rozeman EA, Blank CU, VanAkkooy A et al. Neoadjuvant ipilimumab 1 nivolumab (IPI 1 NIVO) in palpable stage III melanoma: updated data from the OpACIN trial and first immunological analyses // *J Clin Oncol*. 2017;35(suppl. 15):9586. doi:10.1056/NEJMoa1910231
35. Schmid P, Park YH, Munoz-Couselo E et al. Pembrolizumab (pembro) 1 chemotherapy (chemo) as neoadjuvant treatment for triple negative breast cancer (TNBC): preliminary results from KEYNOTE173 // *J Clin Oncol*. 2017;35:556. doi:10.1200/JCO.2017.35.15suppl.556
36. Carthon BC, Wolchok JD, Yuan J et al. Preoperative CTLA-4 blockade: tolerability and immune monitoring in the setting of a presurgical clinical trial // *Clin Cancer Res*. 2010;16:2861–71. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-0569
37. Forde PM, Chaff JE, William WN et al. Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer // *N Engl J Med*. 2018;378:1976–86. doi:10.1056/NEJMoa1716078
38. Bott MJ, Yang SC, Park BJ et al. Initial results of pulmonary resection after neoadjuvant nivolumab in patients with resectable non-small cell lung cancer // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;158:269–76. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.11.124
39. Rusch V, Chaff JE, Johnson B et al. Neoadjuvant atezolizumab in resectable non-small-cell lung cancer (NSCLC): initial results from a multicenter study (LCMC3). Abstr. presented at American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. Chicago, IL, June 3, 2018 // *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(suppl. 15):8541–8541. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.8541
40. Provencio-Pulla M, Nadal-Alforja E, Cobo M et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial // *Lancet*

- Oncol. 2020;21(11):1413–1422. doi:10.1016/S1470-2045(20)30453-8
41. Cascone T, William WN, Weissferdt A et al. Neoadjuvant nivolumab (N) or nivolumab plus ipilimumab (NI) for resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): clinical results from the NEOSTAR study // J Clin Oncol. 2019;37(15_suppl):8504 [abstract]. doi:10.1038/s41591-020-01224-2
 42. Hellmann MD, Chaft JE, William WN et al. Pathological response after neoadjuvant chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancers: proposal for the use of major pathological response as a surrogate endpoint // Lancet Oncol. 2014;15:e42–50. doi:10.1016/S1470-2045(13)70334-6
 43. Hellman MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden // N Engl J Med. 2018;378:2093–104. doi:10.1056/NEJMoa1801946
 44. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial // Lancet Oncol. 2015;16:522–30. doi:10.1016/S1470-2045(15)70271-8
 45. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma // N Engl J Med. 2017;377:1824–35. doi:10.1056/NEJMoa1709030
 46. Vansteenkiste J, Wauters E, Reymen B et al. Current status of immune checkpoint inhibition in early-stage NSCLC // Ann Oncol. 2019;30(8):1244–1253. doi:10.1093/annonc/mdz175
 47. Bakos O, Lawson C, Rouleau S et al. Combining surgery and immuno-therapy: turning an immunosuppressive effect into a therapeutic opportunity // J Immunother Cancer. 2018;6:86.
 48. Patel SA, Minn AJ. Combination cancer therapy with immune check-point blockade: mechanisms and strategies // Immunity. 2018;48(3):417–433.
 49. Broderick S. R. Adjuvant and Neoadjuvant Immunotherapy in Non-small Cell Lung // Cancer Thorac Surg Clin. 2020;30:215–220. doi:org/10.1016/j.thorsurg.2020.01.001
 50. Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial // Lancet Oncol. 2017;18(7):895–903. doi:10.1016/S1470-2045(17)30380-7
 51. Рагулин Ю.А. Сочетание иммунотерапии и лучевой терапии при немелкоклеточном раке легкого // Онкология. 2018;7(5):90–96 doi:10.17116/onkolog2018705190 [Ragulin YuA. The combination of immunotherapy and radiation therapy for non-small cell lung cancer // Oncologiya. 2018;7(5):90–96 (In Russ.)]. doi:10.17116/onkolog2018705190
 52. Yang H, Jin T, Li M et al. Synergistic effect of immunotherapy and radiotherapy in non-small cell lung cancer: current clinical trials and prospective challenges // Precision Clinical Medicine. 2019:1–14. doi:10.1093/pccmedi/pbz004
 53. Altorki NK, Borczuk AC, Saxena A et al. P2.04-92 Neoadjuvant Durvalumab with or Without Sub-Ablative Stereotactic Radiotherapy (SBRT) in Patients with Resectable NSCLC (NCT02904954) // J. of Thorac. Oncol. 2019;14(10):S746. doi:10.1016/j.jtho.2019.08.1597

Поступила в редакцию 15.12.2021 г.

*D.A. Kharagezov, Yu.N. Lazutin, E.A. Mirzoyan,
A.G. Milakin, O.N. Stateshny, I.A. Leyman*

Neoadjuvant and adjuvant immunotherapy for non-small cell lung cancer (literature review)

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

Significant number of patients with early and locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) develops relapses after surgical treatment. Effective medical therapy preventing relapses in operable NSCLC is apparently still urgently needed. Immunotherapy with immune checkpoint inhibitors has become the main treatment for progressive NSCLC. Neoadjuvant checkpoint blockade is well tolerated without causing excessive toxicity and increased postoperative complications and mortality rates. Phase II clinical trials have shown promising results, and prospective phase III trials are currently underway. The role of adjuvant immunotherapy with checkpoint inhibitors is unclear and remains the subject of numerous prospective studies.

Key words: non-small cell lung cancer, checkpoint blockade, immune checkpoint inhibitors, immunotherapy, neoadjuvant, adjuvant

Сведения об авторах

Харагезов Дмитрий Акимович, канд. мед. наук, заведующий отделением торакальной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, dmitr8@mail.ru

Лазутин Юрий Николаевич, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник торакоабдоминального отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, lazutin.jurij@yandex.ru

Мирзоян Эллада Арменовна, аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, ellada.mirzoyan@yandex.ru

Милакин Антон Григорьевич, онколог отделения торакальной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, amilakin@yandex.ru

Статешный Олег Николаевич, онколог отделения торакальной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, stateshny@rambler.ru

Лейман Игорь Александрович, канд. мед. наук, онколог отделения торакальной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, togarxniol@yandex.ru

Kharagezov Dmitriy, Cand. Med.Sci., Head of Department of Thoracic Oncology, National Medical Research Centre for Oncology, 344037, Rostov-on-Don, 14-th liniya, 63, dmitr8@mail.ru

Lazutin Yuriy, Cand. Med. Sci., leading researcher, Section of Thoracoabdominal Oncology, National Medical Research Centre for Oncology, 344037, Rostov-on-Don, 14-th liniya, 63, lazutin.jurij@yandex.ru

Mirzoyan Ellada, postgraduate student, National Medical Research Centre for Oncology, 344037, Rostov-on-Don, 14-th liniya, 63, ellada.mirzoyan@yandex.ru

Milakin Anton, oncologist of Department of Thoracic Oncology, National Medical Research Centre for Oncology, 344037, Rostov-on-Don, 14-th liniya, 63, amilakin@yandex.ru

Stateshny Oleg, oncologist of Department of Thoracic Oncology, National Medical Research Centre for Oncology, 344037, Rostov-on-Don, 14-th liniya, 63, stateshny@rambler.ru

Leyman Igor, Cand. Med. Sci., oncologist of Department of Thoracic Oncology, National Medical Research Centre for Oncology, 344037, Rostov-on-Don, 14-th liniya, 63, toraxrnioi@yandex.ru

В.И. Потиевская¹, А.А. Ахобеков², Е.В. Хмелевский¹, Е.В. Кононова¹

Радиационно-индуцированная ишемическая болезнь сердца

¹ МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России, Москва

² Клинический Госпиталь Лапино, Группа Компаний «Мать и Дитя», д. Лапино, Московская область, Россия

Лучевая терапия является широко распространенным методом лечения злокачественных новообразований грудной клетки. Сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные лучевой терапией, связаны со значительной заболеваемостью и смертностью. В данном обзоре обсуждается диагностика и лечение радиационно-индуцированной ишемической болезни сердца. Самыми частыми показаниями для проведения лучевой терапии на область средостения являются лимфома Ходжкина и рак молочной железы. Лимфома Ходжкина одна из самых распространенных форм злокачественных новообразований у молодых людей с предполагаемой заболеваемостью 3 на 100 000 населения и 10-летней выживаемостью более 80%. Заболеваемость радиационно-индуцированной ишемической болезнью сердца составляет около 60% среди выживших с лимфомой Ходжкина через 40 лет после лучевой терапии, а риск развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда выше в 3,2 и 2 раза соответственно, по сравнению с общей популяцией.

Рак молочной железы является наиболее распространенной формой злокачественных новообразований среди женщин. В 2017 г. были опубликованы результаты мета-анализа, оценивающего влияние лучевой терапии при раке молочной железы на риск развития ишемической болезни сердца и сердечной смерти. Лучевая терапия при раке молочной железы была связана с увеличением абсолютного риска на 76,4 (95% ДИ 36,8–130,5) случаев ишемической болезни сердца и на 125,5 (95% ДИ 98,8–157,9) случаев сердечной смерти на 100 000 человеко-лет. Риск начал увеличиваться в течение первого десятилетия для смерти от ишемической болезни сердца и со второго десятилетия для общей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Существует временной интервал между воздействием лучевой терапии и развитием ишемической болезни сердца. У выживших после лимфомы Ходжкина среднее время развития ишемической болезни сердца может составлять от 2 до 40 лет, а у пациентов с раком молочной

железы около 9–10 лет. Факторы риска для радиационно-индуцированной ишемической болезни сердца включают возраст во время проведения курса лучевой терапии, общую дозу облучения, объем облученной ткани и отсутствие методов экранирования сердца.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, лучевая терапия, онкология, рак молочной железы, лимфома Ходжкина

Лучевая терапия является широко распространенным методом лечения злокачественных новообразований (ЗНО) грудной клетки [1–3]. Сердечно-сосудистые заболевания, индуцированные воздействием лучевой терапии, связаны со значительной заболеваемостью и смертностью [4]. Радиационно-индуцированная кардиотоксичность может проявляться в виде обструктивного поражения коронарных артерий, дегенеративных изменений клапанов сердца с развитием стеноза или недостаточности, рестриктивной кардиомиопатии, перикардита и нарушений проводимости сердца. В данном обзоре обсуждается диагностика и лечение радиационно-индуцированной ишемической болезни сердца (ИБС). Самыми частыми показаниями для проведения лучевой терапии на область средостения являются лимфома Ходжкина и рак молочной железы (РМЖ).

Лимфома Ходжкина — одна из самых распространенных форм ЗНО у молодых людей с предполагаемой заболеваемостью 3 на 100 000 населения и 10-летней выживаемостью более 80% [4–6]. Заболеваемость радиационно-индуцированной ИБС составляет около 60% среди выживших с лимфомой Ходжкина через 40 лет после применения лучевой терапии, а риск развития ИБС и инфаркта миокарда (ИМ) выше в 3,2 и 2 раза соответственно, по сравнению с общей популяцией [5, 7].

РМЖ является наиболее распространенной формой ЗНО среди женщин. Современные методы лечения позволили обеспечить 95% 5-летнюю выживаемость при РМЖ. В 2017 г. были опубликованы результаты мета-анализа, оценивающего влияние лучевой терапии при РМЖ на риск развития ИБС и сердечной смерти. В мета-анализ вошли 39 исследований

с включением 1 191 371 пациента с РМЖ после лучевой терапии. Пациенты, у которых применялась левосторонняя лучевая терапия, по сравнению с пациентами, у которых применялась правосторонняя лучевая терапия, подвергались повышенному риску развития ИБС (ОР 1,29, 95% ДИ 1,13–1,48), сердечной смерти (ОР 1,22, 95% ДИ 1,08–1,37) и смерти от любой причины (ОР 1,05, 95% ДИ 1,01–1,10). При сравнении пациентов с лучевой терапией и без лучевой терапии ОР были 1,30 (95% ДИ 1,13–1,49) для ИБС и 1,38 (95% ДИ 1,18–1,62) для сердечной смертности. Лучевая терапия при РМЖ была связана с увеличением абсолютного риска на 76,4 (95% ДИ 36,8–130,5) случаев ИБС и на 125,5 (95% ДИ 98,8–157,9) случаев сердечной смерти на 100 000 человеко-лет. Риск начал увеличиваться в течение первого десятилетия для смерти от ИБС и со второго десятилетия для общей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [8].

Существует временной интервал между воздействием лучевой терапии и развитием ИБС. У пациентов после лечения лимфомы Ходжкина среднее время развития ИБС может составлять от 2 до 40 лет, а у пациентов с РМЖ около 9–10 лет [7, 9, 31].

Факторы риска для радиационно-индуцированной ИБС включают возраст во время проведения курса лучевой терапии, общую дозу облучения, объем облученной ткани и отсутствие методов экранирования сердца. Молодой возраст (<25 лет) во время лучевой терапии и высокая доза облучения связаны с увеличением риска развития радиационно-индуцированной ИБС [5]. До сих пор не установлен безопасный порог облучения. Ранее считалось, что суммарная очаговая доза более 30 Гр повышает риск развития ИБС [10]. Согласно обзору от декабря 2019 г. исследования кардиотоксичности после облучения средостения однозначно показывают линейную зависимость между средней поглощенной дозой для сердца (D_{mean}) и риском смерти в результате сердечной недостаточности, особенно когда D_{mean} превышает 5 Гр [30].

Современные методы визуализации при лучевой терапии помогают минимизировать дозы облучения критических органов, включая воздействие на сердце. Такие методики, как лучевая терапия под визуальным контролем (IGRT), динамическая лучевая терапия с модулированной интенсивностью (IMRT) и стереотаксическая лучевая терапия (SBRT) обеспечивают более эффективное и избирательное лучевое воздействие на опухоль и максимально щадящее воздействие на прилегающие ткани [31].

Новые методы экранирования сердца успешно используются для уменьшения лучевого воздействия на коронарные артерии. Задержка

дыхания с глубоким вдохом и лучевая терапия с модуляцией интенсивности рекомендованы в качестве двух методов, которые должны использоваться для минимизации облучения коронарных артерий [11–14]. Эта комбинация снижает среднюю дозу облучения на сердце примерно на 50% при средней дозе 2–3 Гр [32, 33].

Использование современных технологий протонной терапии вместо традиционного фотонного облучения у пациентов с РМЖ и лимфомой Ходжкина представляется весьма перспективным с точки зрения снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Авторы обзора 13 исследований протонной терапии при лечении РМЖ пришли к выводу, что средние дозы облучения сердца и легких значительно меньше, чем при традиционной фотонной терапии, включая лучевую терапию с модулированной интенсивностью [15].

В другом исследовании наблюдались 138 пациентов с лимфомой Ходжкина после протонной терапии. Уровень 3-летней выживаемости без рецидива для всех пациентов составил 92%, в том числе 96% для взрослых и 87% для педиатрических пациентов ($p=0,18$). В течение 32 мес наблюдения (диапазон 5–92 мес), было отмечено полное отсутствие токсичности, связанной с воздействием радиации, а также отсутствие клинически значимого пневмонита. Для оценки риска развития поздних сердечно-сосудистых и других осложнений требуется более длительное наблюдение за пациентами [16].

Для подтверждения этих потенциальных преимуществ необходимы масштабные сравнительные клинические исследования.

Следует отметить, что при протонной терапии финансовая нагрузка на систему здравоохранения больше, чем при применении фотонных технологий, в том числе новых методик [34].

Патофизиология радиационно-индуцированной ИБС достаточно сложна и плохо изучена. Считается, что ключевым моментом является активизация NF- κ B — внутриклеточного сигнального пути, центральным компонентом которого, является транскрипционный фактор NF- κ B (nuclear factor κ B). Под воздействием лучевой терапии происходит повышенная продукция провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6, С-реактивный белок, фактор некроза опухоли-альфа и гамма-интерферон, которые в свою очередь активизируют сигнальный путь NF- κ B [17]. В этой связи у пациентов после воздействия лучевой терапии наблюдается хроническое воспаление. Снижение продукции вазоактивных веществ, в том числе оксида азота, наряду с повышением уровня протромботических факторов, приводит к обструкции сосудов микроциркуляторного русла, ишемии, гибели кардиомиоцитов

и фиброзу. В эпикардially расположенных крупных коронарных артериях развивается фиброз всех слоев сосудистой стенки. В отличие от «классической» атеросклеротической бляшки при радиационно-индуцированном поражении коронарных артерий развиваются атеросклеротические бляшки более пролонгированные, гладкие, с выраженным фиброзным компонентом, с меньшим содержанием липидов и более выраженной гиперплазией интимы [18]. Диффузный сосудистый фиброз в результате применения лучевой терапии в сочетании с такими факторами риска развития атеросклероза, как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, дислипидемия и курение, приводит к ускоренному развитию стенозов коронарных артерий и ишемии миокарда [19–21].

Диагностика радиационно-индуцированной ИБС имеет некоторые сложности по сравнению с традиционной ИБС. Так, симптомы ИБС у данной категории пациентов могут носить атипичный характер. При этом боли в груди и одышка, являющиеся часто патогномичными для ИБС, могут возникать вследствие перикардита, плеврита, изменений легочной ткани или клапанной патологии, которые тоже являются следствием лучевой терапии. Часто встречаются безболевые формы ишемии миокарда, обусловленные повреждением большого количества нервных окончаний в результате воздействия лучевой терапии. Данная группа пациентов должна вызывать у терапевтов и кардиологов повышенную настороженность в отношении риска развития ИБС. Оценка ишемии миокарда должна проводиться согласно общепринятым рекомендациям по диагностике ИБС. Диагностика включает ЭКГ, ЭхоКГ, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) коронарных артерий, МРТ сердца, а также стресс-тесты с физической или медикаментозной нагрузкой.

Характерных для радиационно-индуцированной ИБС ЭКГ-признаков не существует, хотя данный метод исследования может помочь в распознавании бессимптомной ишемии миокарда и ранее перенесенного инфаркта миокарда, что может послужить причиной для более детального обследования пациента. ЭхоКГ помогает в оценке функциональных и структурных изменений сердца. Исследований по использованию стресс — ЭКГ и ЭхоКГ у данной категории пациентов не проводилось, однако можно предположить, что чувствительность и специфичность данных методов обследования будет сопоставима с общей популяцией пациентов с ИБС.

МСКТ коронарных артерий с определением индекса коронарного кальция может быть полезна для динамического наблюдения за состоянием коронарных артерий у пациентов, полу-

чивших лучевую терапию. Однако, необходимо отметить, что исследований, оценивающих прогностическую значимость МСКТ в оценке риска развития радиационно-индуцированной ИБС или инфаркта миокарда, на сегодняшний день нет. МСКТ коронарных артерий с контрастированием в ряде случаев может заменить селективную коронарографию.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца может быть использована для оценки систолической и диастолической функции миокарда, состояния клапанного аппарата, степени распространенности фиброза миокарда, а также изменений в перикарде. Для МРТ сердца, так же, как и стресс методов и МСКТ, специальных исследований у данной категории пациентов не проводилось.

В 2005 г. Marks L. и соавт. были опубликованы результаты рандомизированного клинического исследования по оценке нарушения перфузии и сократимости миокарда левого желудочка с помощью скинтиграфии миокарда у пациентов с РМЖ после лучевой терапии [22]. Согласно результатам исследования, нарушения перфузии миокарда через 6, 12, 18, 24 мес после лучевой терапии отмечались у 27, 29, 38, 42% пациентов соответственно. Нарушения перфузии миокарда ассоциировались с нарушением подвижности соответствующих стенок ЛЖ.

В меморандуме европейского кардиологического общества 2016 г. [35] рекомендовано долгосрочное наблюдение у пациентов с медиастинальным облучением в анамнезе, даже в отсутствии симптомов. Для выявления ИБС и поражений магистральных сосудов необходимо начинать скрининг спустя 5 лет после лечения и затем повторять каждые 5 лет. После облучения средостения наблюдается высокая распространенность бессимптомных заболеваний сердца в целом и поражений аортального клапана в частности [36]. Таким образом, скрининг показан всем пациентам в отдаленные сроки после облучения на область грудной клетки.

В консенсусе экспертов EACVI и ASE 2013 г. [37] рекомендованы следующие сроки скрининга:

— перед началом облучения на область грудной клетки пациенты должны пройти скрининг на факторы риска радиационно-индуцированной ишемической болезни сердца (таблица), тщательное клиническое обследование и базовую оценку ЭхоКГ;

— контроль ЭКГ, ЭхоКГ, консультация кардиолога через 5 лет после лечения (если пациенты имеют какие-либо заболевания сердца или высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний) или через 10 лет после лечения (если имеют низкий сердечно-сосудистый риск);

— скрининг следует повторять каждые 5–10 лет, в зависимости от наличия сердечных нарушений и уровня риска сердечно-сосудистых заболеваний;

— при подозрении на ИБС по результатам неинвазивного обследования рекомендуется выполнить коронарографию для оценки анатомии и степени обструкции коронарного русла.

Факторы риска радиационно-индуцированной ишемической болезни сердца

1	Облучение на область передней поверхности или левой половины грудной клетки
2	Высокая кумулятивная доза радиации (>30 Гр)
3	Высокая доза облучения (>2 Гр/сут)
4	Возраст <50 лет
5	Расположение опухоли в непосредственной близости от сердца
6	Отсутствие экранирования
7	Сопутствующая химиотерапия (в особенности- антрациклины)
8	Сердечно-сосудистые факторы риска:
	сахарный диабет
	курение
	избыточный вес
	умеренная артериальная гипертензия
	гиперхолестеринемия
9	Предсуществующие сердечно-сосудистые заболевания
	При сочетании лучевой терапии на область передней поверхности или левой половины грудной клетки с любым из остальных факторов риска пациент относится к группе высокого риска

Особенностью поражения коронарного русла после лучевой терапии является вовлечение ствола левой коронарной артерии, проксимальных отделов передней межжелудочковой и правой коронарных артерий. Причиной такого характера поражения является их переднее и центральное расположение в средостении, за счет чего большая доза облучения приходится именно на эти отделы в сравнении с дистально расположенными, боковыми и задними областями коронарного русла. По сравнению с общей популяцией в этой группе пациентов относительный риск смерти от ОИМ оценивается как двойной (ОШ 2,5; ДИ 2,1–2,9), а потребность в реваскуляризации с помощью стентирования или аортокоронарного шунтирования (АКШ) выше в 3,2 и 1,6 раз соответственно [23]. Исследование пограничных поражений коронарных артерий может проводиться с помощью внутрисосудистого ультразвука (ВСУЗИ) или фракционного резервного кровотока (ФРК).

В соответствии с Руководством ESMO в дополнение к подробному медицинскому осмотру, опросу, рутинным анализам крови (например, клинический анализ крови, определение функ-

ций почек и печени) и ЭКГ, базовое обследование для таких пациентов должно включать:

- липидный профиль, тест с физической нагрузкой, коронарография в случае ИБС;
- ЭхоКГ и рентгенография грудной клетки при перикардите;
- ЭхоКГ и МРТ или перфузионная сцинтиграфия сердца при кардиомиопатии;
- 24-часовой холтеровский мониторинг при аритмии;
- Эхо КГ и катетеризация сердца при заболеваниях клапанов [38, 39].

Выбор тактики лечения каждого пациента данной группы должен решаться мультидисциплинарной командой специалистов, с учетом высокого риска осложнений.

Консервативное лечение радиационно-индуцированной ИБС должно проводиться согласно существующим международным рекомендациям и не отличается от подходов в лечении «классической» ИБС. Существуют лишь единичные исследования по консервативной профилактике сердечно-сосудистых осложнений при лучевой терапии. Yu J.M. и соавт. в 2019 г. опубликовали работу по использованию метформина в профилактике сердечно-сосудистых осложнений при лучевой терапии по поводу РМЖ у женщин больных диабетом. В исследование были включены 6993 пациента. Было выявлено статистически значимое снижение частоты всех больших сердечно-сосудистых событий на фоне использования метформина [24]. Boulet J. и соавт. в исследовании с включением 5718 пациентов с ЗНО грудной клетки, головы или шеи, проходящих лучевую терапию, продемонстрировали снижение количества сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений на 15% под воздействием статинов [25].

В 2016 г. были опубликованы результаты обсервационного исследования, в котором сравнивалась долгосрочная смертность после стентирования коронарных артерий у пациентов с ИБС после и без лучевой терапии на область грудной клетки. В исследование вошли 157 пациентов с ИБС после лучевой терапии и 157 пациентов с ИБС без лучевой терапии в анамнезе. Первичной конечной точкой была смертность от всех причин, а вторичной конечной точкой была смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. После наблюдения 6,6±5,5 лет была зарегистрирована 101 смерть; 59 в группе пациентов с лучевой терапией и 42 в группе сравнения (p=0,04). На основе мультивариантного анализа выживаемости пропорциональных рисков Кокса лучевая терапия оставалась независимым предиктором смертности от всех причин (ОР 1,85; 95% ДИ, 1,21–2,85; p=0,004) и сердеч-

но-сосудистой смертности (ОР 1,70; 95% ДИ 1,06–2,89; $p=0,03$). Также независимыми предикторами высокой смертности от всех причин были признаны баллонная ангиопластика или стентирование голометаллическим стентом, балл Syntax >11, функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA >3, курение и возраст >65 лет [26]. В другом исследовании с включением 160 пациентов после стентирования коронарных артерий, которым проводилось медиастинальное облучение перед или после чрескожного коронарного вмешательства, была продемонстрирована сопоставимая с контрольной группой пациентов выживаемость [27].

АКШ при радиационно-индуцированной ИБС имеет худшие результаты по сравнению с общей популяцией. Смертность после любой открытой операции на сердце через 7,6 лет наблюдения выше у пациентов после лучевой терапии чем в общей популяции. При изолированной операции АКШ смертность составила 46% в группе пациентов после лучевой терапии и 28% в общей популяции, а постлучевые изменения сердца и EuroSCORE>8 были связаны с худшими результатами [28, 29]. Хотя проходимость левой маммарной артерии у пациентов после лучевой терапии была хуже, все же ее использование для шунтирования передней межжелудочковой артерии было ассоциировано с лучшими результатами, чем при использовании большой подкожной вены. Существует мнение о плохом заживлении раны после стернотомии у пациентов после лучевой терапии, в связи с чем необходимо учитывать этот риск особенно у пациентов с деформацией грудины и грудной клетки, обусловленной фиброзными изменениями легкого или грудной клетки. Также, на результаты открытых хирургических вмешательств на сердце у пациентов после лучевой терапии влияют фиброзные изменения средостения, усложняющие хирургический доступ, и фиброз легкого, приводящий к респираторным осложнениям в послеоперационном периоде [29].

Кроме ИБС, лучевая терапия может привести к диастолической и систолической дисфункции миокарда. Чаще всего развивается кардиомиопатия по рестриктивному типу, характеризующаяся малым сердечным выбросом и рефрактерностью к стандартной терапии сердечной недостаточности [4]. Сердечная недостаточность может быть также следствием ИБС.

Лучевая терапия может вызывать выраженное атеросклеротическое поражение корня и восходящего отдела аорты. Данная патология в литературе обозначается как «фарфоровая аорта». Она представляет большую проблему при кардиохирургических вмешательствах и чревата

возможными тромбоэмболическими осложнениями, а также диссекцией аорты при интраоперационных манипуляциях, в частности, при ее канюляции по принятой методике. Очень серьезной проблемой является атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий при лучевой терапии опухолей головы и шеи, которое при отсутствии своевременного выявления и лечения может привести к острым нарушениям мозгового кровообращения [4].

С учетом вышеперечисленных данных, вероятно, для пациентов с симптоматической обструктивной ИБС после лучевой терапии при отсутствии тяжелого поражения клапанного аппарата сердца, сначала следует использовать эндоваскулярные методы лечения, если есть технические возможности для их выполнения. Со временем, после присоединения клапанной патологии возможно будет использовать срединную стернотомию с выполнением открытой операции на сердце.

Приводим клинический случай лучевого поражения сердца и брахиоцефальных артерий у пациента с лимфомой Ходжкина после лучевой и химиотерапии.

Пациент А., 55 лет, обратился в стационар в 2018 г. с клиникой сердечной недостаточности высокого функционального класса, возникшей за последние 6 мес и рецидивирующей пневмонией тяжелого течения. Из анамнеза известно, что в 1996 г. проходил лучевую и химиотерапию по поводу лимфомы Ходжкина. На фоне лечения достигнута стойкая ремиссия.

Проведено инструментальное обследование сердечно-сосудистой системы.

ЭКГ: ритм сердца синусовый с ЧСС 85 в 1 мин. Рубцовые изменения по заднебоковой стенке ЛЖ.

ЭхоКГ: нарушение локальной сократимости в виде акинезии задней, и боковой стенок во всех сегментах, и гипокинезии задне-перегородочной стенки во всех сегментах. Глобальная сократимость левого желудочка снижена. ФВ 30%. Дилатация левого желудочка. Кальциноз корня аорты и створок аортального клапана с формированием сочетанного аортального порока (пиковый градиент на аортальном клапане 40 мм рт. ст., недостаточность 2 степени). Недостаточность митрального клапана 3 степени. Эхо-признаки легочной гипертензии, систолическое давление легочной артерии 50 мм рт. ст.

Коронарография и ангиография брахиоцефальных артерий: ИБС. Правый тип кровоснабжения миокарда. Ствол левой коронарной артерии — стеноз тела 55%. передняя межжелудочковая ветвь — сужение на границе с/3-д/3 50% (рис. 1). Огибающая ветвь — на границе

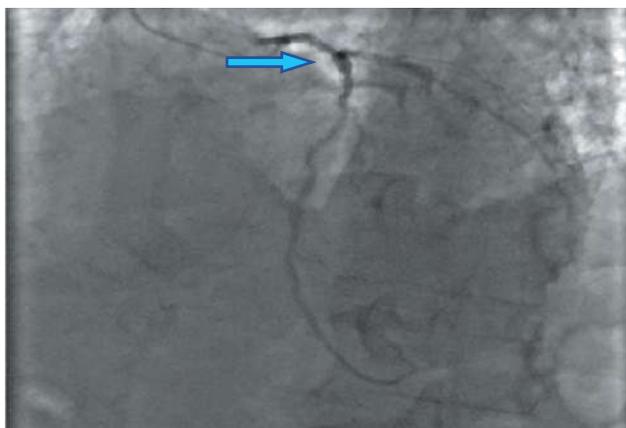


Рис. 1. Стеноз тела ствола ЛКА 55%

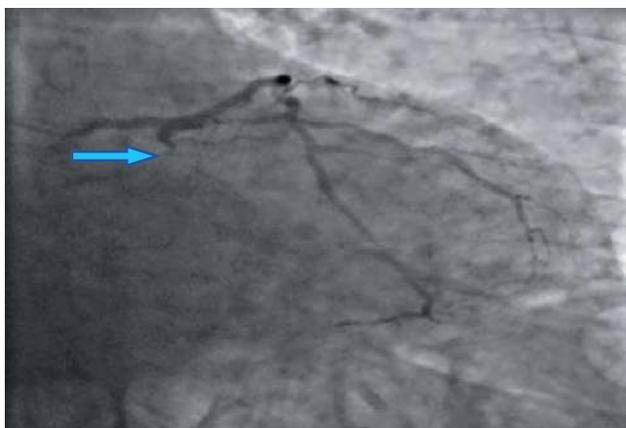


Рис. 2. ОВ окклюзирована, ВТК 1 — 90% стеноз

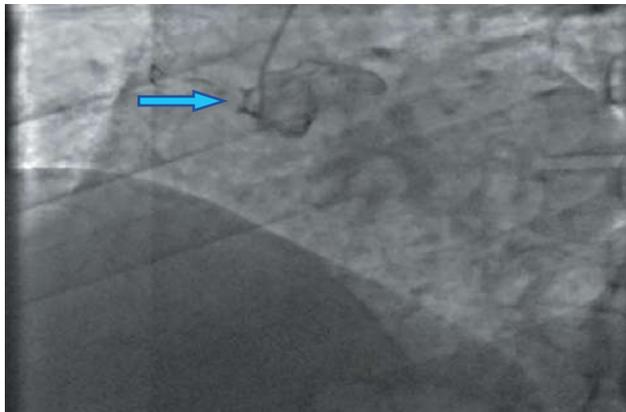


Рис. 3. Окклюзия ПКА



Рис. 4. Стеноз правой подключичной артерии — 95%

п/3-с/3 артерия окклюзирована, постокклюзионный сегмент заполняется по внутрисистемным перетокам. Ветвь тупого края 1 — крупного диаметра, пролонгированное сужение в п/3 90% (рис. 2). Правая коронарная артерия — окклюзирована от устья, постокклюзионный сегмент заполняется по межсистемным перетокам (рис. 3). Стеноз правой подключичной артерии — 95% (рис. 4).

Пациенту выполнено стентирование правой подключичной артерии. Попытка стентирования ОВ и ВТК безуспешна.

Проводилась комплексная терапия ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности, на фоне которой сердечная недостаточность частично разрешилась, ФВ повысилась до 42%.

История данного пациента является ярким примером лучевого поражения коронарных артерий, приведшего к ИБС, ИМ и сердечной недостаточности, поражению аортального и митрального клапана и брахиоцефальных артерий.

Заключение

Радиационно-индуцированная ИБС является сложной, недостаточно изученной патологией, для которой характерны высокая частота и высокий риск смерти. Медикаментозная профилактика и лечение радиационно -индуцированной ИБС и других сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных мало изучена. Требуется проведение крупных рандомизированных исследований для разработки эффективных мер медикаментозной профилактики и лечения. Вероятно, использование препаратов для лечения ИБС и сердечной недостаточности (иАПФ, БРА, бета-блокаторы, статины, антиагреганты) будет целесообразным перед и во время лучевой терапии для пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений или с уже имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями. Для данной категории пациентов требуется повышенная настороженность терапевтов и кардиологов, поскольку риск развития ИБС сохраняется и увеличивается через десятилетия после лучевой терапии, а симптомы часто могут быть нетипичными для ИБС. Тщательная оценка патологии миокарда, клапанов сердца и коронарной анатомии должна проводиться перед принятием решения о выборе тактики реваскуляризации миокарда у пациентов после лучевой терапии. Такой подход позволит минимизировать осложнения и улучшить прогноз у данной категории пациентов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Liljegren G, Holmberg L, Bergh J et al. 10-Year Results After Sector Resection With or Without Postoperative Radiotherapy for Stage I Breast Cancer: A Randomized Trial // *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17(8):2326–2329. doi:10.1200 / JCO.1999.17.8.2326
- Афонин Г.В., Рагулин Ю.А., Гулидов И.А. Ускоренные режимы адьювантной лучевой терапии в лечении рака молочной железы // *Исследования и практика в медицине*. 2017;4(3):66–74. doi:org/10.17709/2409-2231-2017-4-3-6 [Afonin GV, Ragulin YuA, Gulidov IA. Accelerated regimens of adjuvant radiation therapy in the treatment of breast cancer // *Issledovaniya i praktika v meditsine*. 2017;4(3):66–74 (In Russ.)]. doi:org/10.17709/2409-2231-2017-4-3-6
- Демина Е.А., Леонтьева А.А., Рябухина Ю.Е. и др. Место лучевой терапии в современном лечении лимфомы Ходжкина // *Злокачественные опухоли*. 2015;4(2):39–43 [Demina EA, Leontyeva AA, Ryabukhina YuE et al. The place of radiation therapy in modern treatment of Hodgkin's lymphoma // *Zlokachestvennyye opukholi*. 2015;4(2):39–43 (In Russ.)].
- Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation // *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2319–2328. doi:org/10.1016/j.jacc.2013.01.090
- Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk // *JAMA Intern Med*. 2015;175:1007–1017. doi:10.1001 / jamainternmed.2015.1180
- Авдеев Ю.В., Полтавская М.Г., Шорников С.Б., Сыркин А.Л. Патология сердца в отдаленные сроки после химиолучевой терапии лимфогранулематоза с поражением внутригрудных лимфатических узлов // *Врач*. 2009;9:72–76 [Avdeev YuV, Poltavskaya MG, Shornikov SB, Syркиn AL. Long-term cardiac pathology after chemoradiation therapy of lymphogranulomatosis with damage to the intrathoracic lymph nodes // *Vrach*. 2009;9:72–76 (In Russ.)].
- Mousavi N, Nohria A. Radiation-induced cardiovascular disease // *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2013;15:507–517. doi:10.1007 / s11936-013-0259-0
- Cheng YJ, Nie XY, Ji CC et al. Long-Term Cardiovascular Risk After Radiotherapy in Women With Breast Cancer // *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005633. doi:10.1161 / JAHA.117.005633
- Kupeli S. Risks and diagnosis of coronary artery disease in Hodgkin lymphoma survivors // *World J Cardiol*. 2014;6:555–661. doi:10.4330 / wjc.v6.i7.555
- Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease // *JAMA*. 1993;270:1949–55. doi:10.1001 / jama.1993.03510160067031
- Darby SC, Ewertz M, McGale P et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer // *N Engl J Med*. 2013;368:987–998. doi:10.1056 / NEJMoa1209825
- Sato K, Mizuno Y, Fuchikami H et al. Comparison of radiation dose to the left anterior descending artery by whole and partial breast irradiation in breast cancer patients // *J Contemp Brachytherapy*. 2015;7:23–28. doi:10.5114 / jcb.2014.47891
- Welsh B, Chao M, Foroudi F. Reducing cardiac doses: a novel multi-leaf collimator modification technique to reduce left anterior descending coronary artery dose in patients with left-sided breast cancer // *J Med Radiat Sci*. 2017;64:114–9. doi:10.1002 / jmrs.191
- Armenian SH, Lacchetti C, Barac A et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline // *J Clin Oncol*. 2017;35:893–911. doi:10.1200 / JCO.2016.70.5400
- Kammerer E, Le Guevelou J, Chaikh A et al. Proton therapy for locally advanced breast cancer: a systematic review of the literature // *Cancer Treat Rev*. 2018;63:19–27. doi:10.1016 / j.ctrv.2017.11.006
- Hoppe B, Tseng Y et al. Consolidative proton therapy after chemotherapy for patients with Hodgkin lymphoma // *Annals of Oncology*. 2017;28:2179–2184. doi:10.1093 /annonc / mdx287
- Napetschnig J, Wu H. Molecular Basis of NF-κB Signaling // *Annual Review of Biophysics*. 2013;42:443–468. doi:10.1146 / annurev-biophys-083012-130338.
- Armanious MA, Mohammadi H, Khodor S et al. Cardiovascular effects of radiation therapy // *Curr Probl Cancer*. 2018;42(4):433–442. doi:10.1016 / j.currprobcancer.2018.05.008
- Yusuf SW, Sami S, Daher IN. Radiation-induced heart disease: a clinical update // *Cardiol Res Pract*. 2011;2011:317659. doi:org/10.4061/2011/317659
- Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation // *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2319–2328. doi:org/10.1016/j.jacc.2013.01.090
- Orzan F, Brusca A, Conte MR et al. Severe coronary artery disease after radiation therapy of the chest and mediastinum: clinical presentation and treatment // *Br Heart J*. 1993;69:496–500. doi:10.1136 / hrt.69.6.496
- Marks LB, Yu X, Prosnitz RG et al. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63:214–223. doi:10.1016 / j.ijrobp.2005.01.029.
- Veeragandham RS, Goldin MD. Surgical management of radiation-induced heart disease // *Annals of Thoracic Surgery*. 1998;65(4):1014–1019. doi:10.1016 / s0003-4975 (98) 00082-4
- Yu JM, Hsieh MC, Qin L et al. Metformin reduces radiation-induced cardiac toxicity risk in patients having breast cancer // *Am J Cancer Res*. 2019;9(5):1017–1026.
- Boulet J, Pe a J, Hulten EA et al. Statin use and risk of vascular events among cancer patients after radiotherapy to the thorax, head, and neck // *J Am Heart Assoc*. 2019;8(13):e005996. doi:org/10.1161/JAHA.117.005996
- Reed GW, Masri A, Griffin BP et al. Long-Term Mortality in Patients With Radiation-Associated Coronary Artery Disease Treated With Percutaneous Coronary Intervention // *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9:e003483. doi:10.1161 / CIRCINTERVENTIONS.115.003483
- Liang JJ, Sio TT, Slusser JP et al. Outcomes after percutaneous coronary intervention with stents in patients treated with thoracic external beam radiation for cancer // *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:1412–1420. doi:10.1016 / j.jcin.2014.05.035
- Wu W, Masri A, Popovic ZB et al. Long-term survival of patients with radiation heart disease undergoing cardiac sur-

- gery: a cohort study // *Circulation*. 2013;127:1476–1485. doi:10.1161 / CIRCULATIONAHA.113.001435
29. Chang AS, Smedira NG, Chang CL et al. Cardiac surgery after mediastinal radiation: extent of exposure influences outcome // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133:404–413. doi:org/10.1016/j.jtcvs.2006.09.041
 30. Ratoso I, Ivanetic P. Cardiotoxicity of mediastinal radiotherapy // *Rep Pract Oncol Radiother*. 2019;24(6):629–643. doi:10.1016 / j.rpor.2019.09.002.
 31. Menezes KM et al. Radiation Matters of the Heart: A Mini Review // *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:83. doi:10.3389 / fcv.2018.00083
 32. Swanson T, Grills IS, Ye H et al. Six-year experience routinely using moderate deep inspiration breath-hold for the reduction of cardiac dose in left-sided breast irradiation for patients with early-stage or locally advanced breast cancer // *Am J Clin Oncol*. 2013;36:24–30. doi:10.1097 / COC.0b013e31823fe481
 33. Hayden AJ, Rains M, Tiver K. Deep inspiration breath hold technique reduces heart dose from radiotherapy for left-sided breast cancer // *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2012;56:464–472. doi:10.1111/j.1754-9485.2012.02405
 34. Liao ZX et al. Does Proton Therapy Offer Demonstrable Clinical Advantages for Treating Thoracic Tumors? // *Seminars in Radiation Oncology*. 2018;28(2):114–124. doi:10.1016 / j.semradonc.2017.11.002
 35. Zamorano JL et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur J Heart Fail*. 2017;19(1):9–42. doi:org/10.1093/eurheartj/ehw211
 36. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK et al. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation // *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:743–749. doi:org/10.1016/S0735-1097(03)00759-9
 37. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: A report from the European association of cardiovascular imaging and the American Society of echocardiography // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14:721–740. doi:org/10.1093/eurheartj/ehw211
 38. Groarke JD, Nguyen PL, Nohria A et al. Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: The role for non-invasive imaging for detection of cardiovascular disease // *Eur Heart J*. 2014;35:612–623. doi:10,1093 / eurheartj / eht114
 39. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. ESMO Guidelines Working Group. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines // *Ann Oncol*. 2010;21(5):277–282. doi:10,1093 / annonc / mdq200

Поступила в редакцию 15.12.2021 г.

V.I. Potiyevskaya¹, A.A. Ahobekov², E.V. Khmelevsky¹, E.V. Kononova¹

Radiation-induced ischemic heart disease

¹ P.A. Gertsen Moscow Scientific Research Oncology Institute — a Branch of Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
² Clinical Hospital Lapino, Group of Companies «Mother and Child», village Lapino, Moscow region, Russia

Radiation therapy is a widely used treatment for malignant neoplasms of the chest. Radiation-related cardiovascular disease is associated with significant morbidity and mortality. This review discusses the diagnosis and treatment of radiation-induced coronary artery disease. The most common indications for radiotherapy to the mediastinal region are Hodgkin's lymphoma and breast cancer. Hodgkin's lymphoma is one of the most common forms of malignant neoplasms in young people, with an estimated incidence of 3 per 100 000 population and a 10-year survival rate of more than 80%. The incidence of radiation-induced coronary heart disease is about 60% among survivors with Hodgkin's lymphoma 40 years after radiation therapy, and the risk of coronary heart disease and myocardial infarction is 3.2 and 2 times higher, respectively, compared to the general population.

Breast cancer is the most common form of malignant neoplasm among women. In 2017, a meta-analysis was published evaluating the effect of radiation therapy for breast cancer on the risk of coronary heart disease and cardiac death. Radiation therapy for breast cancer was associated with an increase in the absolute risk of 76.4 (95% CI 36.8–130.5) cases of coronary heart disease and 125.5 (95% CI 98.8–157.9) cases cardiac death per 100 000 person-years. The risk began to increase during the first decade for death from coronary heart disease and from the second decade for overall death from cardiovascular disease. There is a time lag between exposure to radiation therapy and the development of coronary artery disease. In survivors of Hodgkin's lymphoma, the average time to develop coronary artery disease can range from 2 to 40 years, and in patients with breast cancer, about 9–10 years. Risk factors for radiation-induced coronary artery disease include age at the time of radiation therapy, total radiation dose, amount of tissue exposed, and lack of cardiac shielding techniques.

Key words: coronary heart disease, radiation therapy, oncology, breast cancer, Hodgkin's lymphoma

Сведения об авторах

Потиевская Вера Исааковна, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, заведующая отделением кардиологии. МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России. Москва, 125284, Москва, 2-й Боткинский пр., д.3

Ахобеков Альберт Амалиевич, канд. мед. наук, заведующий отделением кардиологии, Клинический Госпиталь Лапино, Группа Компаний Мать и Дитя, д. Лапино, Московская область, alber-t7@mail.ru

Хмелевский Евгений Витальевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом лучевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 125284, Москва, 2-й Боткинский пр., д.3

Кононова Елена Владиславовна, врач отделения кардиологии. МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 125284, Москва, 2-й Боткинский пр., д.3

Potiyevskaya Vera Isaakovna, MD, Chief Researcher, Head of the Department of Cardiology. P.A. Gertsen Moscow Scientific Research Oncology Institute — a Branch of Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 125284, Moscow, 2nd Botkinsky ave., 3

Ahobekov Al'bert Amalievich, PhD, Head of the Department of Cardiology. Clinical Hospital Lapino, Group of Companies Mother and Child, village Lapino, Moscow region, Russia, alber-t7@mail.ru

Khmelevsky Evgenii Vital'evich, MD, Professor, Head of the Department of Radiation Therapy, P.A. Gertsen Moscow Scientific Research Oncology Institute — a Branch of Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 125284, Moscow, 2nd Botkinsky ave., 3

Kononova Elena Vladislavovna, doctor of the department of cardiology. P.A. Gertsen Moscow Scientific Research Oncology Institute — a Branch of Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 125284, Moscow, 2nd Botkinsky ave., 3

Д.В. Самсонов^{1,2}, А.М. Карачун^{1,3}

Качество жизни у больных раком прямой кишки при постоянной стоме и низком колоректальном анастомозе

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

² ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

³ ФГБВОУВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

В последние десятилетия активному изучению подвергаются не только онкологические результаты хирургического лечения рака прямой кишки, но и то влияние, которое оно оказывает на качество жизни пациентов. В сознании широкого круга медицинских специалистов укрепилось представление о том, что наличие постоянной стомы является фактором, оказывающим в долговременной перспективе наиболее неблагоприятное влияние на качество жизни после выполненного хирургического пособия. Однако значительное количество современных исследований эту точку зрения опровергают, не находя существенной разницы в качестве жизни у пациентов с перманентной стомой и низким колоректальным анастомозом.

Ключевые слова: рак прямой кишки, хирургическое лечение, качество жизни, постоянная стома, синдром низкой передней резекции

Введение

Начало хирургии рака прямой кишки было положено внедрением в практику операции брюшно-промежностной экстирпации (БПЭ) в начале прошлого века [1]. Длительный период указанное вмешательство являлось стандартной процедурой вне зависимости от уровня локализации опухоли.

Спустя четыре десятилетия была освоена техника передней резекции прямой кишки с формированием колоректального анастомоза [2]. Уточнение диапазона допустимых значений (по соображениям онкологической адекватности) дистального клиренса резекции кишки, а также создание циркулярных сшивающих устройств способствовали широкому распространению сфинктеросохраняющих операций с низким анастомозом, ставших стандартными вмешательствами для больных раком среднеампулярного и, отчасти, нижеампулярного отделов прямой кишки.

На решение о том, какое вмешательство должно быть выполнено, влияют разные факторы: специфичные для пациента (пол, возраст, предоперационная функция сфинктера), специфичные для опухоли (стадия, потенциальный край дистальной резекции) и предпочтения хирурга [3].

Под качеством жизни (КЖ) понимают личное восприятие воздействия болезни или лечения на физическое, психологическое и социальное благополучие [4]. Изучение КЖ остаётся непростой задачей для медицинского специалиста, на оценку в разной мере оказывает влияние множество факторов, и всю полноту этого влияния учесть невозможно. КЖ после проведённого лечения зависит от начального уровня оцениваемых параметров до начала терапии. Возрастные, половые, социально-экономические, этнические и религиозные различия, наличие сопутствующей патологии способны видоизменять результаты в отдельных популяциях больных раком прямой кишки. К тому же, параметры КЖ не являются постоянными величинами и преобразуются с течением времени в ходе послеоперационной реабилитации. Использование разных инструментов для оценки КЖ усложняет анализ данных из различных источников, а способ заполнения анкет (самостоятельный или путём опроса врачом) может значительно влиять на итоги исследования.

В отдельных публикациях [5, 6] было отмечено, что лица, подвергшиеся БПЭ, оказывались достоверно старше оперированных в объёме низкой передней резекции (НПР) прямой кишки, что также может отражаться на полученных результатах.

Результаты

На протяжении десятилетий оценке подвергались лишь онкологические итоги хирургического лечения рака прямой кишки (преимущественно, частота местных рецидивов, отдалённая выживаемость). Должного внимания изучению КЖ

больных не уделялось, но считалось, что после сфинктеросохраняющих операций оно должно быть существенно лучше. Данное мнение носило общераспространённый характер и представлялось вполне логичным. Предполагаемое негативное влияние стомы на физическое, социальное и психологическое благополучие пациента объяснялось неблагоприятным восприятием имиджа своего тела, а также — трудностями при уходе за стомой. Низкая частота постоянной стомы порой представлялась показателем высокого уровня хирургического лечения, оказываемого пациентам указанной категории [7].

Действительно, ранние работы [8] демонстрировали наличие тяжёлых психологических расстройств у 23% пациентов, перенесших БПЭ. Правда, из-за отсутствия стандартизированных опросников в тот период и задокументированных психометрических свойств инструментов, использованных авторами, достоверность приведённых результатов, к сожалению, оценке не подлежит.

Однако с тех пор значительному усовершенствованию подверглись как методики оценки КЖ, так и средства ухода за стомой. В 70-х годах прошлого века были заложены основы будущей новой специальности — стоматерапевт. На смену громоздким и тяжёлым резиновым контейнерам пришли лёгкие и более удобные пластиковые резервуары, а на основе клея для зубных протезов была создана клеевая композиция, способная удерживаться на влажной коже. Философия производителей изменилась с «мы можем предоставить то, что вам нужно» на «что вам нужно, что мы должны предоставить?».

Сравнению КЖ больных раком прямой кишки при постоянной стоме и низком колоректальном анастомозе в последние два десятилетия посвящено достаточно большое количество публикаций. Все исследования носили нерандомизированный характер. Распространившиеся к этому моменту унифицированные инструменты изучения КЖ (преимущественно опросники EORTC и SF-36) позволили обобщать достигнутый прогресс в этом вопросе.

В 2007 г. опубликованы результаты мета-анализа 11 исследований, включавших 1443 пациента [3]. Оценка КЖ производилась на сроках, не превышающих 2 лет после операции. В изученных публикациях использовались опросники EORTC и SF-36. Достоверных различий в суммарной оценке качества жизни после БПЭ и НПР отмечено не было. При этом по отдельным изучаемым параметрам наблюдались значимые расхождения. Так, физическое функционирование оказалось лучше после НПР как при использовании опросника QLQ C30 (средневзвешенная разница (weighted mean difference, WMD) $-4,67$;

95% ДИ $-9,10, -0,23$; $p=0,04$), так и SF-36 (WMD $-11,60$; 95% ДИ $-15,3, -7,86$; $p<0,001$). Анализ трех исследований, где применялся опросник SF-36, показал более высокие баллы для ролевого функционирования (WMD $-12,93$; 95% ДИ $-21,3, 4,47$; $p=0,003$) и жизненной активности (WMD $-8,67$; 95% ДИ $-13,9, 3,48$; $p=0,001$) после НПР. Сексуальная функция, оценённая опросником QLQ CR38, оказалась хуже после БПЭ (WMD $-2,36$; 95% ДИ $-4,74, -0,03$; $p=0,05$). Опросник QLQ C30 продемонстрировал лучшие когнитивную (WMD $3,57$; 95% ДИ $1,41, 5,73$; $p=0,001$) и эмоциональную функции (WMD $3,51$; 95% ДИ $1,40, 5,62$; $p=0,001$) для оперированных в объёме БПЭ. Для этой же категории больных оценка перспектив на будущее оставалась значительно лучше (WMD $4,40$; 95% ДИ $0,37, 8,44$, $p=0,03$) при использовании опросника CR38. Последний результат объяснялся тем, что пациенты после БПЭ меньше опасались повторных инвазивных процедур в области малого таза и считали своё хирургическое лечение в большей степени исчерпывающим. Удивительно, но в результате мета-анализа не было отмечено существенного снижения оценки имиджа собственного тела у пациентов с перманентной стомой. Авторами сделан вывод, что попытки любой ценой избежать постоянной стомы в настоящее время не могут быть оправданы исключительно представлениями об ухудшении КЖ пациентов.

В 2003 г. датскими авторами впервые были опубликованы итоги Кокрейновского обзора результатов 8 нерандомизированных исследований, представленных 650 участниками. Работа была продолжена, и через год обзор включал уже 11 публикаций и 1412 пациентов. В 2012 г. Кокрейновский обзор вновь был переиздан и демонстрировал результаты 35 публикаций, отражавших итоги лечения 5127 оперированных больных раком прямой кишки [9]. Обсервационный характер представленных исследований и их гетерогенность, по мнению авторов, препятствовали формальному мета-анализу. Четырнадцать работ показали, что у лиц, перенёсших БПЭ/операцию Гартмана, показатели КЖ были не хуже, чем у пациентов, перенесших НПР. Остальные исследования обнаружили некоторые различия в показателях, но не всегда в пользу пациентов без стомы. Авторы обзора сочли сомнительным предположение о том, что наличие перманентной стомы ухудшает КЖ пациентов.

В 2015 г. болгарскими специалистами опубликованы результаты своего мета-анализа [10], включившего 13 исследований и 1805 пациентов. Оценка КЖ осуществлялась не менее чем через 12 мес после хирургического лечения. КЖ пациентов, подвергшихся БПЭ, оказалось сопоставимым с таковым после передней резекции

прямой кишки. При этом статистически значимо лучше после НПР оказались социальное функционирование ($83,4 \pm 8,6$ против $74,6 \pm 8,5$, $p=0,045$) и удовлетворенность видом собственного тела ($82,5 \pm 9,1$ против $67,9 \pm 14$, $p=0,01$), но чаще наблюдались нарушения эвакуаторной функции кишечника ($22,6 \pm 8,3$ против $11 \pm 8,4$, $p=0,032$). Итогом обзора явилось заключение, аналогичное приведённым выше: в настоящее время отказ от выполнения БПЭ не может быть оправдан на основании результатов оценки КЖ.

Ряд исследований [5, 11] показал, что КЖ у больных с низким колоректальным анастомозом, осложнившимся несостоятельностью швов и потребовавшим разгрузочной стомы, оказалось значимо хуже, чем после первоначально выполненной БПЭ.

Уровень формирования анастомоза является самостоятельным фактором, существенно влияющим на КЖ пациентов, причём, не в пользу низких анастомозов [5, 12]. Данное явление объясняется развитием в 40-90% случаев после сфинктеросохраняющих вмешательств синдрома низкой передней резекции (СНПР) прямой кишки [13–15]. Причины СНПР могут включать повреждение мышц тазового дна, снижение емкости прямой кишки и тонуса внутреннего анального сфинктера, отсутствие ректоанального ингибиторного рефлекса. Было показано, что неблагоприятными прогностическими факторами в отношении развития СНПР являются неoadьювантная терапия, несостоятельность швов анастомоза, тотальная (в сравнении с парциальной) мезоректумэктомия. В то время, как у некоторых пациентов со временем отмечается регресс СНПР, у других функциональные нарушения приобретают постоянный характер [16]. Отдельные исследователи [6, 13, 14] сообщают о более негативном воздействии СНПР на КЖ в сравнении с влиянием постоянной стомы. Избежать развития СНПР, возможно, позволит предоперационное планирование с использованием прогностических шкал, таких как POLARS [17], с последующим обсуждением возможных рисков с пациентом для принятия обоснованного решения об объёме вмешательства.

Заключение

В настоящее время не получено достоверных доказательств того, что КЖ при постоянной стоме хуже, чем при низком колоректальном анастомозе.

У больных, подвергающихся НПР, могут быть завышены предоперационные ожидания. В дальнейшем, когда им приходится жить с ограничениями, обусловленными СНПР, развивается разочарование, значительно снижающее

оценку качества собственной жизни. Напротив, пациенты, которым планируется БПЭ, обычно подавлены перспективой жить с постоянной стомой. Однако, когда они в дальнейшем осознают, что способны удовлетворительно ухаживать за собой, вести активную жизнь, уровень их удовлетворённости значительно повышается. Таким образом в настоящее время объясняется отсутствие значимых различий в КЖ у пациентов с низким анастомозом и постоянной стомой [6].

БПЭ может оказаться предпочтительным вмешательством у пожилых пациентов с прогнозируемой низкой продолжительностью жизни или с серьёзной аноректальной дисфункцией [15].

Необходимы шкалы прогноза развития синдрома низкой передней резекции прямой кишки для предоперационного планирования объёма вмешательства.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование:

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Lange MM, Rutten HJ, van de Velde CJH. One hundred years of curative surgery for rectal cancer: 1908–2008 // *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(5):456–463. doi:10.1016/j.ejso.2008.09.012
- Dixon CF. Anterior resection for malignant lesions of the upper part of the rectum and lower part of the sigmoid // *Ann Surg*. 1948;128(3):425–442. doi:10.1097/0000658-194809000-00009
- Cornish JA, Tilney HS, Eriot AG et al. A meta-analysis of quality of life for abdominoperineal excision of rectum versus anterior resection for rectal cancer // *Ann Surg Oncol*. 2007;14(7):2056–2068. doi:10.1245/s10434-007-9402-z
- Guren MG, Eriksen MT, Wiig JN et al. Quality of life and functional outcome following anterior or abdominoperineal resection for rectal cancer // *Eur J Surg Oncol*. 2005;31(7):735–742. doi:10.1016/j.ejso.2005.05.004
- Kasperek MS, Hassan I, Cima RR et al. Quality of life after coloanal anastomosis and abdominoperineal resection for distal rectal cancers: sphincter preservation vs quality of life // *Colorectal Dis*. 2011;13(8):872–877. doi:10.1111/j.1463-1318.2010.02347.x
- de Campos-Lobato LF, Alves-Ferreira PC, Lavery IC, Kiran RP. Abdominoperineal resection does not decrease quality of life in patients with low rectal cancer // *Clinics*. 2011;66(6):1035–1040. doi:10.1590/s1807-59322011000600019
- Bondeven P, Emmertsen KJ, Laurberg S, Pedersen BG. Neoadjuvant therapy abolishes the functional benefits of a larger rectal remnant, as measured by magnetic resonance imaging after restorative rectal cancer surgery // *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(11):1493–1499. doi:10.1016/j.ejso.2015.07.003

8. Devlin HB, Plant JA, Griffin M. Aftermath of surgery for anorectal cancer // *Br Med J*. 1971;3(5771):413–418. doi:10.1136/bmj.3.5771.413
9. Pachler J, Wille-Jorgensen P. Quality of life after rectal resection for cancer, with or without permanent colostomy // *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12(12):CD004323. doi:10.1002/14651858.CD004323.pub4
10. Maslyankov S, Penchev D, Todorov G, Vladov N. A meta-Analysis of quality of life, estimated by questionnaires of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) after rectal cancer surgery // *Chirurgia (Bucur)*. 2015;110(4):356–361.
11. Turan MI, Yigit D, Turkoglu MA et al. Comparison of quality of life scores in patients who underwent low anterior resection and abdominoperineal resection for tumors of the rectum // *BJSTR*. 2019;20(5):15412–15420. doi:10.26717/BJSTR.2019.20.003516
12. Konanz J, Herrle F, Weiss C et al. Quality of life of patients after low anterior, intersphincteric, and abdominoperineal resection for rectal cancer — a matched-pair analysis // *Int J Colorectal Dis*. 2013;28(5):679–688. doi:10.1007/s00384-013-1683-z
13. Feddern M-L, Emmertsen KJ, Laurberg S. Quality of life with or without sphincter preservation for rectal cancer // *Colorectal Dis*. 2019;21(9):1051–1057. doi:10.1111/codi.14684
14. Bregendahl S, Emmertsen KJ, Lous J, Laurberg S. Bowel dysfunction after low anterior resection with and without neoadjuvant therapy for rectal cancer: a population-based cross-sectional study // *Colorectal Dis*. 2013;15(9):1130–1139. doi:10.1111/codi.12244
15. Campelo P, Barbosa E. Functional outcome and quality of life following treatment for rectal cancer // *J Coloproctol*. 2016;36(4):251–261. doi:10.1016/j.jcol.2016.05.001
16. Emmertsen KJ, Laurberg S. Rectal Cancer Function Study Group. Impact of bowel dysfunction on quality of life after sphincter-preserving resection for rectal cancer // *Br J Surg*. 2013;100(10):1377–1387
17. Battersby NJ, Bouliotis G, Emmertsen KJ et al. Development and external validation of a nomogram and online tool to predict bowel dysfunction following restorative rectal cancer resection: the POLARS score // *Gut*. 2018; 67(4):688–696. doi:10.1136/gutjnl-2016-312695

Поступила в редакцию 19.01.2022

D.V. Samsonov^{1,2}, A.M. Karachun^{1,3}

Quality of life in patients with rectal cancer with permanent stoma and low colorectal anastomosis

¹ N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia

² S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

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

In recent decades, not only the oncological results of surgical treatment of rectal cancer have been actively studied, but also the impact that it has on the quality of life of patients. In the minds of a wide range of medical specialists, the idea that the presence of a permanent stoma is the factor that has the most adverse effect on the quality of life in the long term after a surgical intervention has become stronger. However, a significant number of modern studies are not supporting this point of view, not finding a significant difference in the quality of life in patients with a permanent stoma and a low colorectal anastomosis.

Key words: rectal cancer; surgical therapy; quality of life; permanent stoma; low anterior resection syndrome

Сведения об авторах:

Самсонов Денис Владимирович, канд. мед. наук, врач-онколог отделения абдоминальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, desavl@mail.ru

Карачун Алексей Михайлович, д-р мед. наук, заведующий отделением абдоминальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, dr.a.karachun@gmail.com

Samsonov Denis, Cand. Med. Sci., oncologist, department of abdominal oncology, National Medical Research Centre of Oncology named after N.N. Petrov, 197758, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str., 68, desavl@mail.ru

Karachun Alexey, Doct.Med. Sci., head of the department of abdominal oncology, National Medical Research Centre of Oncology named after N.N. Petrov, 197758, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str., 68, dr.a.karachun@gmail.com

А. Клинические исследования

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616.24-006

DOI 10.37469/0507-3758-2022-68-2-182-187

Вопросы онкологии, 2022. Том 68, № 2

А.А. Романько^{1,2}, Е.В. Преображенская^{1,2}, Н.В. Митюшкина¹, В.И. Тюрин¹,
Р.С. Мулкиджан¹, Е.А. Кривошеева¹, Е.Н. Имянитов^{1,2}

Полимеразная цепная реакция (ПЦР), как эффективный скрининговый метод выявления транслокаций с участием генов *NTRK* при немелкоклеточном раке легкого

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

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

Актуальность. Детекция транслокаций с участием генов семейства *NTRK* (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase) у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) является серьезной технической задачей. Это обусловлено наличием большого количества генов-партнеров, точек разрыва в них и присутствием альтернативного процесса посттранскрипционной модификации молекул РНК — сплайсинга в самих генах *NTRK*.

Целью работы стала разработка эффективного метода диагностики транслокаций *NTRK*, а также анализ частоты и спектра этих перестроек при НМРЛ.

Материалы и методы. Разработан комбинированный метод поиска транслокаций *NTRK*, основанный на полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией. Метод состоит из 2 этапов: первичной ПЦР с анализом несбалансированной экспрессии генов *NTRK* и серии вариант-специфических ПЦР для выявления частых вариантов перестроек.

Результаты. В выборке из 5102 пациентов с НМРЛ было обнаружено 9 случаев несбалансированной экспрессии по одному из генов *NTRK*. При помощи вариант-специфических ПЦР присутствие перестроек было подтверждено в 2 из этих 9 НМРЛ. Остальные образцы, демонстрирующие феномен несбалансированной экспрессии, были проанализированы методом высокопроизводительного секвенирования РНК нового поколения (NGS), в результате чего были обнаружены ещё 4 транслокации *NTRK*. Таким образом, всего было выявлено 6 перестроек с участием генов семейства *NTRK* (6/5102, 0.12%): SQSTM1ex5/NTRK1ex9, TPM3ex8/NTRK1ex10, CD74ex6/NTRK1ex10, FAM118Bex8/NTRK1ex9, SQSTM1ex4/NTRK2ex14, ETV6ex5/NTRK3ex15. Транслокация FAM118B/NTRK1 ранее не была описана в литературе.

Заключение. Комбинация 2 различных ПЦР-тестов представляется адекватным подходом для диагностики перестроек с участием генов *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*. Систематический скрининг несбалансированной экспрессии генов *NTRK* позволяет выявлять новые варианты клинически значимых транслокаций при НМРЛ.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, транслокация, *NTRK*, ПЦР диагностика

Введение

Нейротропин рецепторные киназы — это семейство трансмембранных тирозинкиназ, которые играют важную роль в развитии нервной ткани и функционировании нейронов. Семейство *NTRK* (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase) включает 3 гена: *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*, которые кодируют трансмембранные рецепторы TRKA, TRKB и TRKC соответственно [1]. TRK рецепторы состоят из внешнего — лиганд связывающего домена, трансмембранного участка и внутриклеточного — киназного домена [2]. В норме активация *NTRK* рецепторов происходит за счет связывания лиганда, что ведет к аутофосфорилированию внутриклеточных остатков тирозина в киназном домене, гомодимеризации рецептора и активации нисходящих сигнальных каскадов, к которым относятся MAPK, PI3K, PLC-gamma пути [3].

В недавних исследованиях была продемонстрирована высокая противоопухолевая активность селективных Trk ингибиторов в отношении опухолей, содержащих перестройки с участием генов *NTRK*. В результате исследований LOXO-101 (ClinicalTrials.gov no. NCT02122913), SCOUT (ClinicalTrials.gov no. NCT02637687) и NAVIGATE (ClinicalTrials.gov no. NCT02576431) управление по санитарному

надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило использование препарата ларотректиниб для терапии больных с солидными злокачественными новообразованиями, несущими перестройки с участием генов *NTRK*, вне зависимости от гистологического типа новообразования, пола и возраста пациента [4–6].

Перестройки с участием генов *NTRK* обнаруживаются с высокой частотой в ряде редких типов опухолей (инфантильная фибросаркома, врожденная нефрома почки, секреторная карцинома молочной железы, мамилярноподобная секреторная карцинома слюнной железы). При этом, небольшая доля опухолей частых гистологических типов также имеет *NTRK* транслокации (немелкоклеточный рак легкого, рак щитовидной железы, широкая группа мягкотканых сарком, рак толстой кишки, рак щитовидной железы, опухоль головного мозга, рак слюнной железы) [7–9].

Использование полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР — reverse transcription polymerase chain reaction — RT-PCR) для выявления перестроек с участием генов *NTRK* является мало распространенным подходом. Существуют коммерческие ПЦР наборы, основанные на проведении серии вариант-специфичных ПЦР (AmoyDx, *NTRK* Gene Fusions Detection Kit, China). Они позволяют выявлять частые варианты *NTRK* транслокаций. При таком подходе прямой праймер отжигается на экзонную последовательность гена-партнера, а обратный праймер — на экзонную последовательность гена *NTRK*. Однако такой подход не пользуется популярностью ввиду разнообразия генов-партнеров, вовлеченных в образование химерных транскриптов, и невозможности выявления ранее неизвестных вариантов перестроек. Метод вариант-специфической ОТ-ПЦР может быть эффективным способом выявления частых вариантов перестроек в опухолях. Данный подход хорошо зарекомендовал себя для выявления транскриптов *ETV6-NTRK3* в образцах инфантильной фибросаркомы, секреторной карциномы молочной железы, врожденной мезобластной нефромы [10].

Существует альтернативный подход, позволяющий определять присутствие транслокаций в генах тирозинкиназ. Он основан на определении соотношения экспрессии 5' и 3' концевых фрагментов транскриптов тирозинкиназы. Понимается, что в образцах с перестройкой повышается уровень экспрессии 3' фрагмента транскрипта, соответственно появляется дисбаланс в экспрессии концевых фрагментов гена. Данный подход успешно применяется для выявления как известных, так и новых перестроек в генах *ALK*, *RET*, *ROS1* [11, 12]. Существуют единичные работы, указывающие на возмож-

ность использования данного метода для обнаружения *NTRK* транслокаций. Так, Brzezianska E. и соавт. успешно применили данный подход для определения частоты перестроек с участием гена *NTRK1* в папиллярной карциноме щитовидной железы в польской популяции [13].

В данной работе мы представляем результаты применения комбинированного подхода, основанного на ОТ-ПЦР с анализом несбалансированной экспрессии 5' и 3' концевых фрагментов транскриптов генов *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3*, с последующим тестированием частых вариантов перестроек с участием указанных генов для скрининга пациентов с немелкоклеточным раком легкого, которым показана терапия *NTRK* ингибиторами.

Материалы и методы

В работу были включены 5578 случаев НМРЛ, направленных на молекулярно-генетическое исследование маркеров эффективности таргетной терапии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в период 2019–2021 гг. Средний возраст больных, вошедших в исследование, составил 62 года (диапазон: 16–119 лет). В выборке преобладали пациенты мужского пола (65,2%).

ПЦР с анализом несбалансированной экспрессии

РНК для исследования была выделена из архивного гистологического материала после прецизионной микродиссекции опухолевых клеток. Экстракция РНК осуществлялась классическим фенол-хлороформным методом [14]. Синтез кДНК выполнялся с использованием коммерческого набора SuperScript Reverse Transcriptase (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с протоколом производителя. Контроль качества полученной кДНК осуществлялся посредством амплификации участка гена *SDHA*. Образцы, в которых пороговое значение (cycle threshold, Ct) для специфической кривой амплификации указанного участка составляло >35, считались непригодными для дальнейших исследований. После выделения РНК и оценки качества полученной кДНК из исследования было исключено 476 образцов по причине низкой сохранности РНК в материале.

Тест на несбалансированную экспрессию выполнялся по модифицированной методике, изначально предложенной Wang R. и соавт. [15]. Для *NTRK1* были подобраны праймеры на стыки экзонов 3–4 (5'-фрагмент) и 14–15 (3'-фрагмент). Несбалансированная экспрессия *NTRK2* определялась по разнице экспрессии стыков экзонов 11–12 (5'-фрагмент) и 15–16 (3'-фрагмент). Схематичное изображение дизайна ПЦР с анализом кривых несбалансированной экспрессии представлено на рис. 1. Для *NTRK3* изначальный дизайн предполагал тестирование разницы в уровне экспрессии между экзонами 7–8 (5'-фрагмент) и 15–16 (3'-фрагмент), однако, наличие альтернативных транскриптов этого гена отражается на достоверности результатов подобного дизайна, что подтвердилось при проверке данной методики на контрольных образцах, содержащих *ETV6ex5/NTRK3ex15* перестройку. Альтернативой анализа несбалансированной экспрессии 5'/3'-участков гена, стал анализ несбалансированной экспрессии «точек разрыва». При таком дизайне в качестве 5'-фрагмента используется слияние экзонов гена тирозинкиназы в месте предполагаемой перестройки. Для выявления *NTRK3* транслокаций в качестве 5'-фрагмента использовать два стыка экзонов (13–14 и 14–15), на которые приходится подавляющее большинство перестроек

с участием гена *NTRK3*, в качестве 3'-фрагмента был выбран стык экзонов 16–17. При этом в образцах, имеющих перестройку с экзоном 14 или 15, при таком дизайне эксперимента, отмечался феномен «выпадения» экспрессии на соответствующем стыке экзонов (рис. 2). В качестве гена рефери использовался ген *SDHA* (succinate dehydrogenase complex flavoprotein subunit A). Уровень несбалансированной экспрессии между 5' и 3' фрагментами рассчитывался по формуле ΔCt ($Ct5' - Ct3'$). Несбалансированным считался такой уровень экспрессии, при котором значение ΔCt было больше или равно 3. Образцы, имеющие несбалансированную экспрессию по одному из генов *NTRK*, тестировались на частые варианты перестроек (*NTRK1*: *TPM3ex7-10/NTRK1ex9,10,12*; *BCANex12/NTRK1ex10*; *LMNAex3,4,8,10,11/NTRK1ex10-12*; *IRF2BP2ex1/NTRK1ex8,10*; *NTRK2*: *BCRex1/NTRK2ex17* *SQSTM1ex5-6/NTRK2ex16*; *NTRK3*: *ETV6ex4-6/NTRK3ex13-15*; *EML4ex2/NTRK3ex13,14*). Все реакции ПЦР проводились с использованием TaqMan зондов.

Образцы, демонстрирующие на первом этапе несбалансированную экспрессию и не имеющие частых вариантов перестроек, подвергались высокопроизводительному РНК-секвенированию. NGS проводилось на платформе Illumina NextSeq 500 в режиме прочтения парных ридов по 150

нуклеотидов в прямую и обратную сторону с использованием набора реагентов NextSeq 500/550 Mid Output Kit v2. В качестве метода обогащения целевых регионов использовался коммерческий набор Illumina RNA fusion.

Результаты

Все образцы рака легкого перед началом исследования перестроек с участием генов семейства *NTRK* были протестированы на наличие других характерных для НМРЛ мутаций. Из общей выборки была выделена группа образцов — НМРЛ-MUT, имеющих мутации в гене *EGFR* (n=498), транслокации *ALK* (n=256), *ROS1* (n=85), *RET* (n=53) и делецию 14 экзона гена *MET* (n=77). Всего в группу НМРЛ-MUT вошло 969 образцов. Остальные 4133 образца вошли в группу НМРЛ-WT. Обе выборки были протестированы на наличие несбалансированной экспрессии в *NTRK1,2,3*.

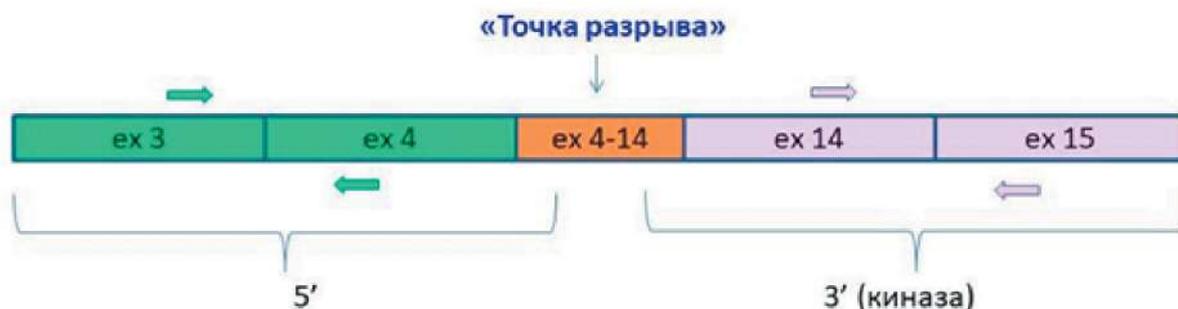


Рис. 1. Схема дизайна классической ОТ-ПЦР с анализом несбалансированной экспрессии (на примере *NTRK1*)

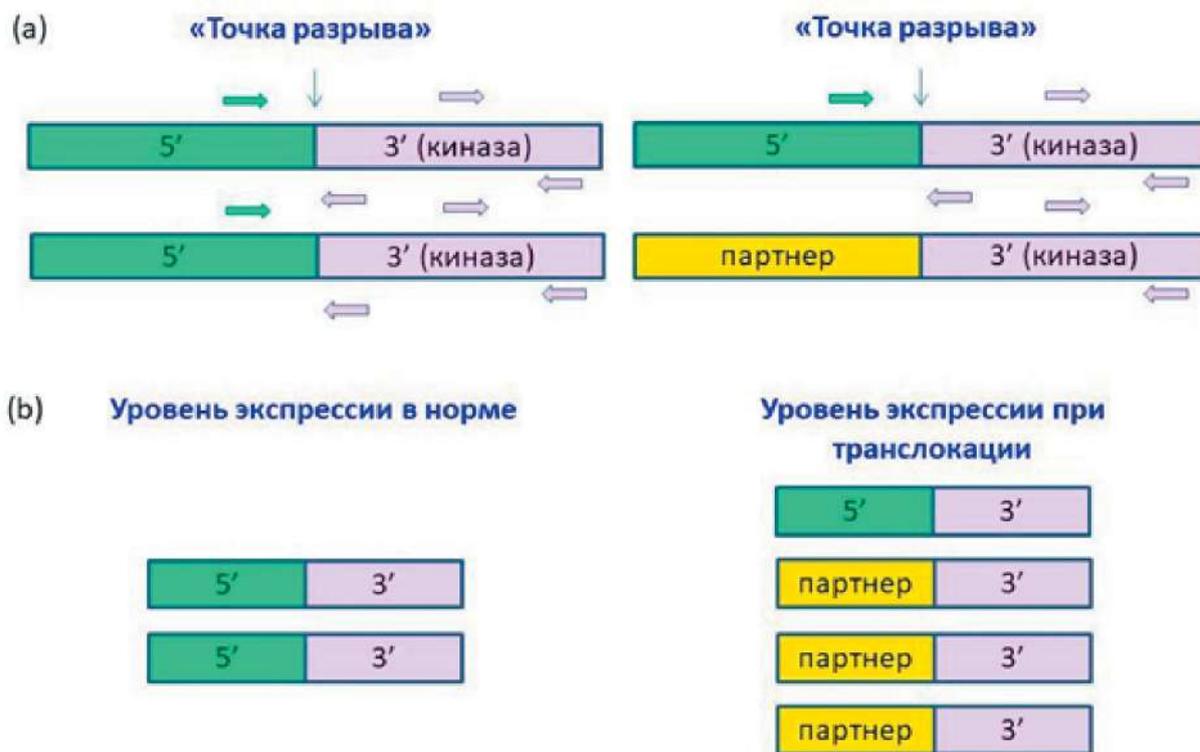


Рис. 2. ОТ-ПЦР с анализом несбалансированной экспрессии в точке разрыва. а — схема дизайна ПЦР; б — соотношение уровня экспрессии фрагментов в норме и при транслокации

Клинико-морфологические характеристики образцов НМРЛ, имеющих *NTRK* транслокации

ID	Возраст	Пол	Диагноз	Результат тестирования
10580	64	М	РЛ, аденокарцинома	<i>NTRK1</i> (FAM118Bex8/ <i>NTRK1</i> ex9)
11476	58	М	РЛ, аденокарцинома	<i>NTRK3</i> (ETV6ex5/ <i>NTRK3</i> ex15)
12285	64	Ж	РЛ, аденокарцинома	<i>NTRK1</i> (SQSTM1ex5/ <i>NTRK1</i> ex9)
13098	79	М	РЛ, аденокарцинома	<i>NTRK2</i> (SQSTM1ex4/ <i>NTRK2</i> ex14)
14281	60	Ж	РЛ, аденокарцинома	<i>NTRK1</i> (TPM3ex8/ <i>NTRK1</i> ex10)
15197	47	Ж	РЛ, плеоморфная карцинома	<i>NTRK1</i> (CD74ex6/ <i>NTRK1</i> ex10)

В выборке образцов НМРЛ-WT нами было обнаружено 4 случая несбалансированной экспрессии в гене *NTRK1*, 2 случая несбалансированной экспрессии в гене *NTRK2* и 3 случая несбалансированной экспрессии в гене *NTRK3* на месте стыка экзонов 14–15. При оценке вариант-специфических ПЦР нами было выявлено 2 образца, имеющих частый вариант слияния с одним из генов *NTRK* (*TPM3ex8/NTRK1ex10* и *ETV6ex5/NTRK3ex15*). Для всех образцов с несбалансированной экспрессией, не имеющих частых перестроек, был выполнен NGS анализ. Было обнаружено 3 случая перестроек с участием *NTRK1* и 1 случай *NTRK2* транслокации. В 3 образцах, имевших несбалансированную экспрессию (1 — *NTRK2* и 2 — *NTRK3*), перестройку методом NGS подтвердить не удалось.

Среди образцов НМРЛ-MUT нами не было обнаружено ни одного случая несбалансированной экспрессии с участием генов *NTRK*.

Таким образом, мы выявили 6 случаев *NTRK* перестроек среди больных немелкоклеточным раком легкого, что составило 0,12% от числа всех проанализированных образцов рака легкого. Ни один из позитивных случаев не сочетался с другими значимыми для таргетной терапии мутациями. Медианы возраста для пациентов с транслокацией и без не отличались, и составили 62 года. Среди *NTRK* позитивных случаев 3 образца были получены от пациентов мужского пола и 3 — от пациентов женского пола. 5 из 6 позитивных случаев имели гистологический подтип опухоли — аденокарцинома, один случай — плеоморфная карцинома. Клинические характеристики *NTRK* позитивных образцов приведены в таблице.

Обсуждение

В настоящем исследовании мы разработали эффективный скрининговый метод, позволяющий выявлять транслокации с участием генов *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*. Разработанный метод был валидирован на большой выборке образцов НМРЛ от российских пациентов. Полученные результаты соответствуют литературным данным последних исследований [7, 9], при этом,

за счет размера выборки позволяют более точно охарактеризовать частоту и спектр *NTRK* транслокаций у больных раком легкого.

Благодаря появлению таргетной терапии выявление транслокаций *NTRK* стало предметом внимания исследователей по всему миру. Золотым стандартом обнаружения перестроек *NTRK* является метод NGS. При этом, предпочтительным является высокопроизводительное РНК секвенирование. Это связано с тем, что в момент созревания мРНК из нее удаляются интроны, протяженность которых накладывает технические ограничения для выполнения NGS, основанного на секвенировании ДНК. Одним из неоспоримых преимуществ высокопроизводительного секвенирования является возможность выявления сразу большого количества клинически значимых геномных событий. К недостаткам NGS стоит отнести высокую стоимость исследования, трудоемкость и длительность пробоподготовки, а также высокие требования к качеству материала [10, 16].

Другим методом, входящим в алгоритмы диагностики *NTRK* транслокаций, является иммуногистохимическое исследование (ИГХ). Основным преимуществом ИГХ является хорошо налаженная инфраструктура патоморфологических лабораторий. Иммуногистохимическое исследование возможно выполнить в любой такой лаборатории при наличии специфических антител. Характеристики чувствительности и специфичности для разных клональных антител до конца не изучены. Чувствительность пан-ТРК антител достигает 97%, однако, в отдельных случаях может снижаться, особенно в отношении перестроек с участием гена *NTRK3*, и составлять 75% [7, 9, 10].

Заключение

Разработанный нами метод, основанный на ОТ-ПЦР, сопоставим с секвенированием нового поколения по частоте обнаруживаемых при НМРЛ перестроек *NTRK*. Преимуществами предлагаемого подхода являются низкая требовательность к качеству исходного материала, высокая скорость проведения исследования,

а также возможность использовать для анализа образцов нуклеиновых кислот, уже протестированных на наличие мутаций *EGFR* и транслокаций *ALK*.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование:

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-315-90097.

ЛИТЕРАТУРА

- van der Geer P, Hunter T, Lindberg RA. Receptor protein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways // *Annu Rev Cell Biol.* 1994;10:251–337.
- Huang EJ, Reichardt LF. Trk Receptors: Roles in Neuronal Signal Transduction // *Annu Rev Biochem.* 2003;72:609–642. doi:10.1146/annurev.biochem.72.121801.161629
- Deinhardt K, Chao MV. Trk Receptors. In: Lewin GR, Carter BD, editors. *Neurotrophic Factors* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer. 2014:103–119. doi:10.1007/978-3-642-45106-5_5
- Doebele RC, Davis LE, Vaishnavi A et al. An oncogenic NTRK fusion in a patient with soft-tissue sarcoma with response to the tropomyosin-related kinase inhibitor LOXO-101 // *Cancer Discov.* 2015;5:1049–1057.
- Scott LJ. Larotrectinib: First Global Approval // *Drugs.* 2019;79:201–206. doi:10.1007/s40265-018-1044-x
- Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials // *Lancet Oncol.* 2020;21:271–282. doi:10.1016/S1470-2045(19)30691-6
- Solomon JP, Linkov I, Rosado A et al. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls // *Mod Pathol.* 2020;33:38–46. doi:10.1038/s41379-019-0324-7
- Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types // *ESMO Open.* 2016;1:e000023.
- Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions // *Mod Pathol.* 2019;32:147–153. doi:10.1038/s41379-018-0118-3
- Solomon JP, Hechtman JF. Detection of NTRK Fusions: Merits and Limitations of Current Diagnostic Platforms // *Cancer Res.* 2019;79:3163–3168. doi:10.1158/0008-5472.CAN-19-0372
- Iyevleva AG, Raskin GA, Tiurin VI et al. Novel ALK fusion partners in lung cancer // *Cancer Lett.* 2015;362:116–121. doi:10.1016/j.canlet.2015.03.028
- Preobrazhenskaya EV, Iyevleva AG, Suleymanova AM et al. Gene rearrangements in consecutive series of pediatric inflammatory myofibroblastic tumors // *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 22];67. doi:10.1002/pbc.28220
- Brzezińska E, Karbownik M, Migdalska-Sęk M et al. Molecular analysis of the RET and NTRK1 gene rearrangements in papillary thyroid carcinoma in the Polish population // *Mutat Res Mol Mech Mutagen.* 2006;599:26–35. doi:10.1016/j.mrfmmm.2005.12.013
- Chomczynski P, Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction // *Anal Biochem.* 1987;162:156–159. doi:10.1006/abio.1987.9999
- Wang R, Pan Y, Li C et al. The Use of Quantitative Real-Time Reverse Transcriptase PCR for 5' and 3' Portions of ALK Transcripts to Detect ALK Rearrangements in Lung Cancers // *Clin Cancer Res.* 2012;18:4725–4732. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-0677
- Zito Marino F, Pagliuca F, Ronchi A et al. NTRK Fusions, from the Diagnostic Algorithm to Innovative Treatment in the Era of Precision Medicine // *Int J Mol Sci.* 2020;21:E3718. doi:10.3390/ijms21103718

Поступила в редакцию 17.11.2021 г.

A.A. Romanko^{1,2}, E.V. Preobrazhenskaya^{1,2},
N.V. Mitiushkina¹, V.I. Tiurin¹, R.S. Mulkidzhan¹,
E.A. Krivosheeva¹, E.N. Imyaninov^{1,2}

**Polymerase chain reaction (PCR)
as an effective screening method for detecting
translocations involving *NTRK* genes
in non-small cell lung cancer**

¹ NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Background. The detection of translocations involving genes of the NTRK family in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) is a serious technical challenge. This is due to the presence of a large number of partner genes, breakpoints in them, and the presence of alternative splicing in the NTRK genes themselves.

The aim of this work was to develop an effective method for diagnosing NTRK translocations, as well as to analyze the frequency and spectrum of these rearrangements in NSCLC.

Materials and methods. We have developed a combined NTRK translocation search method based on a reverse transcription PCR reaction. The method consists of 2 stages: primary PCR with analysis of unbalanced expression of NTRK genes and a series of variant-specific PCRs to identify frequent variants of rearrangements.

Results. In a sample of 5102 patients with NSCLC, 9 cases of unbalanced expression of one of the NTRK genes were found. Using variant-specific PCR, the presence of rearrangements was confirmed in 2 of these 9 NSCLC. The rest of the samples demonstrating the phenomenon of unbalanced expression were analyzed by high-throughput next generation RNA sequencing (NGS), as a result of which 4 more NTRK translocations were found. Thus, a total of 6 rearrangements were identified with the participation of genes of the NTRK family (6/5102, 0.12%): SQSTM1ex5/NTRK1ex9, TPM3ex8/NTRK1ex10, CD74ex6/NTRK1ex10, FAM118Bex8/NTRK1ex9, SQSTM1ex4/NTRK2ex14, ETV6ex5/NTRK3ex15. The FAM118B/NTRK1 translocation has not been previously described in the literature.

Conclusion. The combination of 2 different PCR tests seems to be an adequate approach for diagnosing rearrangements involving the NTRK1, NTRK2, NTRK3 genes. Systematic screening for unbalanced expression of NTRK genes makes it possible to identify new variants of clinically significant translocations in NSCLC.

Key words: non-small cell lung cancer, translocation, NTRK; PCR diagnostics

Сведения об авторах

Романько Александр Андреевич, лаборант-исследователь, научный отдел биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург; аспирант, кафедра общей и молекулярной медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, romanko.aleksandr.a@gmail.com

Преображенская Елена Васильевна, научный сотрудник, отдел биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург; старший научный сотрудник НИЦ кафедры общей и молекулярной медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург.174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, chekmarevaev@mail.ru

Митюшкина Наталья Владимировна, канд. биол. наук, научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, nmmail@inbox.ru

Тюрин Владислав Ильич, канд. мед. наук, врач-лабораторный генетик, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, tyurinvladislav@gmail.com

Мулкиджан Римма Сергеевна, лаборант-исследователь, научный отдел биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, mulkidzhan3@gmail.com

Кривошеева Елена Александровна, лаборант, научный отдел биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, elena.krivosheeva1@gmail.com

Имянитов Евгений Наумович, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, руководитель научного отдела биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург; заведующий кафедрой общей и молекулярной медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, evgeny@imyanyitov.spb.ru

Romanko Alexandr, research assistant, Department of Tumor Growth Biology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia; post-graduate student, Department of General and Molecular Medical Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 197758, Leningradskaya str., 68, p. Pesochny, St.-Petersburg, Russian Federation, romanko.aleksandr.a@gmail.com

Preobrazhenskaya Elena, researcher, Department of Tumor Growth Biology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia; senior researcher, Department of General and Molecular Medical Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 197758, Leningradskaya str., 68, p. Pesochny, St.-Petersburg, Russian Federation, chekmarevaev@mail.ru

Mitiushkina Natalia, Ph.D, researcher, Department of Tumor Growth Biology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 197758, Leningradskaya str., 68, p. Pesochny, St.-Petersburg, Russian Federation, nmmail@inbox.ru

Tyurin Vladislav, Ph.D, laboratory geneticist, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 197758, Leningradskaya str., 68, p. Pesochny, St.-Petersburg, Russian Federation, tyurinvladislav@gmail.com

Mulkidzhan Rimma, research assistant, Department of Tumor Growth Biology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 197758, Leningradskaya str., 68, p. Pesochny, St.-Petersburg, Russian Federation, mulkidzhan3@gmail.com

Krivosheeva Elena, laboratory assistant, Department of Tumor Growth Biology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia. 197758, Leningradskaya str., 68, p. Pesochny, St.-Petersburg, Russian Federation, elena.krivosheeva1@gmail.com

Imyanyitov Evgeny, Ph.D, Professor, corresponding member of RAS, Head of Department of Tumor Growth Biology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia; Head of Department of General and Molecular Medical Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 197758, Leningradskaya str., 68, p. Pesochny, St.-Petersburg, Russian Federation, evgeny@imyanyitov.spb.ru

Е.А. Дегтярёва, С.А. Проценко, А.Г. Ивлева, Е.Н. Имянитов

Частота развития иммуноопосредованных нежелательных явлений на фоне анти-PD-1/PD-L1 терапии в реальной клинической практике

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

Актуальность. Спектр новообразований, при которых назначается терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа PD-1 и PD-L1, постоянно расширяется, при этом данный вид лечения может сопровождаться иммуноопосредованными нежелательными явлениями (иоНЯ). Частота и спектр иоНЯ у российских пациентов до сих пор систематически не оценивались.

Целью исследования стал анализ частоты и профиля фиксируемых у российских больных нежелательных явлений иммунотерапии.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование были включены больные различными солидными злокачественными новообразованиями, получавшие иммунотерапию в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова или других онкологических учреждениях в период 2018–2021 гг. Использовались следующие схемы лечения: монотерапия анти-PD-1 моноклональным антителом (ниволумабом, пембролизумабом либо пролголимабом), анти-PD-L1 моноклональным антителом (атезолизумабом) или комбинированная терапия анти-PD-1 и анти-CTLA-4 антителами (ниволумабом и ипилимумабом). Оценивались частота и спектр побочных явлений в зависимости от применяемого режима лечения.

Результаты. Среди 178 проанализированных больных, получивших терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ИКТ) за указанный период, у 58 (32,6%) развились иоНЯ любой степени тяжести, самыми частыми из которых стали дисфункция печени (11,2%) и щитовидной железы (10,1%). В 15,7% случаев наблюдались серьезные осложнения (3 степени тяжести и выше), при этом у 1 больного зарегистрирован смертельный исход ввиду печеночной недостаточности. Иммуноопосредованная токсичность значительно чаще наблюдалась при назначении комбинированной иммунотерапии (70,6%) по сравнению с монотерапией ингибиторами PD-1/PD-L1 (23,6%) ($p < 0,0001$).

Заключение. В проанализированной выборке российских пациентов, получавших терапию ингибиторами PD-1 и PD-L1, зафиксиро-

вана меньшая частота осложнений и иное, по сравнению с опубликованными данными, распределение нежелательных явлений.

Ключевые слова: ингибиторы контрольных точек иммунного ответа; анти-PD-1/PD-L1 моноклональные антитела; анти-CTLA-4 моноклональные антитела; иммуноопосредованные нежелательные явления

Введение

Терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ИКТ) PD-1 и PD-L1 эффективна в отношении широкого спектра злокачественных новообразований. В то же время, применение анти-PD-1 и анти-PD-L1 препаратов часто ассоциируется с возникновением особого спектра нежелательных явлений, включающего аутоиммунное поражение разных органов, что может ограничивать последующее применение ИКТ [1, 2]. Большинство осложнений являются легкими или умеренными и носят обратимый характер, и при правильном алгоритме действий лечащего врача позволяют продолжить иммунотерапию, однако некоторые из них быстро прогрессируют до тяжелых, опасных для жизни состояний, вплоть до летального исхода. Важно отметить, что иммуноопосредованные нежелательные явления (иоНЯ) также могут приводить к необратимому повреждению органов, что существенно отражается на качестве жизни больного.

Повышенная осведомленность онкологов и смежных специалистов о подобных состояниях чрезвычайно важна, т.к. неправильная оценка клинической ситуации приводит к некорректному или несвоевременному назначению иммуносупрессивной и другой сопроводительной терапии, что в конечном итоге влечет за собой неблагоприятные последствия для пациента и ухудшает прогноз заболевания.

Терапия с применением ИКТ относительно недавно внедрена в отечественную практику, и данные по частоте фиксируемых нежелательных явлений на фоне их приёма в нашей стране практически отсутствуют. Целью исследования стал анализ частоты и профиля токсичности иммунотерапии на основе базы данных НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование были включены пациенты, получившие иммунотерапию по поводу различных солидных опухолей в период с января 2018 г. по август 2021 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России или других онкологических учреждениях. Для терапии использовались анти-PD-1 антитела (ниволумаб, пембролизумаб или пролголимаб), анти-PD-L1 антитела (атезолизумаб) в монорежиме либо комбинация анти-PD-1 и анти-CTLA-4 антител (ниволумаб и ипилимумаб). Пациенты с неполными клиническими данными были исключены. В итоговой выборке были проанализированы исходные характеристики больных, а также сведения о любых осложнениях проводимой иммунотерапии, зафиксированные лечащими врачами в историях болезни и амбулаторных картах. Проявления нежелательных явлений оценивались по общим критериям токсичности Национального Института Рака США (NCI CTCAE v5.0).

Обработка и анализ данных проводились в программе IBM SPSS Statistics (версия 28.0.0.0). Для сравнения базовых демографических и клинических характеристик пациентов с осложнениями и без них использовались U-критерий Манна—Уитни (для количественных переменных) и хи-квадрат Пирсона (для категориальных переменных). Статистически достоверными считались различия при значении $p < 0,05$.

Результаты

Согласно электронной базе данных НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, в период с января 2018 г. по август 2021 г. иммунотерапию в общей сложности получили 207 пациентов. Ввиду неполной или недостоверной клинической информации, из анализа были исключены 29 пациентов. Таким образом, были проанализированы данные 178 больных (рисунок).

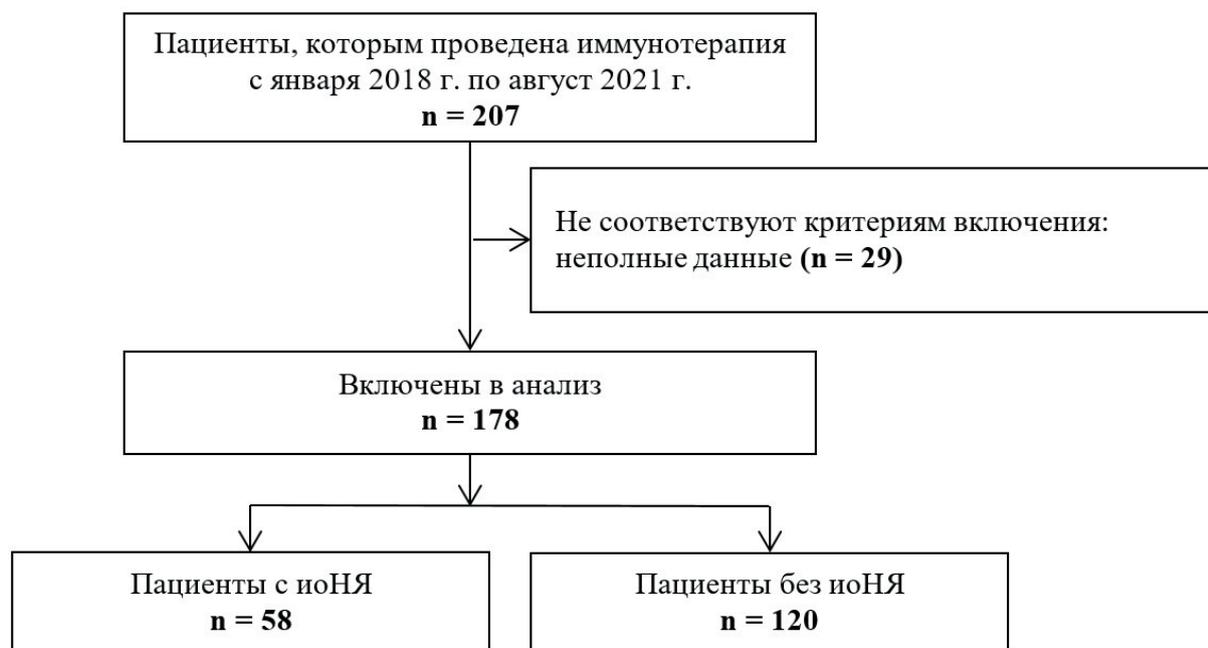
Основные демографические и клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Средний возраст больных составил 57,2 года. Основным показанием для назначения иммунотерапии была меланома (69,7%), а наиболее часто используемым режимом лечения — монотерапия ниволумабом (39,9%).

У 58 (32,6%) из 178 больных выявлены иоНЯ любой степени тяжести, самые частые из которых — отклонения от нормы уровня печеночных трансаминаз (11,2%) и гормонов щитовидной железы (10,1%) (табл. 2). Большинство иоНЯ носили легкий либо умеренный характер поражения. Лишь у 15,7% пациентов зарегистрированы осложнения 3 и более степени тяжести, среди которых чаще всего наблюдалась печеночная недостаточность (7,3%) с 1 случаем летального исхода вследствие терапии ниволумабом в сочетании с ипилимумабом.

Факторами риска возникновения иоНЯ являлись более молодой возраст ($p=0,019$), предшествующее применение ИКТ ($p=0,015$), а также комбинированная иммунотерапия ($p < 0,001$) (см. табл. 1). В частности, использование сочетания ниволумаба и ипилимумаба сопровождалось развитием осложнений в большинстве случаев (24/34, 70,6%), в то время как монотерапия ингибиторами PD-1/PD-L1 значительно реже приводила к появлению иоНЯ (34/144, 23,6%, $p < 0,0001$).

При комбинированной иммунотерапии чаще всего регистрировались нежелательные явления со стороны печени (у 35,3% больных), желудочно-кишечного тракта (26,5%), кожных покровов (23,5%) или щитовидной железы (11,8%); у 11,8% больных отмечено возникновение лихорадки.



Блок-схема отбора пациентов для анализа. ИоНЯ — иммуноопосредованные нежелательные явления

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Параметры	Наличие иоНЯ (n=58)	Отсутствие иоНЯ (n=120)	Значение p
Возраст, лет:			0,019
медиана±СКО	54,2±14,2	59,6±13,1	
диапазон	21–80	22–94	
Пол, n (%)			0,212
мужчины	19 (32,8)	51 (42,5)	
женщины	39 (67,2)	69 (57,5)	
Гистотип опухоли, n (%)			0,733
меланома	45 (77,6)	79 (65,8)	
ПКР	3 (5,2)	12 (10,0)	
НМРЛ	3 (5,2)	5 (4,2)	
РМП	2 (3,4)	5 (4,2)	
рак тела/шейки матки	1 (1,7)	5 (4,2)	
рак головы и шеи	1 (1,7)	4 (3,3)	
другой ¹	3 (5,2)	10 (8,3)	
Предшествующие линии терапии ² , n (%)			0,997
0	23 (39,7)	47 (39,2)	
1	19 (32,8)	38 (31,7)	
2	9 (15,5)	20 (16,7)	
≥3	7 (12,1)	15 (12,5)	
Ранее проведенная иммунотерапия ³ , n (%)			0,042
да	22 (37,9)	28 (23,3)	
нет	36 (62,1)	92 (76,7)	
Ранее проведенная терапия ИКТ, n (%)			0,015
да	13 (22,4)	11 (9,2)	
нет	45 (77,6)	109 (90,8)	
ИКТ, n (%)			<0,001
ниволумаб+ипилиумаб	24 (41,4)	10 (8,3)	
ниволумаб	16 (27,6)	55 (45,8)	
пембролизумаб	14 (24,1)	34 (28,3)	
пролголимаб	2 (3,4)	14 (11,7)	
атезолизумаб	2 (3,4)	7 (5,8)	

Примечание. ИоНЯ — иммуноопосредованные нежелательные явления; СКО — среднее квадратичное отклонение; ИКТ — ингибитор контрольных точек иммунного ответа; ПКР — почечно-клеточный рак; НМРЛ — немелкоклеточный рак легкого; РМП — рак мочевого пузыря. 1 — другое (по 1 случаю): рак придатков кожи, пищевода, желудка, анального канала, надпочечника, полового члена, предстательной железы, гепатоцеллюлярный рак, плоскоклеточный рак кожи, нейроэндокринный рак легкого, карцинома тимуса; колоректальный рак (2 случая); 2 — включая (нео)адьювантную терапию; 3 — включая химиоиммунотерапию (ХИТ-5), терапию интерфероном-альфа, интерлейкином-2, аутологичной дендритно-клеточной вакциной, вакциной T-VEC или другими ИКТ.

Токсичность, связанная с терапией ниволумабом, выявлена в 16/71 (22,5%) случаев, при терапии пембролизумабом — у 14/48 (29,2%) пациентов. Оба препарата чаще всего приводили к развитию иммуноопосредованного тиреоидита в фазе гипо- или гипертиреоза (9,9% и 14,6% соответственно).

При терапии атезолизумабом в одном случае (1/9, 11,1%) наблюдалась дисфункция щитовидной железы, и ещё в одном — повышение печеночных трансаминаз. Пролголимаб продемонстрировал наилучшую переносимость: у 1 из 16 (6,3%) пациентов отмечено появление кожной

сыпи, у другого — обострение ревматоидного артрита.

Нежелательные явления 3-й степени тяжести и выше также чаще отмечались при комбинированной терапии анти-PD-1 и анти-CTLA-4 моноклональными антителами, в основном в виде аутоиммунного поражения печени (у 9 из 34 пациентов, 26,5%). Различные тяжелые осложнения на фоне проведения монотерапии ИКТ возникли в менее чем 10% случаев. Стоит отметить, что при терапии пролголимабом не было зарегистрировано ни одного тяжелого иоНЯ.

Таблица 2. Профиль токсичности иммунотерапии

Вариант иоНЯ	Ниволумаб (n=71)		Пембролизумаб (n=48)		Пролголимаб (n=16)		Атезолизумаб (n=9)		Ниволумаб+ипилилумаб (n=34)		Всего (n=178)	
	Любая ст. тяж.	≥3 ст. тяж.	Любая ст. тяж.	≥3 ст. тяж.	Любая ст. тяж.	≥3 ст. тяж.	Любая ст. тяж.	≥3 ст. тяж.	Любая ст. тяж.	≥3 ст. тяж.	Любая ст. тяж.	≥3 ст. тяж.
Всего случаев	20	6	18	2	2	–	2	1	44	19	84	28
гепатит	5 (7,0)	2 (2,8)	3 (6,3)	1 (2,1)	–	–	1 (11,1)	1 (11,1)	12 (35,3)	9 (26,5)	20 (11,2)	13 (7,3)
гипо-/гипертиреоз/ тиреоидит	7 (9,9)	–	7 (14,6)	–	–	–	1 (11,1)	–	4 (11,8)	–	18 (10,1)	–
сыпь/зуд	2 (2,8)	1 (1,4)	2 (4,2)	–	1 (6,3)	–	–	–	8 (23,5)	3 (8,8)	13 (7,3)	4 (2,2)
колит/диарея	1 (1,4)	1 (1,4)	–	–	–	–	–	–	9 (26,5)	3 (8,8)	10 (5,6)	4 (2,2)
лихорадка	–	–	–	–	–	–	–	–	4 (11,8)	2 (5,9)	4 (2,2)	2 (1,1)
нефрит	2 (2,8)	2 (2,8)	1 (2,1)	–	–	–	–	–	1 (2,9)	–	4 (2,2)	2 (1,1)
артралгия	1 (1,4)	–	1 (2,1)	–	–	–	–	–	1 (2,9)	–	3 (1,7)	–
миалгия	1 (1,4)	–	1 (2,1)	–	–	–	–	–	1 (2,9)	–	3 (1,7)	–
пульмонит	1 (1,4)	–	–	–	–	–	–	–	1 (2,9)	–	2 (1,1)	–
сахарный диабет 2 типа	–	–	1 (2,1)	–	–	–	–	–	1 (2,9)	–	2 (1,1)	–
гипофизит	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (2,9)	1 (2,9)	1 (0,6)	1 (0,6)
надпочечниковая недостаточность	–	–	–	–	–	–	–	–	1 (2,9)	1 (2,9)	1 (0,6)	1 (0,6)
обострение аутоиммунного заболевания	–	–	–	–	1 (6,3)	–	–	–	–	–	1 (0,6)	–
синдром выброса цитокинов	–	–	1 (2,1)	–	–	–	–	–	–	–	1 (0,6)	–
местное воспаление	–	–	1 (2,1)	1 (2,1)	–	–	–	–	–	–	1 (0,6)	1 (0,6)

Обсуждение

При сопоставлении результатов нашего исследования с опубликованными данными были выявлены некоторые расхождения в частоте и профиле нежелательных явлений (табл. 3). К примеру, если частота осложнений комбинированной иммунотерапии в нашей выборке (70,6%) примерно соответствовала таковой в крупном исследовании ипилиумаба и ниволумаба при НМРЛ (76,7%) [8], то при монотерапии ниволумабом или пембролизумабом в нашей когорте побочные эффекты отмечались значительно реже (22,5% и 29,2% соответственно), чем в клинических испытаниях этих препаратов при разных типах опухолей (58–97%) [3–6]. В основе подобных расхождений может быть целый ряд факторов. Во-первых, необходимо отметить отсутствие четкого определения понятия «иоНЯ» и возможные отличия в принципах фиксации побочных эффектов. Действительно, в нашем исследовании под иоНЯ подразумевались любые зафиксированные в медицинской документации осложнения, в то время как в некоторых зарубежных исследованиях принято регистрировать все наблюдаемые нежелательные явления и при

этом выделять в отдельную группу (иоНЯ) специфичные для ИКТ аутоиммунные нарушения (табл. 3). В качестве самостоятельных осложнений в современных клинических испытаниях могут фиксироваться как отдельные симптомы, включая отклонения лабораторных показателей от нормы (например, тошнота, рвота, повышение уровня трансаминаз), так и целые заболевания (например, гепатит). При этом зачастую невозможно учесть тот факт, что некоторые состояния являются следствием одного и того же патологического процесса, и наоборот, одни и те же симптомы могут быть проявлением различных заболеваний. Ряд состояний, схожих по клинической картине, зачастую рассматриваются как отдельные явления. Так, в исследовании PACIFIC при терапии дурвалумабом у больных НМРЛ в 33,9% случаев описан пульмонит, в 13,1% — пневмония и в 10,7% — иммуноопосредованный пульмонит [10]. Очень часто отдельно регистрируются такие неспецифические жалобы, как слабость, недомогание и утомляемость. Необходимо отметить, что в нашем исследовании данные симптомы не фиксировались врачами в качестве осложнений терапии ИКТ и поэтому не вошли в спектр проанализированных иоНЯ (см. табл. 2).

Во-вторых, причинами невысокой частоты иоНЯ в нашей выборке могли стать недооценка тяжести состояния больных лечащими врачами и/или неправильная интерпритация клинических проявлений и лабораторных показателей крови. Например, в нашем исследовании есть пациентка с увеальной меланомой, у которой после 3-х введений ниволумаба отмечено повышение активности печеночных трансаминаз в 16 раз выше нормы; данное состояние врачом

по месту жительства не было расценено как иоНЯ, хотя была назначена терапия преднизолоном в дозе 4 мг 2 раза в сутки на 5 дней, вместо 2 мг/кг/сутки с постепенным снижением дозы, и в то же время была запланирована дата следующего введения препарата без перерыва в лечении. Кроме того, часть пациентов могли не сообщать о побочных явлениях из-за опасений, что им придется прекратить противоопухолевую терапию.

Таблица 3. Побочные эффекты, возникшие в ≥ 5% случаев в ходе клинических исследований ИКТ

Клиническое исследование	Фаза исследования	Гистотип опухоли	ИКТ	Количество пациентов	Вариант осложнения	Частота осложнений, %	
						Любая степень тяжести	≥3 степень тяж.
Анти-PD-1							
KEYNOTE-042 [3]	III	НМРЛ	Пембролизумаб	637	Всего	62,7	17,8
					Гипотиреоз	10,8	0,2
					Утомляемость	7,9	0,5
					Зуд	7,2	0,3
					Сыпь	7,2	0,5
					Повышение АЛТ	7,0	1,4
					Пулumonит	6,7	3,1
					Повышение АСТ	6,4	0,6
					Снижение аппетита	6,2	0,8
					Гипертиреоз	5,8	0,2
					Анемия	5,5	0,6
					Диарея	5,3	0,8
					Всего иоНЯ	27,8	8,0
					Иммуноопосредованный гипотиреоз	12,1	0,2
					Иммуноопосредованный пулumonит	8,3	3,5
Иммуноопосредованный гипертиреоз	6,1	0,2					
KEYNOTE-177 [4]	III	КРР	Пембролизумаб	153	Всего	97,4	56,2
					Диарея	44,4	5,9
					Утомляемость	37,9	3,9
					Тошнота	30,7	2,6
					Абдоминальные боли	24,2	5,2
					Снижение аппетита	23,5	0
					Рвота	21,6	1,3
					Артралгия	18,3	0,7
					Лихорадка	18,3	0,7
					Анемия	17,6	5,2
					Запоры	17,0	0
					Кашель	17,0	0
					Зуд	16,3	0
					Повышение АСТ	15,7	2,6
					Повышение АЛТ	14,4	2,6
					Одышка	13,7	0,7
					Сыпь	13,1	0,2
					Астения	12,4	2,0
Гипертензия	12,4	7,2					
Гипотиреоз	12,4	0					

Клиническое исследование	Фаза исследования	Гистотип опухоли	ИКТ	Количество пациентов	Вариант осложнения	Частота осложнений, %	
						Любая степень тяжести	≥3 степень тяж.
					Отеки	11,8	0
					Сухость во рту	11,1	0
					Инфекция верхних дыхательных путей	10,5	0
					Инфекция мочеполового тракта	9,1	0,2
					Алоpecia	7,1	0
					Стоматит	6,5	0
					Диспепсия	5,9	0
					Всего иоНЯ	30,7	9,2
					Иммуноопосредованный гипотиреоз	12,4	0
					Иммуноопосредованный колит	6,5	3,3
СНЕСКМАТЕ-275 [5]	II	Уротелиальный рак	Ниволумаб	270	Всего	64,4	17,8
					Утомляемость	16,7	1,9
					Зуд	9,3	0
					Диарея	8,9	1,9
					Снижение аппетита	8,1	0
					Гипотиреоз	7,8	0
					Тошнота	7,0	0,4
					Сыпь	5,9	1,1
					Астения	5,9	1,5
					Лихорадка	5,6	0
					Всего иоНЯ	Нет данных	Нет данных
					Иммуноопосредованная кожная токсичность	17,4	1,5
					Иммуноопосредованные эндокринопатии	14,4	0,4
Иммуноопосредованная гастро-интестинальная токсичность	9,3	2,2					
СНЕСКМАТЕ-017 [6]	III	НМРЛ	Ниволумаб	135	Всего	58,0	6,9
					Утомляемость	16,0	0,8
					Снижение аппетита	10,7	0,8
					Астения	9,9	0
					Тошнота	9,2	0
					Диарея	7,6	0
					Артралгия	5,3	0
					Всего иоНЯ	32,1	2,3
Иммуноопосредованная диарея	7,6	0					
Анти-PD-1 + анти-CTLA-4							
СНЕСКМАТЕ-040 [7]	I/II	ГЦР	Ниволумаб 1 мг/кг + ипилиумаб 3 мг/кг 1 раз в 3 нед. (когорта А)	50	Всего	93,9	53,1
					Зуд	44,9	4,1
					Сыпь	28,6	4,1
					Диарея	24,5	4,1
					Повышение АСТ	20,4	16,3
					Гипотиреоз	20,4	0
					Утомляемость	18,4	2,0
					Повышение АЛТ	16,3	8,2
					Повышение липазы	14,3	12,2
					Надпочечниковая недостаточность	14,3	2,0
					Снижение аппетита	12,2	0
Недомогание	12,2	2,0					

Клиническое исследование	Фаза исследования	Гистотип опухоли	ИКТ	Количество пациентов	Вариант осложнения	Частота осложнений, %	
						Любая степень тяжести	≥3 степень тяж.
					Тошнота	10,2	0
					Всего иоНЯ	Нет данных	Нет данных
					Иммуноопосредованная сыпь	34,7	6,1
					Иммуноопосредованный гепатит	20,4	20,4
					Иммуноопосредованный гипотиреоз	20,4	0
					Иммуноопосредованная надпочечниковая недостаточность	18,4	4,1
					Иммуноопосредованная диарея/колит	10,2	6,1
					Иммуноопосредованный пульмонит	10,2	6,1
					Иммуноопосредованный гипертиреоз	10,2	0
СНЕСКМАТЕ-040 [7]	I/II	ГЦР	Ниволумаб 3 мг/кг + ипилимумаб 1 мг/кг 1 раз в 3 нед. (когорта Б)	49	Всего	71,4	28,6
					Зуд	32,7	0
					Сыпь	22,4	4,1
					Повышение АСТ	20,4	8,2
					Повышение АЛТ	14,3	6,1
					Диарея	12,2	2,0
					Утомляемость	12,2	0
					Повышение липазы	12,2	6,1
					Гипотиреоз	8,2	0
					Снижение аппетита	8,2	0
					Тошнота	8,2	0
					Лихорадка	8,2	0
					Надпочечниковая недостаточность	6,1	0
					Недомогание	6,1	0
					Всего иоНЯ	Нет данных	Нет данных
					Иммуноопосредованная сыпь	28,6	4,1
					Иммуноопосредованный гепатит	12,2	10,2
Иммуноопосредованный гипотиреоз	10,2	0					
Иммуноопосредованный гипертиреоз	8,2	0					
Иммуноопосредованная надпочечниковая недостаточность	6,1	0					
Иммуноопосредованный тиреоидит	6,1	0					
СНЕСКМАТЕ-227 [8]	III	НМРЛ	Ниволумаб + ипилимумаб	396	Всего	76,7	32,8
					Диарея	17,0	1,7
					Сыпь	17,0	1,6
					Утомляемость	14,4	1,7
					Снижение аппетита	13,2	0,7
					Тошнота	9,9	0,5
					Всего иоНЯ	Нет данных	Нет данных
					Иммуноопосредованная кожная токсичность	34,0	4,2
					Иммуноопосредованные эндокринопатии	23,8	4,2
					Иммуноопосредованная гастро-интестинальная токсичность	18,2	2,4
					Иммуноопосредованная печеночная токсичность	15,8	8,2
					Иммуноопосредованная легочная токсичность	8,3	3,3

Анти-PD-L1

Клиническое исследование	Фаза исследования	Гистотип опухоли	ИКТ	Количество пациентов	Вариант осложнения	Частота осложнений, %	
						Любая степень тяжести	≥3 степень тяж.
IMpower110 [9]	III	НМРЛ	Атезолизумаб	205	Всего	90,2	30,1
					Анемия	15,4	1,7
					Снижение аппетита	15,4	0,7
					Тошнота	13,6	0,3
					Астения	12,9	0,7
					Утомляемость	12,9	0,7
					Запоры	12,2	1,0
					Гипонатриемия	5,9	2,1
					Всего иоНЯ	40,2	6,6
					Иммуноопосредованный гепатит	16,1	4,2
					Иммуноопосредованная сыпь	15,4	1,0
					Иммуноопосредованный гипотиреоз	9,4	0
PACIFIC [10]	III	НМРЛ	Дурвалумаб	473	Всего	96,8	29,9
					Кашель	35,4	0,4
					Пневмонит	33,9	3,4
					Утомляемость	23,8	0,2
					Одышка	22,3	1,5
					Диарея	18,3	0,6
					Лихорадка	14,7	0,2
					Снижение аппетита	14,3	0,2
					Тошнота	13,9	0
					Пневмония	13,1	4,4
					Артралгия	12,4	0
					Зуд	12,2	0
					Сыпь	12,2	0,2
					Инфекции верхних дыхательных путей	12,2	0,2
					Запоры	11,8	0,2
					Гипотиреоз	11,6	0,2
					Головная боль	10,9	0,2
					Астения	10,7	0,6
					Боль в спине	10,5	0,2
					Миалгия	8,2	0,6
Анемия	7,6	2,9					
Всего иоНЯ	24,2	3,4					
Иммуноопосредованный пневмонит	10,7	1,7					
Иммуноопосредованный гипотиреоз	9,3	0,2					
JAVELIN Merkel 200 [11]	II	Карцинома Меркеля	Авелумаб	88	Всего	77,3	11,4
					Утомляемость	25,0	0
					Диарея	12,5	0
					Тошнота	12,5	0
					Сыпь	9,1	0
					Астения	8,0	0
					Снижение аппетита	8,0	0
					Гипотиреоз	6,8	1,1
					Зуд	6,8	0
Артралгия	5,7	0					

Клиническое исследование	Фаза исследования	Гистотип опухоли	ИКТ	Количество пациентов	Вариант осложнения	Частота осложнений, %	
						Любая степень тяжести	≥3 степень тяж.
					Повышение АСТ	5,7	0
					Повышение КФК	5,7	3,4
					Озноб	5,7	0
					Всего иоНЯ	21,6	4,5
					Иммуноопосредованный гипотиреоз	5,7	1,1
					Иммуноопосредованная сыпь	5,7	0
JAVELIN Bladder 100 [12]	III	Уротелиальный рак	Авелумаб	350	Всего	98,0	47,4
					Утомляемость	17,7	1,7
					Зуд	17,2	0,3
					Инфекция мочевыводящих путей	17,2	4,4
					Диарея	16,6	0,6
					Артралгия	16,3	0,6
					Астения	16,3	0
					Запоры	16,3	0,6
					Тошнота	15,7	0,3
					Лихорадка	14,8	0,3
					Снижение аппетита	13,7	0,3
					Кашель	12,8	0,3
					Рвота	12,5	1,2
					Гипотиреоз	11,6	0,3
					Сыпь	11,6	0,3
					Анемия	11,3	3,8
					Гематурия	10,5	1,7
Всего иоНЯ	29,4	7,0					
Иммуноопосредованный гипотиреоз	10,2	0,3					

Примечание. ИКТ — ингибитор контрольных точек; иоНЯ — иммуноопосредованные нежелательные явления; НМРЛ — мелкоклеточный рак легкого; ГЦР — гепатоцеллюлярный рак; КРР — колоректальный рак; ПКР — почечно-клеточный рак; КФК — креатинфосфокиназа.

Если рассматривать иоНЯ исключительно как органоспецифические аутоиммунные нарушения, то наиболее частым таким осложнением считается кожная токсичность, которая может развиваться в 30–40% случаев при терапии PD-1/PD-L1 ингибиторами и до 70% — при назначении анти-CTLA-4 моноклонального антитела [13–15]. Как правило, данное осложнение проявляется в виде сыпи или зуда, реже встречаются витилиго, синдром Стивена-Джонса, синдром Лайела, буллезный пемфигоид, повышенная фоточувствительность и др. [15–17]. Согласно мета-анализу, проведенному Мемориальным онкологическим центром им. Слоуна-Кеттеринга (MSKCC), частота развития иммуноопосредованной сыпи любой степени тяжести на фоне терапии ниволумабом и пембролизумабом достигает 16,7% и 14,3% соответственно, а кожного зуда — 20,2% и 13,2% соответственно [15]. В нашем исследовании кожная токсичность (сыпь и зуд любой степени выраженности) были зафиксированы с заметно меньшей частотой —

у 13/178 (7,3%) пациентов, и заняли 3 место в общей структуре нежелательных явлений. Частота этих осложнений составила 23,5% у больных, получавших комбинированную терапию, и 1,4–6,3% при монотерапии разными ИКТ.

Вторыми по частоте специфическими аутоиммунными побочными эффектами являются гастроинтестинальные нарушения, встречаемость которых, по некоторым данным, достигает 50% [18, 19]. Риск развития подобных осложнений, как и осложнений 3 и более степени тяжести, повышается при назначении инфузий ипилимумаба или комбинированной иммунотерапии по сравнению с монотерапией. Так, по данным рандомизированного исследования III фазы, среди 945 больных диссеминированной меланомой, получивших иммунотерапию ниволумабом, ипилимумабом или ниволумабом в сочетании с ипилимумабом, колиты любой степени тяжести развились в 2,2%, 11,3% и 12,8% случаев соответственно, а 3–4 степени тяжести — в 1%, 7,7% и 8,3% соответственно [19]. В нашей выборке

колит или диарея были отмечены у 10 больных (5,6%), 9 из которых получали комбинированное лечение ниволумабом и ипилимумабом.

Иммуноиндуцированные гепатиты чаще встречаются при комбинированной терапии по сравнению с монотерапией CTLA-4 или PD-1 ингибиторами (13–30%, 7–9% и 2–6% соответственно) [20, 21]. Как правило, данные осложнения протекают благоприятно и лишь в 1–11% случаев требуют госпитализации ввиду угрожающего состояния [20, 21]. Согласно нашим результатам, гепатотоксичность стала самым частым наблюдаемым иоНЯ (20/178, 11,2%), при этом у 13/20 (65,0%) пациентов отмечалось повышение трансаминаз ≥ 3 степени. В соответствии с ожиданиями, комбинированная иммунотерапия значительно чаще приводила к данному осложнению (35,3%), чем монотерапия анти-PD-1/PD-L1 препаратами (7–11,1%).

Другими клинически значимыми иммуноопосредованными нарушениями являются эндокринопатии, которые подразумевают развитие патологии щитовидной железы, гипопаратиреоза, сахарного диабета или надпочечниковой недостаточности [22]. Среди дисфункций щитовидной железы описываются случаи гипо-, гипертиреоза и/или тиреоидитов, которые, в свою очередь, могут проявляться как гипотиреоз или тиреотоксикоз. Чаще всего данные осложнения развиваются на фоне терапии PD-1 ингибиторами и комбинированной иммунотерапии, чем при терапии анти-CTLA-4 или анти-PD-L1 препаратами [23, 24]. Так, частота иммуноиндуцированного гипотиреоза достигает 13% при комбинированном лечении, 7% — при изолированном использовании анти-PD-1 препаратов и около 4% — при анти-CTLA-4 и анти-PD-L1 терапии [23]. Тиреотоксикоз фиксируется несколько реже (около 3%) [22]. Другие эндокринопатии, в частности сахарный диабет и надпочечниковая недостаточность, развиваются в менее чем 1% случаев [24]. В настоящем исследовании наиболее частой обнаруженной эндокринопатией стала патология щитовидной железы, выявленная у 18/178 (10,1%) больных.

Иммуноопосредованные пневмониты относятся к нечастым осложнениям, однако ввиду риска развития жизнеугрожающего состояния их следует исключать у каждого пациента, у которого развились новые респираторные расстройства. Согласно мета-анализу, посвящённому анализу частоты фатальных иоНЯ, 35% смертельных случаев на фоне терапии PD-1/PD-L1 ингибиторами связаны с развитием пневмонитов [25]. Риск пневмонитов повышен у больных НМРЛ; также он выше у пациентов, получающих PD-1 ингибиторы, чем у больных на терапии анти-PD-L1 препаратами: 3,6% и 1,3%

соответственно [26, 27]. В исследуемой нами выборке пневмонит был диагностирован у двух больных (1,1%), получавших ниволумаб и комбинированную иммунотерапию соответственно.

Выполненное исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, учитывая ретроспективный характер работы, нельзя исключить, что медицинские карты содержали неполную информацию относительно возникших иоНЯ. Во-вторых, поскольку электронная база данных содержала информацию о больных, получающих лечение в разных медицинских учреждениях, вероятны некоторые отличия в использованных диагностических критериях иоНЯ. Наконец, часть пациентов на момент исследования продолжала получать иммунотерапию, поэтому не исключается более позднее развитие иоНЯ.

Заключение

В проанализированной выборке российских пациентов, получавших терапию ингибиторами PD-1 и PD-L1, зафиксирована меньшая частота осложнений и иное, по сравнению с опубликованными данными, распределение нежелательных явлений. Эти отличия могут свидетельствовать о недостаточной осведомлённости практических онкологов в отношении специфичных для иммунотерапии осложнений.

Вклад авторов:

Проценко С.А., Имянитов Е.Н. — концепция и дизайн исследования;

Дегтярёва Е.А. — сбор и обработка клинического материала;

Дегтярёва Е.А., Иевлева А.Г., Проценко С.А., Имянитов Е.Н. — анализ результатов, подготовка и редактирование рукописи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование:

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 20-15-00244.

ЛИТЕРАТУРА

1. Connolly C, Bambhania K, Naidoo J. Immune-Related Adverse Events: A Case-Based Approach // *Front Oncol.* 2019;9:530. doi:10.3389/fonc.2019.00530
2. Karimian Z, Mavoungou S, Salem JE et al. The quality of reporting general safety parameters and immune-related adverse events in clinical trials of FDA-approved immune checkpoint inhibitors // *BMC Cancer.* 2020;20(1):1128. doi:10.1186/s12885-020-07518-5
3. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung

- cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial // *Lancet*. 2019;393(10183):1819–1830. doi:10.1016/S0140-6736(18)32409-7
4. 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
 5. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial // *Lancet Oncol*. 2017;18(3):312–322. doi:10.1016/S1470-2045(17)30065-7
 6. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer // *N Engl J Med*. 2015;373(2):123–35. doi:10.1056/NEJMoa1504627
 7. Yau T, Kang YK, Kim TY et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated With Sorafenib: The CheckMate 040 Randomized Clinical Trial // *JAMA Oncol*. 2020;6(11):e204564. doi:10.1001/jamaoncol.2020.4564
 8. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer // *N Engl J Med*. 2019;381(21):2020–2031. doi:10.1056/NEJMoa1910231
 9. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC // *N Engl J Med*. 2020;383(14):1328–1339. doi:10.1056/NEJMoa1917346
 10. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer // *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919–1929. doi:10.1056/NEJMoa1709937
 11. D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial // *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000674. doi:10.1136/jitc-2020-000674
 12. Powles T, Park SH, Voog E et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma // *N Engl J Med*. 2020;383(13):1218–1230. doi:10.1056/NEJMoa2002788
 13. Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities // *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4(5):560–75. doi:10.3978/j.issn.2218-6751.2015.06.06
 14. Kumar V, Chaudhary N, Garg M et al. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy // *Front Pharmacol*. 2017;8:49. doi:10.3389/fphar.2017.00049
 15. Belum VR, Benhuri B, Postow MA et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor // *Eur J Cancer*. 2016;60:12–25. doi:10.1016/j.ejca.2016.02.010
 16. Almutairi AR, McBride A, Slack M et al. Potential Immune-Related Adverse Events Associated With Monotherapy and Combination Therapy of Ipilimumab, Nivolumab, and Pembrolizumab for Advanced Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Front Oncol*. 2020;10:91. doi:10.3389/fonc.2020.00091
 17. Patel AB, Pacha O. Skin Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors // *Adv Exp Med Biol*. 2018;995:117–129. doi:10.1007/978-3-030-02505-2_5
 18. Som A, Mandaliya R, Alsaadi D et al. Immune checkpoint inhibitor-induced colitis: A comprehensive review // *World J Clin Cases*. 2019;7(4):405–418. doi:10.12998/wjcc.v7.i4.405
 19. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma // *N Engl J Med*. 2017;377(14):1345–1356. doi:10.1056/NEJMoa1709684
 20. Malnick SDH, Abdullah A, Neuman MG. Checkpoint Inhibitors and Hepatotoxicity // *Biomedicines*. 2021;9(2):101. doi:10.3390/biomedicines9020101
 21. Grover S, Rahma OE, Hashemi N, Lim RM. Gastrointestinal and Hepatic Toxicities of Checkpoint Inhibitors: Algorithms for Management // *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018;38:13–19. doi:10.1200/EDBK_100013
 22. Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolaney SM et al. Endocrine Toxicity of Cancer Immunotherapy Targeting Immune Checkpoints // *Endocr Rev*. 2019;40(1):17–65. doi:10.1210/er.2018-00006
 23. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA Oncol*. 2018;4(2):173–182. doi:10.1001/jamaoncol.2017.3064
 24. de Filette J, Andreescu CE, Cools F et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors // *Horm Metab Res*. 2019;51(3):145–156. doi:10.1055/a-0843-3366
 25. 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):1721–1728. doi:10.1001/jamaoncol.2018.3923
 26. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H et al. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA Oncol*. 2016;2(12):1607–1616. doi:10.1001/jamaoncol.2016.2453
 27. Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V et al. Incidence of Pneumonitis With Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials // *Chest*. 2017;152(2):271–281. doi:10.1016/j.chest.2017.04.177

Поступила в редакцию 12.11.2021 г.

*E.A. Degtiareva, S.A. Protsenko, A.G. Iyevleva,
E.N. Imyaninov*

Real-world data on the incidence of immune-related adverse events associated with anti-PD-1/PD-L1 treatment in Russia

NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia

Background. PD-1 and PD-L1 immune checkpoint inhibitors (ICIs) show efficacy in many tumor types, and the indications for their use continue to expand. Meanwhile, treatment with ICI is often accompanied by specific immune-related adverse events (irAEs). The real-world data of the incidence of irAEs in Russian patients is lacking.

Objectives. The study aimed to characterize the frequency and profile of irAEs registered in Russian patients.

Materials and methods. The retrospective study included patients with various solid malignancies who received immunotherapy in N.N. Petrov National Research Institute of Oncology or other oncological institutions of St. Petersburg during 2018–2021. The following treatment regimens were used: monotherapy with anti-PD-1 monoclonal antibody (nivolumab, pembrolizumab or prolgolimab), anti-PD-L1 monoclonal antibody (atezolizumab) or combination therapy with anti-PD-1 and anti-CTLA-4 antibodies (nivolumab and ipilimumab). The frequency and spectrum of irAEs were evaluated depending on the treatment regimen.

Results. Any-grade irAEs were registered in 58 out of 178 (32.6%) analyzed patients. The most common adverse events

were liver toxicity (11.2%) and thyroid dysfunction (10.1%). Severe irAEs (≥ 3 grade) occurred in 15.7% of cases. There was one fatal outcome due to grade 5 immune-mediated hepatitis. Combined immunotherapy was associated with a higher frequency of immune-related toxicity compared to monotherapy anti-PD-1/PD-L1 monoclonal antibodies (70.6% vs 23.6%, respectively, $p < 0.0001$).

Conclusions. The reported frequency of adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in Russian patients was lower than in the majority of the foreign studies.

Key words: immune checkpoint inhibitors; anti-PD-1/PD-L1 monoclonal antibodies; anti-CTLA-4 monoclonal antibodies; immune-related adverse events

Сведения об авторах

Дегтярёва Екатерина Александровна, врач-онколог, аспирант научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, degtiarevaekaterina@mail.ru

Протсенко Светлана Анатольевна, д-р мед. наук, проф., зав. отделением химиотерапии и инновационных технологий, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, s.protsenko@list.ru

Иевлева Аглая Геннадиевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, aglayai@inbox.ru

Имянитов Евгений Наумович, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, evgeny@imyanitov.spb.ru

Degtiareva Ekaterina Aleksandrovna, oncologist, postgraduate student of the Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68, Leningradskaya str., p. Pesochny, St.-Petersburg, 197758, Russian Federation, degtiarevaekaterina@mail.ru

Protsenko Svetlana Anatolievna, MD, DSc, prof., Head of the Department of Chemotherapy and Innovative Technologies, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68, Leningradskaya str., p. Pesochny, St.-Petersburg, 197758, Russian Federation, s.protsenko@list.ru

Iyevleva Aglaya Gennadiyevna, MD, PhD, senior researcher, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68, Leningradskaya str., p. Pesochny, St.-Petersburg, 197758, Russian Federation, aglayai@inbox.ru

Imyanitov Evgeny Naumovich, MD, DSc, prof., corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Tumor Biology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68, Leningradskaya str., p. Pesochny, St.-Petersburg, 197758, Russian Federation, evgeny@imyanitov.spb.ru

Л.Ю. Казиева, С.В. Чернышов, Ю.В. Алимова, Е.Г. Рыбаков

Онкологические результаты трансанальной тотальной мезоректумэктомии

ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России

Введение. Трансанальная тотальная мезоректумэктомия — новая хирургическая технология лечение рака прямой кишки.

Цель исследования. Оценка онкологических результатов трансанальной тотальной мезоректумэктомии.

Материалы и методы. В исследование включено 66 пациентов с раком прямой кишки I–IV стадии.

Результаты. Медиана наблюдения за пациентами составила $42,9 \pm 22,8$ (1–83,7) мес. Прогрессирование заболевания произошло у 13 (19,7%) пациентов. Местные рецидивы развились у 5 (7,6%) пациентов, средний период до их выявления составил $14,2 \pm 11,3$ (5–32,3) мес. Отдаленные метастазы выявлены у 10 (15,2%) пациентов, средний период до выявления составил $15,04 \pm 12,09$ (3,5–37,5) мес. При этом сочетание местных рецидивов и отдаленных метастазов отмечено у 2 (3%) пациентов. В отдаленном периоде умерло 7 (10,6%) пациентов. Средняя продолжительность их жизни после операции составила $27,3 \pm 17,2$ (8,0–50,2) мес. 5 (7,5%) пациентов умерли вследствие генерализации онкологического процесса. Средняя продолжительность жизни после операции составила $34,11 \pm 15,5$ (15,5–50,2) мес. Шестилетняя безрецидивная, канцерспецифическая и общая выживаемости составили 77, 87 и 84%, соответственно. Не было выявлено факторов, достоверно влияющих на частоту развития местных рецидивов.

Заключение. Онкологические результаты трансанальной тотальной мезоректумэктомии сопоставимы с традиционными вмешательствами, однако требуется дальнейшее накопление материала.

Ключевые слова: рак прямой кишки, онкологические результаты, тотальная мезоректумэктомия, трансанальная тотальная мезоректумэктомия, отдаленные результаты

Введение

Первый опубликованный опыт клинического применения трансанальной тотальной мезорек-

тумэктомии (ТА ТМЭ) датирован 2010 г. [1]. Большинство исследований, проведенных в последующем, носили характер поисковых с включением в исследования небольших групп пациентов [2]. По мере распространения технологии и получения новых сведений, количество и репрезентативность представляемых данных повышались. При этом, в большинстве исследований было показано, что трансанальная тотальная мезоректумэктомия обеспечивает приемлемое качество удаленных препаратов и низкую частоту интра-, послеоперационных осложнений [3–5]. В последние годы стали появляться работы, оценивающие отдаленные онкологические результаты ТА ТМЭ [6] и ряд из них имеют противоречивый характер. Так, по данным Hol J.C. и соавт. [7], 5-летняя частота развития местных рецидивов составила 4%, 5-летняя канцерспецифическая выживаемость — 81%, общая 5-летняя выживаемость — 77,3%. Вместе с тем, на основании результатов, полученных Larsen S.G. и соавт. [8], частота развития местных рецидивов со средним периодом наблюдения 11 мес составила 9,5%, по причине чего в Норвегии был введен мораторий на применение в клинической практике трансанальной тотальной мезоректумэктомии.

Оценка отдаленных результатов ТА ТМЭ имеет решающий характер, определяющий целесообразность применения сложного, по сравнению с традиционной хирургией, вмешательства при раке прямой кишки. В данной статье отражен опыт применения ТА ТМЭ в ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России с анализом онкологических результатов этой методики.

Материалы и методы

В исследование включено 66 пациентов, оперированных в объеме ТА ТМЭ, по поводу первичного аденогенного рака прямой кишки I–IV стадии в период с 2013 по 2019 гг. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Всем пациентам проводилось комплексное обследование, включавшее компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием, МРТ органов малого таза, МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (при наличии метастатических очагов в печени), колоноскопию с биопсией, определение уровня

раково-эмбрионального антигена (РЭА) и СА 19-9. Пациенты с синхронными, а также рецидивными опухолями в исследование не включались. Выбор тактики лечения определялся на основании решения онкологического мультидисциплинарного консилиума.

В исследование было включено 38 (57,6%) мужчин и 28 (42,4%) женщин. Средний возраст пациентов составил $60,1 \pm 10,8$ (33–78) лет. Индекс массы тела в среднем был равен 25 ± 3 (17–33). Почти у половины пациентов — 34 (51,5%) отмечалась сопутствующая патология, представленная, преимущественно, заболеваниями сердечно-сосудистой системы — 27 (40,9%). Согласно классификации анестезиологического риска ASA [9], все пациенты соответствовали I–III классам.

По локализации опухоли располагались в среднем на высоте $7,5 \pm 1,9$ (3–12) см от края ануса. По глубине инвазии, оцениваемой до оперативного вмешательства, чаще всего отмечались опухоли, прорастающие в мезоректальную клетчатку (Т3) — 50 (75,8%). При анализе локализации опухолей относительно окружности кишки у 19 (28,8%) пациентов образования располагались по передней полуокружности, у 17 (25,8%) — по задней, у 11 (16,7%) — по правой, у 7 (10,6%) — по левой полуокружности и в 12 (18,2%) наблюдениях имелись циркулярные новообразования.

Из 66 пациентов у 4 (6%) на дооперационном этапе была диагностирована IV клиническая стадия заболевания. При этом у 2 (3%) пациентов имелись отдаленные метастазы в легкие (2 метастаза у одного пациента и 1 метастаз у второго), и у 2 (3%) — были выявлены отдаленные метастазы в печени (по одному у каждого пациента). 18 (27%) пациентам был проведен пролонгированный курс неoadъювантной лучевой терапии со средней суммарной очаговой дозой $38,5 \pm 8,4$ (27,6–50) Гр.

Всем пациентам была выполнена трансанальная тотальная мезоректумэктомия в объеме: низкой передней резекции прямой кишки у 45 (68,2%), брюшно-анальной резекции прямой кишки у 19 (28,8%), резекции по типу операции Гартмана у 2 (3,0%) пациентов. Оперативное вмешательство выполнялось последовательно абдоминальной и промежностной бригадой. Абдоминальный этап осуществляли лапароскопически с мультипортовой расстановкой троакаров. Для промежностного этапа использовали жесткую платформу для трансанальной эндомиохирургии (ТЕО, Karl Storz).

При брюшно-анальной резекции прямой кишки выполняли циркулярный разрез стенки кишки на уровне зубчатой линии, осуществляли мобилизацию прямой кишки в межфимктерном пространстве в проксимальном направлении на 3–4 см. Далее с помощью кисетного шва просвет кишки ушивали и устанавливали ригидный операционный ректоскоп, инсуффлировали CO_2 до 12 мм рт. ст. Затем осуществляли мобилизацию прямой кишки до соединения с абдоминальной бригадой. При низкой передней резекции прямой кишки в просвет кишки устанавливали операционный ректоскоп, накладывали кисетный шов на 2–3 см дистальнее нижнего полюса опухоли, создавали пневморектум до 12 мм рт. ст. Ниже шва прямую кишку циркулярно рассекали, продолжая мобилизацию прямой кишки в проксимальном направлении. После удаления операционного препарата в просвет низводимой кишки устанавливали головку циркулярного сшивающего аппарата и фиксировали ее с помощью кисетного шва. На культю прямой кишки также накладывали кисетный шов. В просвет прямой кишки вводили сшивающий аппарат и формировали анастомоз. При брюшно-анальной резекции формировали ручной анастомоз.

У большинства пациентов операционный препарат извлекался трансанально, однако, у 4 (6,1%) пациентов в свя-

зи с его крупным размером экстракция выполнялась через разрез на передней брюшной стенке.

Основными анализируемыми параметрами были безрецидивная, канцерспецифическая и общая выживаемость. Отдаленные онкологические результаты были изучены методом анкетирования по телефону и использования клинической базы данных пациентов.

Безрецидивную выживаемость рассчитывали от даты операции до даты последнего наблюдения пациента без признаков местного рецидива заболевания или даты прогрессирования/даты смерти. Канцерспецифическую выживаемость рассчитывали от даты операции до даты смерти от основного заболевания. Общую выживаемость рассчитывали от даты операции до даты последнего наблюдения пациента или смерти. Анализ безрецидивной, канцерспецифической и общей выживаемости проводился методом Kaplan—Meier. Дополнительно осуществлялся однофакторный Кокс-регрессионный анализ факторов, которые могли бы повлиять на частоту местных рецидивов после трансанальной ТМЭ.

Для стадирования опухолевого процесса была применена Международная классификация злокачественных новообразований по системе TNM 8 издания [10]. Для оценки качества тотальной мезоректумэктомии была использована классификация Quirke P. [11]. Она включает в себя три категории: Grade 3 — целостная мезоректальная клетчатка/поверхностное повреждение мезоректальной фасции (глубина дефектов не более 5 мм); Grade 2 — дефекты мезоректальной клетчатки глубиной более 5 мм без визуализируемых участков мышечного слоя (за исключением зоны прилегания к леватору); Grade 1 — повреждение мезоректальной клетчатки распространяются до мышечного слоя и/или значительная неровность циркулярного края препарата на поперечных срезах. Статистическая обработка информации проводилась при помощи программы Statistica Software, версии 13.3 и SPSS statistics. Для изучения параметрических и непараметрических критериев использовали критерии χ^2 , Фишера и Манна—Уитни соответственно. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ частоты осложнений с использованием классификации Clavien-Dindo [12] показал, что у 24 (36,4%) пациентов развились осложнения различной степени тяжести: I степень — 15 (22,7%) пациентов, II степень — 6 (9,1%) пациентов, IIIa степень — 3 (4,5%) пациента. Несостоятельность анастомоза зафиксирована в послеоперационном периоде у 9 (13,6%) пациентов. Ни в одном случае не потребовалось выполнения повторного хирургического вмешательства. Летальности не было.

По данным морфологического исследования по критерию pT превалировали пациенты с инвазией опухоли в мезоректальную клетчатку — 41 (62,1%) пациент. Среднее количество исследованных лимфатических узлов составило $28,0 \pm 12,7$ (11–82). При этом метастазы в регионарные лимфатические узлы были диагностированы у 30 (45,5%) пациентов. Среднее количество метастатически пораженных лимфатических узлов составило $2,7 \pm 5,6$ (0–27). Циркулярная граница резекции (ЦГР) в среднем составила $5,4 \pm 4,1$

(0–15) мм. Она была позитивной (≤ 1 мм) у 12 (18,2%) пациентов. Вовлечение ЦГР у 5 (7,6%) пациентов было за счет первичной опухоли, у 7 (10,6%) пациентов за счет метастатически пораженных лимфоузлов. Дистальная граница резекции была негативной у всех пациентов и в среднем составила $23,9 \pm 9,5$ (13–65) мм. У 2 (3%) пациентов был констатирован полный морфологический регресс опухоли [13] на фоне проведенного неoadъювантного лечения.

При анализе качества ТМЭ по классификации P. Quirke получено 11 (16,7%) макропрепаратов качества Grade 1, 32 (48,5%) макропрепарата качества Grade 2 и 23 (34,8%) макропрепарата качества Grade 3. При оценке локализации дефектов фасции в препаратах было выявлено, что преобладали повреждения по передней полуокружности — 25 (37,9%). Интраоперационная перфорация кишки произошла в 3 (4,5%) случаях.

При распределении пациентов в соответствии с патоморфологическим стадированием превалировала II и III стадия заболевания — 20 (30,3%) и 27 (40,9%) больных соответственно. Данные патоморфологического исследования по глубине инвазии опухоли по критериям pT и pN представлены в табл. 1.

Таблица 1. Стадирование опухоли по критерию pT и pN

Показатель	n (%)*
pT0	2 (3,0%)
pT1	3 (4,5%)
pT2	17 (25,8%)
pT3	41 (62,1%)
pT4	3 (4,5%)
pN0	36 (54,5%)
pN1	17 (25,8%)
a	10 (15,2%)
b	7 (10,6%)
c	0 (0%)
pN2	13 (36,1%)
a	5 (7,6%)
b	8 (12,1%)

* Проценты рассчитаны к n=66.

Медиана наблюдения за пациентами составила $42,9 \pm 22,8$ (1–83,7) мес. Прогрессирование заболевания произошло у 13 (19,7%) из 66 пациентов (рис. 1).



Рис. 1. Прогрессирование заболевания

Таблица 2. Однофакторный Кокс-регрессионный анализ факторов, влияющих на частоту местных рецидивов после трансанальной ТМЭ

Фактор	ОР (отношение рисков)	Доверительный интервал	Значение p
Возраст (>60,1)	0,95	0,88–1,02	0,16
Пол (мужской)	3,5	0,39–31,4	0,26
Несостоятельность анастомоза	1,4	0,16–12,57	0,76
Лучевая терапия (не проводилась)	0,57	0,1–3,42	0,54
Grade (Gr2–3)	0,33	0,06–1,98	0,23
Клиническая стадия (III–IV)	1,8	0,3–10,79	0,52
Инвазия опухоли по T (T3–4)	2,12	0,24–19,02	0,5
Метастазы в регионарные лимфоузлы (N+)	1,94	0,32–11,64	0,47
Локализация опухоли <7,5 см от края ануса	3,19	0,36–28,65	0,3
Вид оперативного вмешательства (БАР)	4	0,67–23,97	0,13
CRM+	1,09	0,12–9,74	0,94
Дистальная граница резекции <23,9 мм	1,4	0,23–8,43	0,71
Дефект фасции	0,64	0,1–3,85	0,62

Примечание. Более детально информация о местных рецидивах отражена в табл. 3.

Таблица 3. Характеристика местных рецидивов опухолей

TNM	Строение опухоли	НЛТ ²	ЦГР ³ (+/-)	ДГР ⁴ (+/-)	Качество ТМЭ (1/2/3)	НА ⁵	Локализация рецидива	Отдаленные метастазы	Период до появления рецидива (мес)	Лечение	Исход
pT3N2a cM0	УДА ¹	Нет	-	-	2	Нет	Малый таз	Легкие	8,6	Паллиативная химиотерапия	Смерть
pT4aN1 cM0	УДА	Нет	-	-	3	Нет	Анастомоз	Нет	7	Химиолучевая терапия, комбинированная брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, химиотерапия	Смерть
pT2N0 cM0	УДА	Нет	+	-	2	Нет	Анастомоз	Нет	18,1	Химиолучевая терапия, химиотерапия, комбинированная брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, химиотерапия	Ремиссия
pT3N2b cM0	УДА	Нет	+	-	2	Нет	Малый таз	Нет	32,3	Нет	Контакт потерян
pT3pN1a cM0	УДА	Нет	-	-	3	Нет	Анастомоз	Легкие	5	Паллиативная химиотерапия	Стабилизация

Примечание. ¹ УДА — умереннодифференцированная аденокарцинома; ² НЛТ — неоадьювантная лучевая терапия; ³ ЦГР-циркулярная граница резекции; ⁴ ДГР-дистальная граница резекции; ⁵ НА — несостоятельность анастомоза.

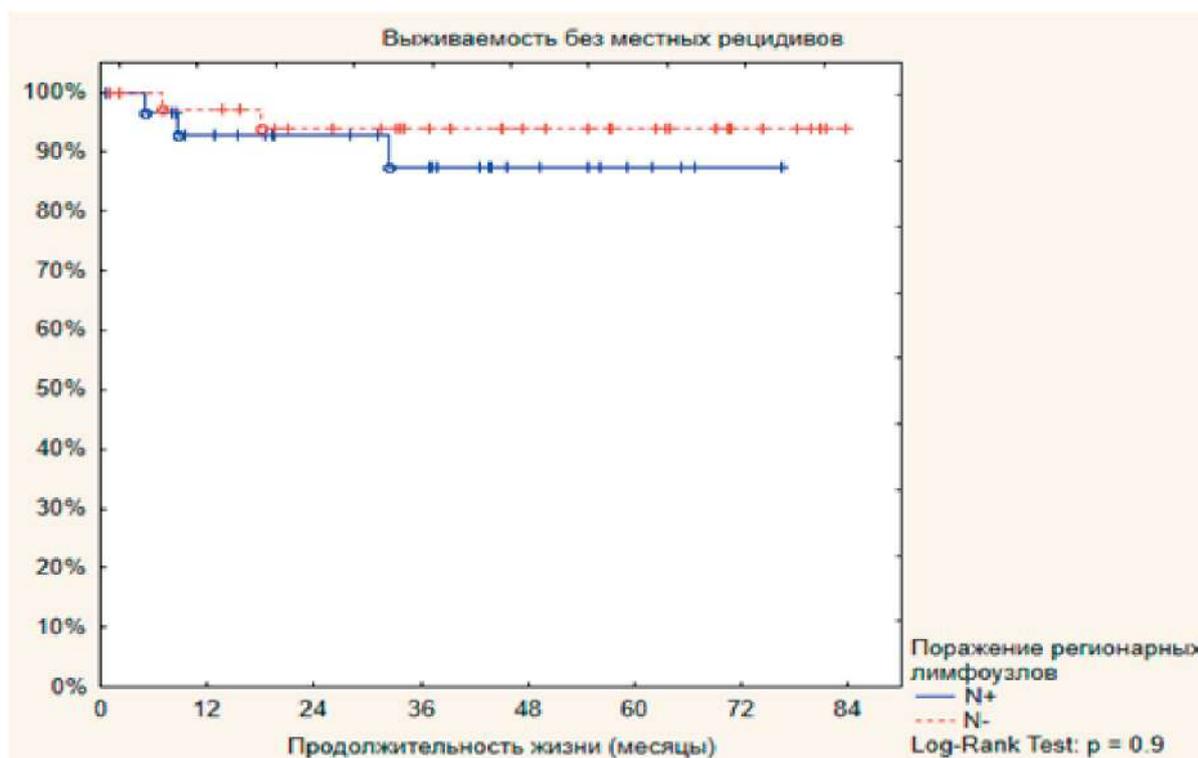


Рис. 2. Выживаемость без местных рецидивов в зависимости от критерия N

Местные рецидивы были диагностированы у 5 (7,6%) пациентов. Средний период до их выявления составил $14,2 \pm 11,3$ (5–32,3) мес. При анализе было выявлено, что 1-годовалая, 3-летняя, 6-летняя безрецидивная выживаемость составила 89, 80 и 77% соответственно. Проведенный однофакторный Кокс-регрессионный анализ не выявил факторов, влияющих на ча-

стоту местных рецидивов после трансанальной ТМЭ (табл. 2).

Выживаемость без местных рецидивов в зависимости от метастатического поражения лимфатических узлов, глубины инвазии опухоли, а также позитивной циркулярной границы резекции, высоты расположения опухоли представлены на рис. 2, 3, 4, 5 соответственно.

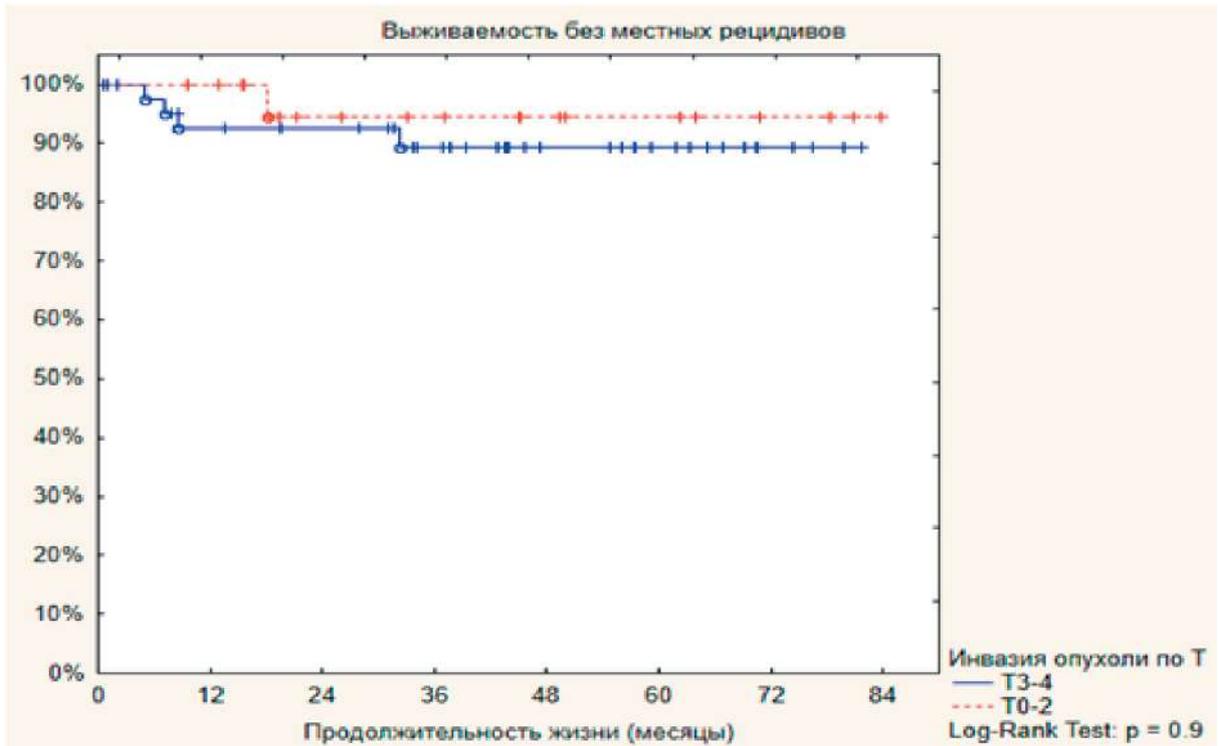


Рис. 3. Выживаемость без местных рецидивов в зависимости от критерия T

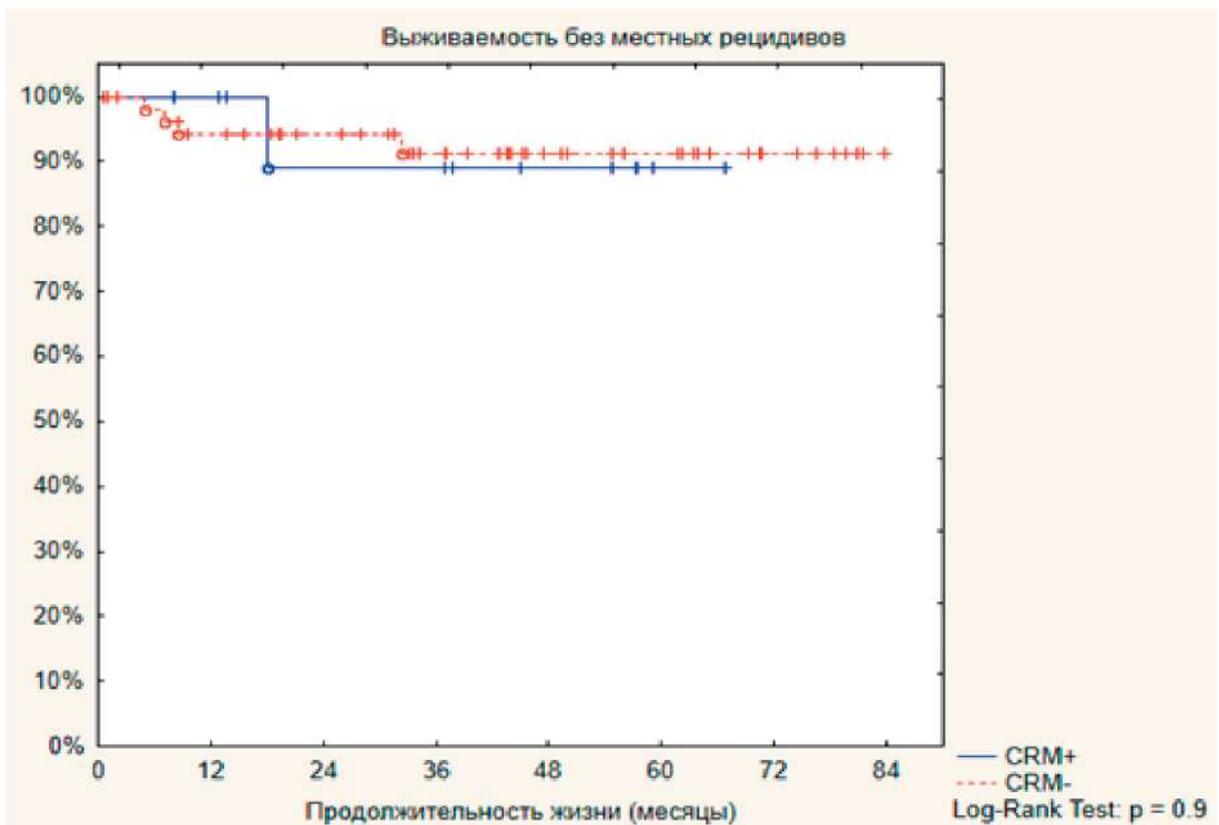


Рис. 4. Выживаемость без местных рецидивов в зависимости от циркулярной границы резекции

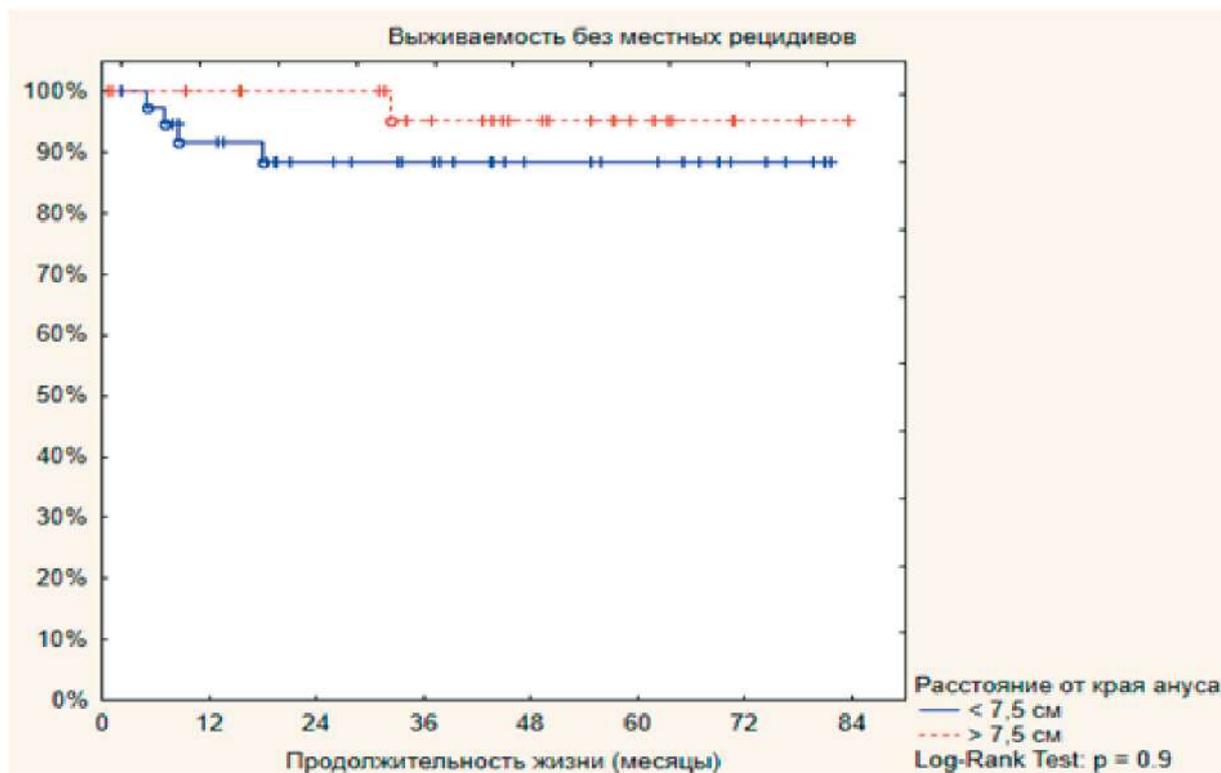


Рис. 5. Выживаемость без местных рецидивов в зависимости от высоты расположения опухоли

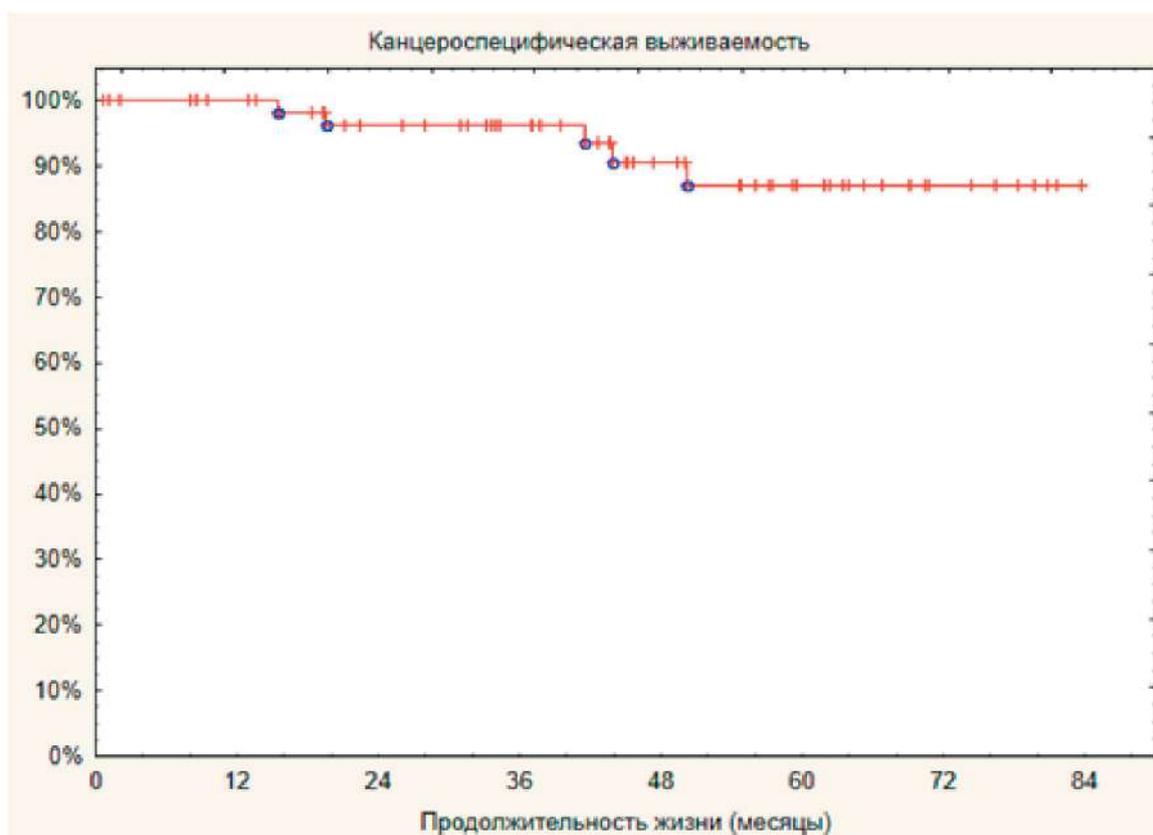


Рис. 6. Канцероспецифическая выживаемость после трансанальной ТМЭ

Прогрессирование заболевания в виде появления отдаленных метастазов отмечено у 10 (15,2%) пациентов. Средний период до их появления составил $15,04 \pm 12,09$ (3,5–37,5) мес. По структуре прогрессирования у 3 (4,5%) пациентов выявлены метастазы в печень, у 7 (10,6%) — метастазы в легкие. Кроме того, у 2 (3%) пациентов с метастазами в печени были диагностированы синхронные метастазы в другие органы (у одного — в головной мозг, у другого — в легкие). Следует отметить, что у 2 (3%) пациентов с прогрессированием заболевания исходно была установлена IV стадия заболевания. В 2 (3%) наблюдениях отмечено сочетание местных рецидивов и отдаленных метастазов.

Из 66 пациентов в отдаленном периоде умерло 7 (10,6%). Средняя продолжительность их жизни после операции составила $27,3 \pm 17,2$ (8,0–50,2) мес. 5 (7,5%) пациентов умерли вследствие генерализации онкологического процесса. Средняя продолжительность жизни после операции составила $34,11 \pm 15,5$ (15,5–50,2) мес. При этом 1-годичная, 3-летняя, 6-летняя канцерспецифическая выживаемость в исследовании составила 100, 96, 87% соответственно. Кривая Каплана—Майера по канцерспецифической выживаемости представлена на рис. 6.

2 (3%) пациента умерли от другой патологии. При этом 1-годичная, 3-летняя, 6-летняя общая выживаемость составили 98, 93, 84% соответственно. Следует отметить, что медиана общей, канцерспецифической и безрецидивной выживаемости не была достигнута.

Обсуждение

Стремление к улучшению онкологических результатов у пациентов, страдающих раком прямой кишки, привело к разработке методики трансанальной мобилизации прямой кишки, в которой основоположник тотальной мезоректумэктомии Heald R.J. увидел большой потенциал [14]. Вместе с тем, внедрение в практику новых методов лечения всегда требует тщательного анализа и интерпретации полученных результатов, а также накопления опыта, на что в свою очередь указывает Wexner S.D. [15].

Одним из основных преимуществ трансанальной тотальной мезоректумэктомии является возможность непосредственного визуального контроля дистальной границы резекции, что нашло свое отражение как при анализе патоморфологических результатов в виде негативной циркулярной границы резекции [4], так и при анализе факторов риска развития местных рецидивов [16]. В частности, согласно данным Roodbeep S.X. и соавт. [16], при изучении независимых факторов риска развития местных рецидивов в

мультивариантном Кокс-регрессионном анализе позитивная дистальная граница резекции не оказала влияния на частоту местных рецидивов.

Полученные в исследовании результаты по общей и канцерспецифической выживаемости оказались сопоставимы с таковыми по данным других публикаций [7]. В частности, в исследовании Hol J.C. и соавт. 3-летняя канцерспецифическая и общая выживаемость составили 92 и 83,6% соответственно.

Вместе с тем, частота развития местных рецидивов в проведенном нами исследовании составила 7,6%. Схожий показатель — 7,4% приводит Marks John H. и соавт. [6] при изучении результатов лечения 373 пациентов с трансанальной тотальной мезоректумэктомией. В нашем исследовании при анализе параметров, которые бы потенциально могли оказать влияние на частоту развития местных рецидивов (однофакторный Кокс-регрессионный анализ), статистически достоверных данных достигнуть не удалось. Не было выявлено зависимости между частотой развития местных рецидивов и таких показателей, как качество тотальной мезоректумэктомии, позитивная циркулярная граница резекции, несостоятельность анастомоза. Вместе с тем, такие показатели как мужской пол, III–IV стадия заболевания, глубина инвазии опухоли T3–4, расстояние дистального края опухоли менее 7,5 см от края ануса увеличивали риск развития местных рецидивов в 2–3,5 раза, хотя и в этом случае достигнуть статистической достоверности не удалось. На наш взгляд это связано с небольшой выборкой пациентов, включенных в исследование. В этой связи не проводился и мультифакторный анализ.

По данным Hol J.C. и соавт. [7], факторами, достоверно оказавшими влияние на частоту развития местных рецидивов у 159 пациентов, были такие параметры как pT3 и pT4 опухоли RR 0,103 (0,012–0,904), $p=0,040$; послеоперационные осложнения Clavien-Dindo ≥ 3 RR 0,148 (0,026–0,844), $p=0,031$; наличие пресакрального абсцесса RR 0,077 (0,014–0,430), $p=0,003$.

Другие данные приводят Larsen S.G. и соавт. [8]: так, по результатам проведенного ими исследования частота развития местных рецидивов составила 9,5% со средним периодом до их выявления в 11 мес. Схожие данные получили van Oostendorp S.E. и соавт. [17]: из 120 пациентов местные рецидивы развились у 12 (10%), средний период до их диагностирования составил 15,2 мес. Согласно унивариантному анализу, факторами риска развития местного рецидива послужили позитивная циркулярная граница резекции (OR 11,67; $p=0,006$), интраоперационные осложнения (OR 7,00; $p=0,005$),

(у)рТ3 (OR 6,02; p=0,025) и тазовый сепсис (OR 4,12; p=0,029). В обоих исследованиях приводятся данные о том, что большинство рецидивных опухолей характеризовалось быстрым, мультифокальным характером роста в полости и на стенках малого таза. По мнению авторов, подобная особенность рецидивирования связана с неадекватной изоляцией зоны оперативного вмешательства вследствие негерметичного ушивания просвета кишки и попаданием опухолевых клеток под давлением в зону диссекции. Такую частоту местных рецидивов можно связать и с малым опытом хирургов в начале освоения методики, а также необходимостью прохождения кривой обучения [17], так как характер оперативного вмешательства требует наличия специфических навыков. При этом, говоря о кривой обучения трансанальной тотальной мезоректумэктомии, следует отметить, что несмотря на имеющиеся литературные данные [3, 18], сама технология и методология выполнения этого типа вмешательства полностью не унифицирована и на текущий момент имеются лишь единичные работы, консолидирующие эти данные [19].

Наибольшие сведения об онкологических результатах (2-летняя выживаемость) пациентов, перенесших трансанальную тотальную мезоректумэктомию, приведены в Международном регистре ТА ТМЭ — 2803 пациентов [19]. Однако, как справедливо указывают сами авторы, анализ данных, внесенных в регистр, имеет определенные ограничения в связи с отсутствием валидации. Вместе с тем, для полноценного анализа онкологических результатов требуется более продолжительный период наблюдения, также ожидаются данные сравнительного рандомизированного исследования (COLOR III) [20].

Заключение

Таким образом, накопленный опыт применения трансанальной тотальной мезоректумэктомии в отношении отдаленных онкологических результатов оптимистичен, но вместе с тем гетерогенен. Для однозначной трактовки требуется дальнейшее накопление опыта ТА ТМЭ для оценки факторов риска прогрессирования и, соответственно, более тщательный отбор пациентов и прецизионной отработки техники операции.

Вклад авторов:

Казиева Л.Ю. — получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Чернышов С.В. — получение данных для анализа;

Алимова Ю.В. — получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Рыбаков Е.Г. — анализ полученных данных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование:

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sylla P, Rattner DW, Delgado S et al. NOTES transanal rectal cancer resection using transanal endoscopic microsurgery and laparoscopic assistance // *SurgEndosc*. 2010;24:1205–1210.
2. Tuech JJ, Karoui M, Lelong B et al. A step toward NOTES total mesorectal excision for rectal cancer: endoscopic transanal proctectomy // *Ann surg*. 2015;261:228–233.
3. Deijen CL, Tsai A, Koedam TW et al. Clinical outcomes and case volume effect of transanal total mesorectal excision for rectal cancer: a systematic review // *Tech Colo-proctol*. 2016;20:811–824.
4. Helbach MV, Deijen CL, Velthuis S et al. Transanal total mesorectal excision for rectal carcinoma: short-term outcomes and experience after 80 cases // *Surg Endosc*. 2016;30(2):464–470.
5. Lacy AM, Tasende MM, Delgado S et al. Transanal total mesorectal excision for rectal cancer: outcomes after 140 patients // *J Am Coll Surg*. 2016;222(5):968–970.
6. Marks JH, Myers EA, Zeger EL et al. Long-term outcomes by a transanal approach to total mesorectal excision for rectal cancer // *Surg Endosc*. 2017;31:5248–5257.
7. Hol JC, Oostendorp SE, Tuynman J et al. Long-term oncological results after transanal total mesorectal excision for rectal carcinoma // *Techniques in Coloproctology*. 2019;23:903–911.
8. Larsen SG, Pfeffer F, Krner H et al. Norwegian moratorium on transanal total mesorectal excision // *Br J Surg*. 2019;106(9):1120–1121.
9. Haynes SR, Lawler PG. An assessment of the consistency of ASA physical status classification allocation // *Anaesthesia*. 1995;50(3):195–199.
10. Amin MB, Edge SB, Greene FL et al. *AJCC cancer staging manual*, 8th ed. New York: Springer, 2017.
11. Quirke P, Steele R, Monson J et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a 125 prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial // *Lancet*. 2009;373(9666):821–828.
12. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey // *Ann Surg*. 2004;240(2):205–213.
13. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations // *Cancer*. 1994;73(11):2680–2686.
14. Heald RJ. A new solution to some old problems: transanal TME // *Tech Coloproctol*. 2013;17:257–258.

15. Wexner SD, Berho M. Transanal TAMIS total mesorectal excision (TME) — a work in progress // *Tech Coloproctol.* 2014;18:423–425.
16. Roodbeen SX, Penna M, Dieren S. Local Recurrence and Disease-Free Survival After Transanal Total Mesorectal Excision: Results From the International TaTME Registry // *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;17:jnccn20505. doi:10.6004/jnccn.2021.7012
17. Oostendorp SE, Belgers HJ, Bootsma BT et al. Locoregional recurrences after transanal total mesorectal excision of rectal cancer during implementation // *Br J Surg.* 2020;107:1211–1220.
18. Казиева Л.Ю., Чернышов С.В., Рыбаков Е.Г. и др. Кривая обучения трансанальной тотальной мезоректумэктомии // *Колопроктология.* 2020;2:62–68 [Kazieva LYu, Chernyshov SV, Rybakov EG et al. Transanal total mesorectal excision learning curve // *Coloproctology.* 2020;2:62–68 (In Russ.)].
19. Adamina M, Buchs NC, Penna M et al. St.Gallen consensus on safe implementation of transanal total mesorectal excision // *Surgical Endoscopy.* 2018;32:1091–1103.
20. Tsai AY, Mavroveli S, Miskovic D et al. Surgical quality assurance in COLOR III: standardization and competency assessment in a randomized controlled trial // *Ann Surg.* 2019;270:768–774.

Поступила в редакцию 13.12.2021 г.

*L.Yu. Kazieva, S.V. Chernyshov, Yu.V. Alimova,
E.G. Rybakov*

Transanal total mesorectal excision oncological results

Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Centre for Coloproctology named after A.N. Ryzhikh» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Relevance. Transanal total mesorectal is a new surgical technique of rectal cancer treatment.

Purpose of research. To evaluate transanal total mesorectal excision oncological results.

Materials and methods. 66 patients with rectal cancer I–IV stage were included.

Results. Median follow-up was 42.9±22.8 (1–83.7) months. Progression of the disease was in 13 (19.7%) cases.

Local recurrence rate was 5 (7.6%) with mean time to recurrence 14.2±11.3 (5–32.3) months. Distant metastasis was diagnosed in 10 (15.2%) cases, mean time when they were diagnosed was 15.04±12.09 (3.5–37.5) months. Combination of local recurrences and distant metastasis was in 2 (3%) cases. Seven (10.6%) patients died. Mean life expectancy was 27.3±17.2 (8.0–50.2) months. Five (7.5%) patients died because of progression of oncological disease. Mean life expectancy was 34.11±15.5 (15.5–50.2) months. Six-year local recurrence free, disease free and overall survival was 77, 87 and 84%, respectively. No risk factors of local recurrence were found.

Conclusion. Transanal total mesorectal excision oncological results are comparable with conventional surgery, though further trials are necessary.

Key words: rectal cancer; oncological results; total mesorectal excision; transanal total mesorectal excision; long-term results

Сведения об авторах

Казиева Людмила Юрьевна, канд. мед. наук, научный сотрудник отдела онкопроктологии, ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 123423, Россия, Москва, ул. Саляма Адила, 2, kazievalyu@gmail.com.

Чернышов Станислав Викторович, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела онкопроктологии, ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 123423, Россия, Москва, ул. Саляма Адила, 2, stchernyshov@gmail.com.

Алимова Юлия Васильевна, аспирант отдела онкопроктологии, ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 123423, Россия, Москва, ул. Саляма Адила 2, doctoralimova@gmail.com.

Рыбаков Евгений Геннадиевич, д-р мед. наук, профессор РАН, руководитель отдела онкопроктологии, ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 123423, Россия, Москва, ул. Саляма Адила, 2, erylakov@gmail.com.

Kazieva Lyudmila, Cand. Med. Sci., researcher, Section of oncoproctology, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh, 123423, Russia, Moscow, Salyama Adilya, 2, kazievalyu@gmail.com.

Chernyshov Stanislav, Doc. Med. Sci., leading researcher, Section of oncoproctology, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh, 123423, Russia, Moscow, Salyama Adilya, 2, stchernyshov@gmail.com.

Alimova Yuliya, graduate student, section of oncoproctology, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh, 123423, Russia, Moscow, Salyama Adilya, 2, doctoralimova@gmail.com.

Rybakov Evgeny, Doc. Med. Sci., prof. of RAS, chief of Section of oncoproctology, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh, 123423, Russia, Moscow, Salyama Adilya, 2, erylakov@gmail.com.

Б.В. Сизуа¹, В.П. Земляной¹, А.В. Гуляев^{1,2}, М.Ю. Цикоридзе³, Е.А. Захаров¹

Стратегия хирургического лечения пациентов с опухолевыми заболеваниями панкреатодуоденальной зоны

¹ ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

² ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург

³ ГБУЗ Онкологический диспансер Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики, Россия, г. Нальчик

Цель. Улучшить результаты хирургического лечения пациентов с опухолевыми заболеваниями панкреатодуоденальной зоны.

Материалы и методы. В когортное исследование были включены 94 пациента с опухолевыми заболеваниями панкреатодуоденальной зоны, которым была выполнена панкреатодуоденальная резекция в 2014–2019 г. Все пациенты относились к категории резектабельных и погранично резектабельных. Сформированы две группы пациентов. В группу сравнения вошли пациенты, получавшие лечение в 2014–2017 г. (n=49), в ней не рассчитывался риск развития послеоперационной панкреатической фистулы и выбор методики формирования панкреатоэнтероанастомоза осуществлялся в зависимости от предпочтений оперирующего хирурга. В основной группе были пациенты, находившиеся на лечении в 2018–2019 г. (n=45) и в ней выбор методики формирования панкреатоэнтероанастомоза осуществлялся в соответствии с разработанным алгоритмом, в зависимости от риска развития послеоперационной панкреатической фистулы, а также по показаниям применялся новый способ формирования резервуарного терминалолатерального панкреатоэнтероанастомоза. При сравнительном анализе выявлена репрезентативность исследуемых групп по основным параметрам, таким как: пол, возраст, индекс коморбидности, анестезиологический риск, наличие механической желтухи, локализация опухоли, стадия заболевания.

Результаты. Применение разработанного алгоритма привело к статистически значимому снижению частоты развития послеоперационных осложнений с 73,4 до 37,8% ($p<0,01$), послеоперационных панкреатических фистул с 28,6 до 6,6% ($p<0,05$), послеоперационного панкреатита с 32,6 до 11,1% ($p<0,05$) и аррозивных кровотечений из области вмешательства с 18,3 до 2,2% ($p<0,05$).

Заключение. Использование дифференцированного алгоритма выбора способа фор-

мирования анастомоза позволило улучшить непосредственные результаты хирургического лечения пациентов, страдающих опухолевыми заболеваниями панкреатодуоденальной зоны.

Ключевые слова: опухоли панкреатодуоденальной зоны, панкреатодуоденальная резекция, послеоперационные панкреатические фистулы, панкреатодигестивные анастомозы

Введение

В последние годы отмечается повсеместный рост опухолевых заболеваний панкреатодуоденальной зоны и, в частности, раком поджелудочной железы (РПЖ) [1]. Так, в 2014 г. в Европе РПЖ стал четвертой по частоте причиной смертности от онкологических заболеваний [2]. Аналогичная ситуация отмечается в Соединенных Штатах Америки и странах Азии [3, 4]. Панкреатодуоденальная резекция (ПДР) является одним из наиболее сложных вмешательств в хирургии желудочно-кишечного тракта и сопровождается летальностью порядка 5%, а также высокой частотой послеоперационных осложнений даже в специализированных центрах [5, 6]. Формирование панкреатодигестивного анастомоза является наиболее важным этапом вмешательства, имеющим критическое значение для течения послеоперационного периода. Технические погрешности на этом этапе ведут к развитию послеоперационной панкреатической фистулы (ПОПФ). Частота развития данного осложнения колеблется, по данным ряда авторов, от 5 до 30% [7–9]. ПОПФ является потенциально серьезным осложнением, сопровождается летальностью до 30–40% в случаях развития фистул класса С [6]. Основными факторами риска развития ПОПФ являются узкий главный панкреатический проток и мягкая, «сочная» паренхима поджелудочной железы [10]. Таким образом именно этап формирования панкреатодигестивного анастомоза оказывает решающее значение на течение послеоперационного периода [11].

Цель — улучшить результаты хирургического лечения пациентов с опухолевыми заболеваниями панкреатодуоденальной зоны.

Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения 94 пациентов с опухолевыми заболеваниями панкреатодуоденальной зоны различного генеза, которым была выполнена ПДР на клинических базах кафедры факультетской хирургии им. И.И. Грекова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова в 2014–2019 г. Все пациенты относились к категории резектабельных и погранично резектабельных. Неoadъювантная химиотерапия не проводилась. Сформированы две группы пациентов. II (группа сравнения) — пациенты, получавшие лечение в 2014–2017 г. (n=49). В данной группе пациентов не рассчитывался риск развития ПОПФ по шкале Fistula Risk Score (FRS) [12, 13] и выбор методики формирования панкреатоэнтероанастомоза осуществлялся в зависимости от предпочтений оперирующего хирурга. I (основная группа) — пациенты, находившиеся на лечении в 2018–2019 г. (n=45). В этой группе пациентов применялся разработанный алгоритм выбора методики формирования панкреатоэнтероанастомоза в зависимости от риска развития ПОПФ, рассчитанного по шкале FRS, а также по показаниям новый способ формирования резервуарного терминалолатерального панкреатоэнтероанастомоза [14]. Оперативные вмешательства выполнялись на двух клинических базах кафедры факультетской хирургии им. И.И. Грекова ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, специализирующихся по профилю «абдоминальная онкология», четырьмя хирургами-онкологами, имеющими

высшую категорию, стаж работы по специальности более 15 лет, двое из них имеют ученую степень кандидата медицинских наук, двое — доктора медицинских наук. В обеих группах применялась стандартная методика периоперационного ведения пациентов. Предоперационная верификация диагноза выполнялась при наличии изменений в двенадцатиперстной кишке. Пункционная биопсия опухолей головки поджелудочной железы не проводилась. Неoadъювантная химиотерапия не проводилась. К категории погранично резектабельных пациенты относились в случаях выявления инвазии опухоли в верхнюю брыжеечную и воротную вену по данным предоперационной мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. Вмешательства с резекциями артерий не проводились. В случае выявления инвазии опухоли в общую печеночную артерию, чревный ствол или верхнюю брыжеечную артерию пациенты относились к категории нерезектабельных и направлялись на паллиативную химиотерапию. При наличии у пациента механической желтухи использовался двухэтапный подход к лечению. Оценка плотности ткани поджелудочной железы производилась оперирующим хирургом во время самого вмешательства. Диаметр главного панкреатического протока оценивался по данным предоперационного ультразвукового исследования органов брюшной полости и мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. Характеристика исследуемых групп представлены в табл. 1.

Следует отметить, что оперативное вмешательство при IV стадии онкологического процесса в основной группе было проведено в следующих случаях:

1. метастаз светлоклеточного рака почки;

Таблица 1. Основные характеристики исследуемых групп

Показатель	Основная группа	Группа сравнения
Мужчины/Женщины	24 (53,3%)/ 21(46,7%)	25 (51%)/24 (49%)
Средний возраст, лет	65 (Me: 58;70)	63 (Me: 55;70)
Индекс Charlson		
Среднее значение	5,1±1,67	4,96±1,72
Индекс Charlson≥7	9 (20%)	8 (16,3%)
ASA		
III	30 (66,7%)	22 (44,9%)
IV	15 (33,3%)	25 (51%)
V	0	2 (4,1%)
Механическая желтуха		
Да/Нет	34 (75,5%)/11 (24,5%)	35 (71,4%)/14 (28,6%)
Локализация		
Большой дуоденальный сосочек (БДС)	10 (22,2%)	5 (10,2%)
Головка поджелудочной железы (ГПЖ)	30 (66,6%)	30 (61,2%)
Терминальный отдел холедоха	2 (4,4%)	2 (4,1%)
Другая	3 (6,66%)	12 (24,5%)*
Стадия заболевания:		
I	18 (40%)	22 (44,9%)
II	18 (40%)	18 (36,7%)
III	6 (13,3%)	6 (12,2%)
IV	3 (6,6%)	3 (6,1%)

* p<0,05.

2. в двух случаях IV стадия была выявлена по данным гистологического исследования интраоперационного материала. При срочном гистологическом исследовании биоптата париетальной брюшины и очага из печени — фиброз и грануляционная ткань.

В контрольной группе:

1. вмешательство выполнялось по поводу рецидива высокодифференцированного карцинома головки поджелудочной железы после проведенного ранее комбинированного лечения;

2. метастаз светлоклеточного рака почки;

3. установлена по данным гистологического исследования интраоперационного материала. При срочном гистологическом исследовании биоптата париетальной брюшины — фиброз и грануляционная ткань.

Таким образом, не было выявлено существенных отличий среди пациентов обеих групп.

Информация о каждом пациенте была включена в базу данных, созданную в программе Microsoft Excel 2019. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета программ Microsoft Office 2019 и STATISTICA 7.0. Количественные данные проверялись на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро—Уилка. При непараметрическом анализе сравнение количественных показателей осуществлялось с помощью критерия Манна—Уитни. Анализ качественных данных осуществлялся с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса либо точного критерия Фишера. Результат считался статистически значимым при $p < 0,05$.

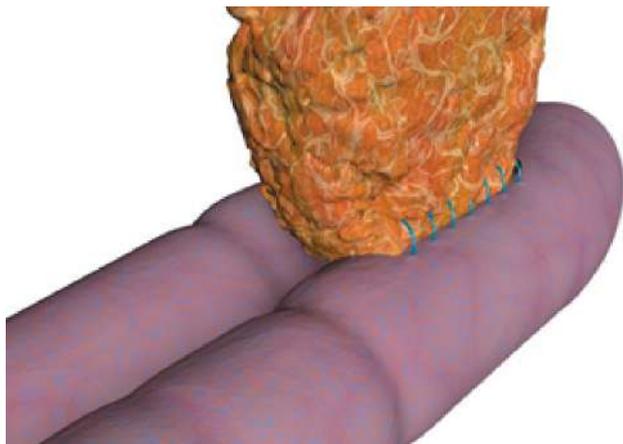


Рис. 1. Схема оригинальной методики формирования резервуарного терминалолатерального панкреатоеюноанастомоза

Результаты

Ретроспективный анализ результатов лечения пациентов группы сравнения позволил разработать дифференцированный алгоритм выбора способа формирования панкреатоеюноанастомоза в зависимости от риска развития панкреатической фистулы по шкале FRS, который использовался в лечении пациентов основной группы:

1. 0–1 балл — панкреатикоеюноанастомоз;

2. 2–3 балла — инвагинационный панкреатоеюноанастомоз;

3. 4 и более баллов — резервуарный терминалолатеральный панкреатоеюноанастомоз (рис. 1 и 2).

Характеристика выполненных оперативных вмешательств представлена в табл. 2.

Сравнительный анализ результатов лечения пациентов обеих групп показал достоверное снижение частоты осложнений 17 (37,8%) и 36 (73,4%) соответственно. Преимущественно это было обусловлено снижением частоты специфических осложнений панкреатодуоденальной резекции. Частоты специфических осложнений представлена в табл. 3.



Рис. 2. Фото оригинальной методики формирования резервуарного терминалолатерального панкреатоеюноанастомоза (кадаверный органоконплекс)

Таблица 2. Характеристика оперативных вмешательств в исследуемых группах

Характеристика оперативного пособия	Основная группа		Группа сравнения		p-value
	Абс.	%	Абс.	%	
Вид оперативного вмешательства:					
гастропанкреатодуоденальная резекция	6	13,3	22	44,9	$p < 0,01$
пилоруссохраняющая панкреатодуоденальная резекция	39	86,7	27	55,1	$p < 0,01$
Вид панкреатодигестивного анастомоза:					
панкреатикоеюноанастомоз	21	46,6	36	73,5	$p < 0,05$
инвагинационный панкреатоеюноанастомоз	12	26,7	13	26,5	$p > 0,05$
резервуарный терминалолатеральный панкреатоеюноанастомоз	12	26,6	0	0	$p < 0,001$

Таблица 3. Частота развития специфических послеоперационных осложнений

Специфические послеоперационные осложнения	Группы	
	I (основная)	II (сравнения)
Послеоперационный панкреатит	5 (11,1%)	16 (32,6%)*
Послеоперационные панкреатические фистулы (всего)	3 (6,6%)	14 (28,6%)*
Степень тяжести В	1 (2,2%)	4 (8,2%)
Степень тяжести С	2 (4,4%)	10 (20,4%)*
Аррозивные кровотечения из области вмешательства	1 (2,2%)	9 (18,3%)*

* $p < 0,05$.

Также было отмечено снижение потребности в повторных оперативных вмешательствах у пациентов основной группы: 5 (11,1%) и 21 (42,8%) ($p < 0,01$).

При патоморфологическом исследовании препаратов частота R1-резекций в обеих группах была сопоставима: 2 (4,4%) в основной группе и 4 (8,2%) в группе сравнения соответственно ($p > 0,05$). Случаев R2-резекций в группах не выявлено.

Послеоперационная летальность в основной группе составила 3 (6,6%) пациента, в группе сравнения 9 (18,3%) ($p > 0,05$). Преимущественной причиной летальных исходов в обеих группах стала совокупность жизнеугрожающих осложнений на фоне развития ПОПФ.

Обсуждение

Мягкая, рыхлая поджелудочная железа в сочетании с узким главным панкреатическим протоком являются наиболее значительными факторами риска развития осложнений в послеоперационном периоде. Помимо риска для жизни пациента осложнения влекут за собой такие медико-экономические издержки, как удлинение койко-дня, в том числе в отделениях реанимации и интенсивной терапии, а также откладывают начало адъювантной химиотерапии, что негативно сказывается на прогнозе для пациента.

Таким образом, тщательное выполнение реконструктивного этапа оперативного вмешательства имеет наибольшую важность, особенно у пациентов высокого риска. На наш взгляд не существует идеального способа формирования панкреатодигестивного соустья, однако, результаты лечения пациентов можно улучшить при наличии дифференцированного подхода к его формированию. Так, например, формирование анастомоза по методике «duct-to-mucosa» предпочтительно при твердой поджелудочной железе и расширенном главном панкреатическом протоке. Формирование панкреатодигестивного соустья по инвагинационным методикам пред-

почтительно при рыхлой поджелудочной железе и узком Вирсунговом протоке, так как позволяет дренировать протоки второго и третьего порядка, а также избежать обструкции главного панкреатического протока. Предложенная конструкция анастомоза, благодаря формированию резервуара дает возможность избежать развития панкреатической гипертензии — основного фактора возникновения послеоперационного панкреатита и ПОПФ. К тому же подобная методика обеспечивает увеличение площади укрытия культи поджелудочной железы, что также позволяет снизить риск развития ПОПФ, а в случае ее развития препятствовать распространению панкреатического отделяемого, тем самым, в совокупности с рутинным дренированием области анастомоза, повысить шансы на развитие более благоприятной панкреатической фистулы типа В. Недостатком метода является большая сложность и трудоемкость формирования анастомоза.

Заключение

Применение разработанного лечебного алгоритма позволило статистически значимо снизить частоту развития осложнений с 73,4 до 37,8% ($p < 0,01$), послеоперационных панкреатических фистул с 28,6 до 6,6% ($p < 0,05$), послеоперационного панкреатита с 32,6 до 11,1% ($p < 0,05$) и аррозивных кровотечений с 18,3 до 2,2% ($p < 0,05$). Также была отмечена тенденция к снижению уровня летальности с 18,3 до 6,6% соответственно.

Вклад авторов:

Сигуа Б.В. — анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Земляной В.П. — анализ полученных данных;

Гуляев А.В. — анализ полученных данных;

Цикоридзе М.Ю. — получение данных для анализа;

Захаров Е.А. — обзор публикаций по теме, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование:

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кабанов М.Ю., Ханевич М.Д., Семенцов К.В., Бояринов Д.Ю. Пути улучшения непосредственных результатов панкреатодуоденальной резекции // Профилак-

- тическая и клиническая медицина. 2019;4(73):60–66 [Kabanov M.Iu., Khanevich M.D., Sementsov K.V., Boiarinov D.Iu. Ways to improve the immediate results of pancreatoduodenal resection // Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina. 2016;1:54–58 (in Russ.)].
2. Masiak-Segit W, Rawicz-Pruszyński K, Skórzewska M, Polkowski WP. Surgical treatment of pancreatic cancer // *Pol Przegl Chir.* 2018;90:2:40–48. doi:10.5604/01.3001.0011.7493
 3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016 // *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7–30. doi:10.3322/caac.21332
 4. Kawaida H, Kono H, Hosomura N et al. Surgical techniques and postoperative management to prevent postoperative pancreatic fistula after pancreatic surgery // *World J Gastroenterol.* 2019;25:28:3722–3737. doi:10.3748/wjg.v25.i28.3722
 5. Рогаль М.Л., Иванов П.А., Ярцев П.А et al. Результаты выполнения панкреатодуоденальной резекции в специализированном отделении многопрофильного стационара // Неотложная медицинская помощь. 2016;1:54–58 [Rogal' ML, Ivanov PA, Yartsev PA et al. Results of performing pancreatoduodenal resection in a specialized department of a multidisciplinary hospital // *Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'.* 2016;1:54–58. (in Russ.)].
 6. Olakowski M, Grudzińska E, Mrowiec S. Pancreaticojejunostomy — a review of modern techniques // *Langenbeck's Archives of Surgery.* 2020;405:13–22. doi:10.1007/s00423-020-01855-6
 7. Pedrazzoli S. Pancreatoduodenectomy (PD) and postoperative pancreatic fistula (POPF) // *Medicine.* 2017;96(19):e6858. doi:10.1097/MD.0000000000006858
 8. Yunxiao L, Ting L, Yunxiao C et al. Pancreaticojejunostomy Versus Pancreaticogastrostomy After Pancreaticoduodenectomy: An Up-to-date Meta-analysis of RCTs Applying the ISGPS (2016) Criteria // *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2018;28:139–146.
 9. Yao L, Yang L, Ling W, Ci-Jun P. Predictive value of drain pancreatic amylase concentration for postoperative pancreatic fistula on postoperative day 1 after pancreatic resection // *Medicine.* 2018;97:38. doi:10.1097/MD.00000000000012487
 10. Takehiko H, Chihiro U, Masataka A et al. The attenuation value of preoperative computed tomography as a novel predictor for pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy // *Surgery Today.* 2018;48:598–608. doi:10.1007/s00595-018-1626-y/
 11. Ducreux M, Sa. Cuhna A, Caramella C et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of Oncology.* 2015;26(Suppl. 5):56–68. doi:10.1093/annonc/mdv295
 12. Callery MP, Pratt WB, Kent TS et al. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy // *J Am Coll Surg.* 2013;216(1):1–14. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2012.09.002
 13. Miller BC, Christein JD, Behrman SW et al. A multi-institutional external validation of the fistula risk score for pancreatoduodenectomy // *J Gastrointest Surg.* 2014;18(1):172–79. doi:10.1007/s11605-013-2337-8
 14. Сигуа Б.В., Земляной В.П., Захаров Е.А., Цикоридзе М.Ю. Патент 2741376 МПК А 61В 17/00; А 61В 17/11. Способ формирования резервуарного инва-

гинационного панкреатоеюноанастомоза. 2021. Доступно по: <https://patenton.ru/patent/RU2741376C1>. Ссылка активна на 29.07.2021 [Sigua BV, Zemlyanoi VP, Zakharov EA, Tsikoridze MYu. Patent 2741376 MPK A 61V 17/00; A 61V 17/11. Method of formation of reservoir invagination pancreatojeunoanastomosis. 2021. Available by: <https://patenton.ru/patent/RU2741376C1>. The link is active on 29.07.2021. (in Russ.)]

Поступила в редакцию 13.01.2022 г.

*B.V. Sigua¹, V.P. Zemlyanoy¹, A.V. Gulyaev^{1,2},
M.Yu. Tsikoridze³, E.A. Zakharov¹*

The strategy of surgical treatment of patients with tumor diseases of the pancreatoduodenal zone

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of Russia, St Petersburg

² NMRC of Oncology named after N.N.Petrov of the Ministry of Health of Russia, St Petersburg

³ GBUZ Oncological Dispensary of the Ministry of Health of the Kabardino-Balkarian Republic, Russia, Nalchik

Aims. To improve the results of surgical treatment of patients with tumor diseases of the pancreatoduodenal zone.

Materials and methods. The cohort study included 94 patients with tumor diseases of the pancreatoduodenal zone who underwent pancreatoduodenal resection in 2014–2019. All patients belonged to the category of resectable and borderline resectable. Two groups of patients were formed. II (comparison group) — patients who received treatment in 2014–2017 (n=49). In this group of patients, the risk of developing postoperative pancreatic fistula was not calculated and the choice of the technique for the formation of pancreatoenteroanastomosis was carried out depending on the preferences of the operating surgeon. I (main group) — patients who were treated in 2018–2019 (n=45). In this group of patients, the choice of the technique for the formation of pancreatoenteroanastomosis was carried out in accordance with the developed algorithm, depending on the risk of postoperative pancreatic fistula development, and also, according to indications, a new method of reservoir terminolateral pancreatojejunostomy was used. A comparative analysis revealed the representativeness of the studied groups in terms of the main parameters (gender, age, comorbidity index, anesthetic risk, the presence of obstructive jaundice, tumor localization, stage of the disease).

Results. The use of the developed algorithm led to a significant decrease in the incidence of postoperative complications from 73.4 to 37.8% (p<0.01), postoperative pancreatic fistulas from 28.6 to 6.6% (p<0.05), postoperative pancreatitis from 32.6 to 11.1% (p<0.05) and arrosive bleeding from the intervention area from 18.3 to 2.2% (p<0.05).

Conclusions. The use of a differentiated algorithm for choosing the formation method made it possible to improve the immediate results of surgical treatment of patients suffering from tumor diseases of the pancreatoduodenal zone.

Key words: tumors of the pancreatoduodenal zone, pancreatoduodenectomy, postoperative pancreatic fistulas, pancreatodigestive anastomoses

Сведения об авторах

Сигуа Бадри Валериевич, д-р мед. наук, профессор, руководитель центра клинической онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 195015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41, dr.sigua@gmail.com

Земляной Вячеслав Петрович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии им. И.И. Грекова ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 195015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41, vyasheslav.zemlyanoy@szgmu.ru

Гуляев Алексей Викторович, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры оперативной и клинической хирургии с топографической анатомией им. С.А. Симбирцева ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 195015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41, ziama-goulia@mail.ru

Цикоридзе Малхаз Юрьевич, канд. мед. наук, главный врач ГБУЗ «Онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики, 360051, Россия, г. Нальчик, ул. Лермонтова, 23, malkhaztsi@gmail.com

Захаров Евгений Алексеевич, соискатель кафедры факультетской хирургии им. И.И. Грекова ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 195015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41, dr.zakharovea@gmail.com

Sigua Badri, Doct. Med. Sci., Head of the Center for Clinical Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 195015, St. Petersburg, Kirochnaya st., 41, dr.sigua@gmail.com

Zemlyanoy Vyasheslav, Doct. Med. Sci., professor, Head of the Department of Faculty Surgery named after I.I. Grekova North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 195015, St. Petersburg, Kirochnaya st., 41, vyasheslav.zemlyanoy@szgmu.ru

Gulyaev Alexey, Doct. Med. Sci., professor, professor of the Department of Operative and Clinical Surgery with Topographic Anatomy named after S.A. Simbirtsev «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov», leading researcher, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, 195015, St. Petersburg, Kirochnaya st., 41. ziama-goulia@mail.ru

Tsikoridze Malkhaz, Cand. Med. Sci., Chief Physician of the Oncological Dispensary of the Ministry of Health of the Kabardino-Balkarian Republic, 360051, Russia, Nalchik, Lermontov st., 23, malkhaztsi@gmail.com

Zakharov Evgeni, competitor of the Department of Faculty Surgery named after I.I. Grekova «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov» of the Ministry of Health of Russia, 195015, St. Petersburg, Kirochnaya st., 41, dr.zakharovea@gmail.com

*Н.Д. Ильин, Ю.С. Мельник, С.Н. Новиков, О.И. Пономарева, Р.В. Новиков,
М.Ю. Готовчикова, Ю.О. Мережко, С.В. Канаев*

Влияние интрафракционных смещений при проведении стереотаксической лучевой терапии рака предстательной железы на финальное распределение дозы

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Цель. Оценить влияние различных подходов к формированию планируемого объема облучения (PTV) на конечное распределение дозы с учетом смещений предстательной железы в процессе стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ).

Материалы и методы. В анализ включены 14 больных раком предстательной железы (РПЖ), у которых в процессе проведения СТЛТ определялись максимальные смещения предстательной железы во время сеансов облучения. У каждого больного в дополнение к стандартному дозиметрическому плану рассчитывались два лечебных плана с различными отступами при формировании PTV. Дозиметрическое планирование на каждый новый объем PTV выполнялось в соответствии со стандартными идентичными заданиями. Далее у всех пациентов выполнялось моделирование каждого из пяти сеансов облучения с учетом произошедших в процессе сеанса смещений предстательной железы, после чего рассчитывались основные показатели, характеризующие распределение суммарной поглощенной дозы в предстательной железе и органах риска. На заключительном этапе проводился сравнительный анализ дозиметрических показателей, полученных при моделировании СТЛТ с различными объемами PTV.

Результаты. Во всех случаях при использовании стандартных отступов при формировании PTV (3 мм в направлении к прямой кишке и 5 мм в остальных направлениях) моделирование СТЛТ с учетом интерфракционных сдвигов характеризовалось улучшением основных показателей покрытия мишени. В случае уменьшения отступов (1 мм в заднем и 3 мм во всех остальных направлениях) у 8 из 14 пациентов наблюдалось незначительное (0,7–2,5%) снижение показателей покрытия мишени, при этом в оставшихся (6 из 14) случаях наблюдалась обратная картина. Интерфракционные смещения предстательной

железы во всех случаях благоприятно отразились на суммарной радиационной нагрузке на прямую кишку для всех сформированных объемов PTV. Однако, наименьшие показатели поглощенной дозы в прямой кишке как до, так и после учета смещений предстательной железы отмечались при использовании следующих отступов: 3 мм в заднем направлении с удалением из PTV всего объема прямой кишки и 5 мм в остальных направлениях, а также 1 мм в направлении к прямой кишке и 3 мм в остальных направлениях.

Заключение: проведенный анализ показал, что при проведении СТЛТ у больных РПЖ ее смещения за время сеанса облучения не оказывают существенного влияния на конечное распределение дозы, поглощенной органом-мишенью даже при использовании минимальных отступов при формировании PTV.

Ключевые слова: рак предстательной железы, стереотаксическая лучевая терапия, смещения, распределение дозы

В настоящее время стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) рассматривается в качестве одного из основных методов лечения рака предстательной железы (РПЖ) и характеризуется рядом важных достоинств: высокой точностью подведения дозы, короткой продолжительностью лечения, низкой стоимостью. На сегодняшний день имеется ряд проспективных исследований показывающих, что умеренное гипофракционирование дозы по своей эффективности не отличается от облучения в режиме стандартного фракционирования дозы [1–4], но сопряжено со значительной экономией времени и материальных затрат на лечение. Ретроспективный анализ накопленного клинического материала указывает на эффективность и безопасность СТЛТ РПЖ [5]. Однако некоторые методологические аспекты СТЛТ РПЖ нуждаются в дальнейшем изучении. В частности, требует уточнения взаимосвязь между возможными смещениями предстательной железы во время сеанса облучения,

используемыми отступами от «мишени» при формировании планируемого объема облучения (PTV), и точностью подведения дозы к предстательной железе при соблюдении ограничений радиационной нагрузки на окружающие нормальные ткани [6, 7]. Основной задачей данного исследования было изучение влияния смещений предстательной железы во время сеансов облучения на конечное распределение дозы, поглощаемой мишенью и критическими органами при различных отступах от клинического объема опухоли, используемых при формировании PTV.

Материалы и методы

На первом этапе был проведен анализ смещений предстательной железы за время проведения СТЛТ у 49 пациентов из группы низкого и промежуточного риска рецидивирования РПЖ [8]. Кроме того, было изучено влияние установленных средних смещений предстательной железы на конечное распределение дозы [9]. Для настоящего исследования из указанных 49 больных отобраны 14 пациентов у которых были зафиксированы максимальные смещения предстательной железы во время сеансов СТЛТ (табл. 1).

Во всех случаях стереотаксическая лучевая терапия РПЖ проводилась в режиме 5 ежедневных фракций по 7,25 Гр каждая. Подробно методика предлучевой топометрической подготовки и планирования СТЛТ была описана

Таблица 1. Средние, максимальные и минимальные смещения предстательной железы в переднезаднем (Vrt), краниокаудальном (Lng) и латеральном (Lat) направлениях для 14 пациентов, вошедших в представленное исследование

ФИО	Средние смещения (мм)			Макс. — мин. смещения (мм) за 5 фракций		
	Vrt	Lng	Lat	Vrt	Lng	Lat
КВФ	2,6	0,6	1,4	6-0	2-0	5-0
ИАА	2,2	0,8	0,4	4-0	2-0	2-0
БВИ	1,4	2,6	0,8	2-1	4-0	1-0
БВП	1,8	0,8	1,4	3-0	3-0	2-1
БРД	1,8	0,4	0,8	3-1	1-0	1-0
БРВ	0,8	0,4	1,6	2-0	1-0	3-0
КРВ	1,2	1,2	0,4	2-1	6-0	1-0
ЛВВ	1	0	1,2	2-0	0-0	2-1
ГЛВ	1,4	0,8	1,8	3-0	2-0	3-0
ВВЛВ	0,2	0	0,6	1-0	0-0	1-0
СЛА	2,6	1,6	1,2	4-2	3-0	2-0
СРВ	2,6	1,6	0,8	4-1	3-0	1-0
МЛВ	0,8	0,6	0,2	2-0	1-0	1-0
МКЧ	0,8	1,6	0,8	1-0	4-2	2-0

Таблица 2. Дозиметрические параметры, которые используются при планировании стереотаксической лучевой терапии рака предстательной железы в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова

Предстательная железа и проксимальная треть/половина семенных пузырьков (СТВ)	V 100% ≥99%
Планируемый объем облучения	D max ≤120%
	V 100% ≥95%
	D min ≥95%
Мочевой пузырь	D 1 mL ≤105%
	V 37,5 Gy <5 mL
	V 37 Gy <10 mL
	D 90% ≤90%
	D 50% ≤50%
	V 50% <40%
	D 12,7% ≤33,5 Gy
Прямая кишка	V 50 Gy >3 mL
	PRC 39 Gy ≤40%
	PRC 24 Gy ≤58%
	D 1 mL ≤105%
	D 1 mL ≤35 Gy
	V 95% <3 mL
	V 36 Gy <1 mL and <5%
	V 90% <10%
	V 80% <20%
	V 75% <25%
	D 90% ≤90%
D 80% ≤80%	
D 50% ≤50%	

нами ранее [8, 9]. Поэтому в представленной работе ограничимся лишь кратким описанием наиболее важных этапов исследования. На первом этапе предлучевой подготовки всем пациентам под УЗИ контролем осуществлялось введение в ткань предстательной железы 3-х золотых рентгенопозитивных маркеров (Gold Anchor, Neslund Medical, Швеция). Через 2–4 дня после установки золотых маркеров выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) предстательной железы в режиме T2-взвешенных изображений и топометрическая рентгеновская компьютерная томография (КТ) на плоской деке стола виртуального КТ симулятора (SOMATOM Definition AS, Siemens, Германия) в положении лечебной укладки.

Планирование сеансов СТЛТ осуществлялось на трехмерной планирующей системе Eclipse (Varian, США). Выполнялось совмещение топометрических МРТ и КТ изображений, которое осуществлялось с помощью алгоритма автоматического совмещения изображений с последующей ручной коррекцией с учетом топографии установленных меток. Предстательная железа рассматривалась в качестве CTV. Контуры предстательной железы определялись по МРТ изображениям и, при необходимости, корректировались в соответствии с данными топометрической КТ. При формировании планируемого объема облучения выполнялся стандартный отступ от CTV на 3 мм в заднем и на 5 мм во всех остальных направлениях (PTV 5-3). Дозиметрические параметры, которые использовались при планировании СТЛТ, представлены в табл. 2.

В представленном исследовании дополнительно выполнялось планирование СТЛТ для следующих PTV: с отступами от CTV на 1 мм в заднем и на 3 мм во всех остальных направлениях (PTV 3-1), а также с отступами от имеющегося CTV на 3 мм в заднем и на 5 мм во всех остальных направлениях с вырезом всего объема прямой кишки (PTV 5-3 с вырезом) (рисунок). Проведено дополнительное дозиметрическое планирование для указанных объемов PTV с соблюдением стандартных требований к дозиметрическим планам (см. табл. 1). Дополнительное планирование выполнялось для каждого из 14 отобранных пациентов. В последующем проводилось моделирование распределения дозы для каждого из 5 проведенных сеансов СТЛТ с учетом индивидуальных смещений предстатель-

ной железы за время каждого сеанса облучения. Для этого осуществлялось «ручное» смещение лечебного изоцентра на величину смещения мишени. При расчете итоговых показателей распределения дозы за курс СТЛТ у каждого пациента выполнялась суммация пяти смоделированных лечебных фракций. На завершающем этапе рассчитывались следующие основные показатели, характеризующие влияние выбранных объемов PTV на итоговые распределения дозы с учетом интрафракционных смещений мишени:

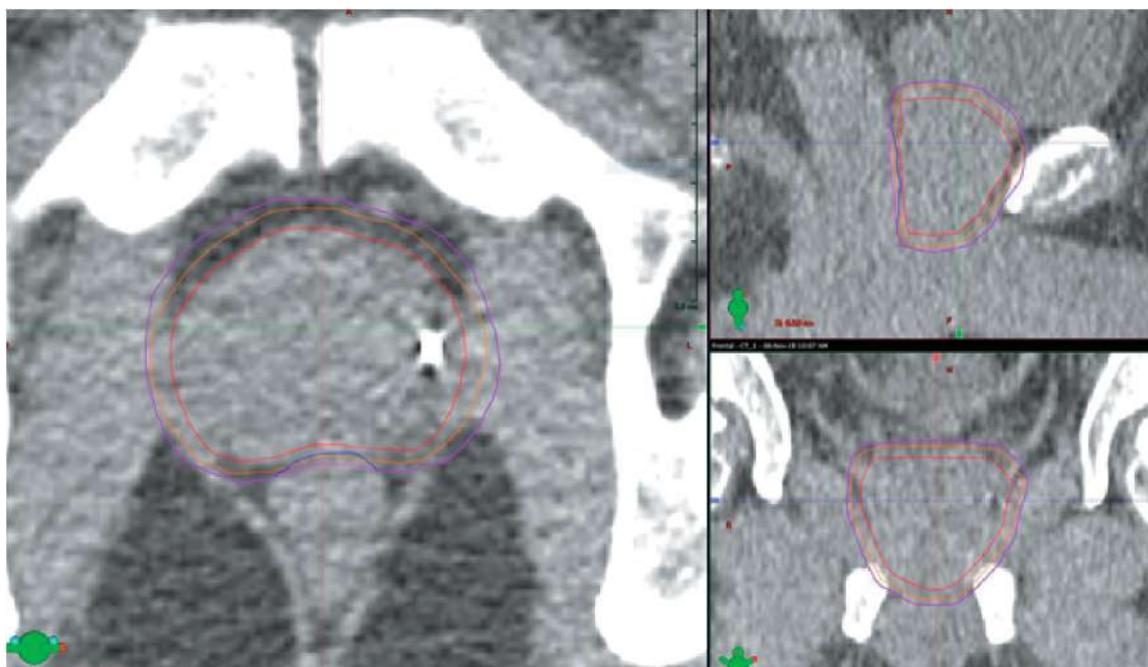
— для предстательной железы: CTV V100% — объем CTV, получающий 100% дозы; CTV D90% — доза, которую получают 90% объема CTV;

— для прямой кишки: V100%, V90%, V80%, V50% — объемы, получающие, соответственно, 100%, 90%, 80% и 50% предписанной дозы; D_{0,1cc} — доза на 0,1 см³; D_{2cc} — доза на 2 см³ передней стенки прямой кишки; D средняя — средняя доза на весь оконтуренный объем прямой кишки и D максимальная — максимальная доза «в точке», полученная прямой кишкой;

— для мочевого пузыря: V100% — объем, получающий 100% предписанной дозы; D средняя — средняя доза на весь объем мочевого пузыря.

Результаты

У 14 больных, включенных в исследование, проведен сравнительный анализ основных показателей, полученных при создании стандартных дозиметрических планов и рассчитанных после моделирования интрафракционного смещения предстательной железы. Сравнительный анализ дозиметрических показателей выполнен для всех указанных выше вариантов формирования PTV. Средние показатели, характеризующие покрытие мишени и нагрузку на окружающие ткани, полученные до и после симуляции смещений и рассчитанные для PTV 5-3, представлены в табл. 3, для PTV 5-3 с вырезом — в табл. 4, для PTV 3-1 — в табл. 5.



Сравнение PTV 5-3 (розовый цвет), PTV 5-3 с вырезом (синий цвет), PTV 3-1 (оранжевый цвет). CTV обозначен красным цветом

Таблица 3. Средние показатели поглощенных доз для мишени и критических структур при использовании PTV 5-3

	Показатели в плане	После симуляции смещений
CTV V100%	99,89%	99,94%
CTV D90%	99,64%	99,71%
Rectum V100%	0,18 cc	0,05 cc
Rectum V90%	2,94 cc	2,03 cc
Rectum V80%	5,64 cc	4,65 cc
Rectum V50%	20,5 cc	19,26 cc
Rectum D0,1cc	36,11 Гр	35,62 Гр
Rectum D2cc	33,77 Гр	32,31 Гр
Rectum Dmean	15,35 Гр	15,54 Гр
Rectum Dmax	36,42 Гр	36,04 Гр
Bladder V100%	2,26 cc	2,24 cc
Bladder Dmean	13,18 Гр	13,48 Гр

При анализе данных, полученных после моделирования распределения дозы с учетом интрафракционных сдвигов, обращает на себя внимание хорошее покрытие мишени (CTV V100% и CTV D90%) как в первоначальном плане, так и при моделировании распределения дозы с учетом смещений предстательной железы. При этом, обращает на себя внимание то, что, по данным моделирования, интрафракционные смещения предстательной железы приводят к снижению радиационной нагрузки на прямую кишку и умеренному увеличению нагрузки на мочевой пузырь, которое проявляется увеличением величины средней дозы, поглощенной мочевым пузырем. Обнаруженные изменения распределения дозы могут быть связаны с тем, что во время проведения сеанса СТЛТ происходит расслабление мускулатуры, и часть объема прямой кишки «выходит» из поля облучения, а мочевой пузырь, напротив, попадает в область более высокой дозы.

Таблица 4. Средние показатели поглощенных доз для мишени и критических структур при использовании PTV 5-3 с вырезом

	Показатели в плане	После симуляции смещений
CTV V100%	98,89%	99,62%
CTV D90%	100%	100,19%
Rectum V100%	0,01 cc	0 cc
Rectum V90%	2,6 cc	1,59 cc
Rectum V80%	5,66 cc	4,28 cc
Rectum V50%	20,91 cc	18,51 cc
Rectum D0,1cc	35,4 Гр	34,74 Гр
Rectum D2cc	32,59 Гр	31,89 Гр
Rectum Dmean	15,12 Гр	14,9 Гр
Rectum Dmax	36,31 Гр	35,74 Гр
Bladder V100%	3,67 cc	4,85 cc
Bladder Dmean	13,36 Гр	13,57 Гр

При формировании PTV 5-3 с вырезом общая картина распределения дозы после моделирования смещений предстательной железы существенно не отличается от данных, полученных

для PTV 5-3. Однако основные показатели радиационной нагрузки на прямую кишку при планировании PTV 5-3 с вырезом оказываются несколько ниже, чем при использовании PTV 5-3.

Таблица 5. Средние показатели поглощенных доз для мишени и критических структур при использовании PTV 3-1

	Показатели в плане	После симуляции смещений
CTV V100%	99,98%	99,26%
CTV D90%	99,75%	99,84%
Rectum V100%	0,01 cc	0 cc
Rectum V90%	2,29 cc	1,49 cc
Rectum V80%	5,01 cc	4,03 cc
Rectum V50%	19,4 cc	18,39 cc
Rectum D0,1cc	35,95 Гр	35,27 Гр
Rectum D2cc	32,45 Гр	31,87 Гр
Rectum Dmean	14,61 Гр	14,68 Гр
Rectum Dmax	36,46 Гр	36,01 Гр
Bladder V100%	1,13 cc	1,36 cc
Bladder Dmean	11,96 Гр	12,07 Гр

Важно отметить, что при минимальных отступах от CTV (PTV 3-1) сохраняются высокие показатели покрытия мишени. При этом происходит ощутимое снижение радиационной нагрузки на прямую кишку и мочевой пузырь.

Кроме того, мы сравнили основные параметры распределения дозы, полученные после моделирования интрафракционных смещений предстательной железы для стандартных (PTV 5-3) и минимальных (PTV 3-1) отступов от мишени. В данном случае сравнительный анализ осуществлялся для каждого пациента по отдельности (табл. 6).

Полученные результаты указывают на то, что наблюдавшиеся интерфракционные смещения предстательной железы даже при применении минимальных отступов (PTV 3-1) не снижают показателей CTV V100% и CTV D90%. В то же время использование PTV 3-1 сопровождалось умеренным снижением показателей радиационной нагрузки на прямую кишку и на мочевой пузырь.

Обсуждение

Результаты проспективных многоцентровых рандомизированных исследований указывают на то, что лучевая терапия является эффективной альтернативой хирургическим методам лечения РПЖ, обеспечивая высокие показатели безрецидивной выживаемости и демонстрируя существенные преимущества с точки зрения безопасности лечения [10]. В последние годы СТЛТ

Таблица 6. Основные показатели поглощенных доз при использовании самых больших (5-3) и самых маленьких (3-1) объемов RTV

ФИО	5-3				3-1			
	CTV	Rectum		Bladder	CTV	Rectum		Bladder
	V получающий 100% дозу	D 0,1 cc	D 2cc	V100%, cc	V получающий 100% дозу	D 0,1cc	D 2cc	V100%, cc
V 100%, %	Гр	Гр	cc	V 100%, %	Гр	Гр	cc	
КВФ	100	36,161	32,147	0,3	99,9	33,958	28,408	0,6
ИАА	99,7	34,774	31,876	0,6	98,1	34,191	30,856	0,6
БВИ	99,6	35,243	31,643	7	97,5	34,528	30,66	3,1
БВП	99,9	35,648	33,346	0	98,8	35,327	32,96	0
БРД	100	35,87	31,049	1,2	100	34,955	30,174	0,4
БРВ	100	35,325	31,872	3,4	99,8	35,024	31,212	2
КРВ	100	35,316	33,801	1,6	97,5	34,824	32,801	1,1
ЛВВ	100	35,479	31,578	0,8	100	35,064	31,144	1,3
ГЛВ	100	35,863	34,918	0,6	100	35,771	34,566	0,1
ВВЛВ	100	36,139	33,851	0,7	100	35,824	33,338	0,6
СЛА	100	34,06	29,01	0,5	100	36,6	34,05	0
СРВ	100	36,02	31,57	6,6	98,1	36,55	33,83	2,3
МЛВ	100	36,14	32,67	2,1	100	35,55	31,66	1,1
МКЧ	100	36,71	32,98	8,2	100	35,57	30,53	5,8
В среднем	99,94	35,62	32,31	2,40	99,26	35,27	31,87	1,36

рассматривается в качестве одного из наиболее востребованных методов лучевого лечения РПЖ [11]. Как указывалось выше, ее наиболее важными достоинствами являются: высокая эффективность, низкий риск возникновения осложнений, короткое время лечения и высокая пропускная способность оборудования [12].

В настоящее время очевидно, что решение ряда методических и клинических вопросов позволит рассматривать СТЛТ в качестве базового метода лечения больных РПЖ. Клиническая эффективность СТЛТ у больных РПЖ из группы низкого и промежуточного риска рецидива подтверждается высокими показателями пяти-, семи- и десятилетней безрецидивной выживаемости, которые достигают 93–99% [4, 13, 14]. Важным фактором, определяющим надежный локальный контроль над опухолевым процессом, является величина суммарной очаговой дозы (СОД), поглощенной опухолью. В частности, Zelefsky M.J. и соавт. показали достоверную взаимосвязь между частотой обнаружения остаточной опухоли в биоптатах предстательной железы, полученных после завершения облучения, и использованным режимом СТЛТ: резидуальные опухолевые изменения выявлялись у 47,6, 19,2, 7,7 и 16,7% больных, облученных в СОД 32, 35, 37,5 и 40 Гр соответственно [15].

С другой стороны, использование более жестких режимов облучения приводит к увеличению риска возникновения осложнений лучевого ле-

чения. К примеру, при лучевой терапии РПЖ в режиме классического фракционирования дозы увеличение СОД более 78 Гр сопровождалось значительным ростом ранних и поздних осложнений (II степени и более) со стороны прямой кишки и мочевыводящих путей: с 3% до 20% и с 5% до 21% соответственно [16, 17]. Boladeras A. и соавт. проанализировали отдаленные последствия радикальной лучевой терапии 154 больных РПЖ и отметили существенное снижение качества жизни при смещении кривых доза-объем в сторону более высокой радиационной нагрузки на прямую кишку и/или мочевыводящие пути [18]. Особого внимания заслуживают данные Alayed Y. и соавт., которые при изучении различных режимов подведения дозы при СТЛТ РПЖ столкнулись с серьезной токсичностью со стороны прямой кишки (14% осложнений III и более степени) при использовании режима 5 фракций по 9 Гр [19].

Интрафракционные смещения предстательной железы являются важным фактором, определяющим необходимые отступы при формировании планируемого объема облучения у больных РПЖ. Проведенное нами ранее исследование [8, 9] указывает на относительно небольшую среднюю величину интрафракционного смещения предстательной железы при проведении СТЛТ на линейном ускорителе: в краниокаудальном направлении — $0,8 \pm 1,2$ мм, в латеральном — $0,1 \pm 1,0$ мм,

в переднезаднем — $1,3 \pm 1,3$ мм. Вместе с тем было установлено, что в 5–8,3% случаев величина смещения в краниокаудальном и латеральном направлениях превышала 2 мм, при максимальном смещении — 5 мм. Выполненное моделирование распределения дозы у больных с максимальным интрафракционным смещением предстательной железы указывает на то, что использование стандартных отступов (3 мм — в заднем и 5 мм в оставшихся направлениях) обеспечивает адекватное покрытие мишени предписанной дозой. Важно отметить, что даже в случае существенного уменьшения отступов (до 1 мм в заднем и 3 мм — оставшихся направлениях), используемых для формирования PTV, у больных с максимальными интрафракционными смещениями предстательной железы не отмечается снижения показателей покрытия мишени: CTV V100% и CTV D90% были выше 99%. Таким образом, полученные результаты указывают на возможность уменьшения стандартных отступов при формировании PTV, что, в свою очередь, позволит снизить радиационную нагрузку на окружающие нормальные ткани, в первую очередь прямую кишку: в некоторых наблюдениях использование PTV 3-1 приводило к 7–15% снижению показателя D2cc и 11–12% уменьшению Dmean мочевого пузыря. С клинической точки зрения применение PTV 3-1 может способствовать снижению риска возникновения постлучевых осложнений. Kole T.P. и соавт. отмечают, что уменьшение отступов при формировании PTV с 7–10 мм (при СТЛТ РПЖ с помощью протонов) до 3–5 мм (при СТЛТ РПЖ на линейных ускорителях) сопровождалось значительным снижением частоты поздних осложнений (II степени и выше) со стороны мочевыводящих путей и прямой кишки: с 17% и 11% до 2–5% [20].

Представленные результаты, в целом, согласуются с имеющимися литературными данными. Azcona J.D. и соавт. проанализировали смещения предстательной железы во время облучения с помощью моделированной по интенсивности ротационной лучевой терапии и отметили незначительное влияние интрафракционных смещений на дозу, поглощенную в мишени — минимальная доза на $0,03 \text{ см}^3$ предстательной железы не падала ниже 94,1% [21]. Jaccard M. и соавт. изучили влияние интрафракционных смещений при радиохирургическом лечении больных РПЖ и обнаружили незначительные смещения мишени в переднезаднем ($0,26 \pm 0,09$), ниже-верхнем ($0,22 \pm 0,14$) и латеральном ($0,18 \pm 0,1$) направлениях, которые существенно не повлияли на дозу, поглощенную в CTV: различия в пла-

нируемой и реальной D98% составили всего 0,3% (от -1,6% до 0,5%) [22].

Следует отметить, что проведенное нами исследование имеет ряд серьезных ограничений. Первое состоит в том, что при анализе учитывалась только топография предстательной железы до и после завершения сеансов СТЛТ. При этом изменения положения мишени во время сеанса облучения оставались неизвестными и не учитывались. Согласно данным Xie Y. и соавт. при 120 с длительности сеанса лучевой терапии вероятность смещения предстательной железы на 2 мм и более составляет 14% [23], и эти смещения могут оказать дополнительное негативное влияние на равномерность подведения дозы к мишени. Определенные нарекания может вызывать сам алгоритм, который использовался для симуляции смещений предстательной железы. Однако, по мнению Jaccard M. и соавт. и Kontaxis C. и соавт. симуляция смещений предстательной железы путем сдвига пучков без изменения контуров тела и окружающих костных структур является наиболее точным алгоритмом реконструкции реальной дозной нагрузки [22, 24].

Таким образом, полученные данные указывают на возможность эффективного облучения предстательной железы при проведении СТЛТ с минимальными (1 мм в заднем и 3 мм — в остальных направлениях) отступами от CTV. Использование минимальных отступов при формировании планируемого объема облучения позволяет снизить радиационную нагрузку на прямую кишку и мочевой пузырь.

Заключение

Стереотаксическая лучевая терапия является одним из основных методов лечения рака предстательной железы, высокая эффективность и безопасность которого обусловлена высокой точностью подведения тумороцидных доз к мишени. На точность подведения дозы могут оказывать существенное влияние смещения предстательной железы во время сеансов облучения, вызванные как смещением тела пациента, так и физиологическими процессами (перистальтикой кишечника, наполнением мочевого пузыря и т. д.). Для нивелирования этих смещений используются различные отступы от границ CTV при формировании PTV. Моделирование распределения дозы с учетом максимальных интрафракционных смещений предстательной железы показало, что даже применение минимальных отступов при формировании PTV позволяет сохранить хорошее покрытие мишени предписанной дозой (V 100% >99%). При этом минимизация отступов при формировании PTV

способствует снижению радиационной нагрузки на критические органы, в первую очередь на прямую кишку.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Meier R, Beckman A., Henning G et al. Five-year outcomes from a multicenter trial of stereotactic body radiation therapy for low- and intermediate-risk prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2016;(962):S33–S34. doi:10.1016/j.ijrobp. 2016.06.094
2. Lehrer EJ, Kishan AU, James B et al. Ultrahypofractionated versus hypofractionated and conventionally fractionated radiation therapy for localized prostate cancer: A systematic review and meta-analysis of phase III randomized trials // *Radiotherapy and Oncology.* 2020;148:235–242.
3. De Vries KC, Wortel RC, de Hoop EO et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with intermediate — or high-risk, localized, prostate cancer: 7-year outcomes from the randomized, multi-centre, open-label, phase 3 HYPRO trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2020;106(1):108–115.
4. Datta NR, Stutz E, Rogers S, Bodis S. Conventional versus hypofractionated radiation therapy for localized or locally advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis along with therapeutic implications // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2017;99(3):573–589.
5. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors // *N. Engl. J. Med.* 2008;358:1250–61. doi:10.1056/NEJMoa074311
6. Beltran C, Herman MG, Davis BJ. Planning target margin calculations for prostate radiotherapy based on intrafraction and interfraction motion using four localization methods // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70:289–95. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.08.040
7. de Muinck Keizer DM, Kerkmeijer LGW, Willigenburg T et al. Prostate intrafraction motion during the preparation and delivery of MR-guided radiotherapy sessions on a 1.5T MR-Linac // *Radiother. Oncol.* 2020;151:88–94.
8. Novikov SN, Kanaev S, Melnik J et al. Assessing the dosimetric impact of intra-fractional prostate motion during SBRT // *Radiotherapy and Oncology.* 2018;127:S416–S417.
9. Канаев С.В., Новиков С.Н., Мельник Ю.С. и др. Методология стереотаксической лучевой терапии рака предстательной железы // *Вопросы онкологии.* 2017;63(5):287–293.
10. Alongi F, Fiorentino A, De Bari B. SBRT and Extreme Hypofractionation: A New Era in Prostate Cancer Treatments? // *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* 2015;20(6):411–6.
11. Trevor J. Royce, Panayiotis Mavroidis, Kyle Wang et al. Tumor Control Probability Modeling and Systematic Review of the Literature of stereotactic Body Radiation Therapy for Prostate Cancer // *Int. J. Radiation. Oncol. Biol. Phys.* 2020:1e10.
12. Hoffman KE, Voong KR, Levy LB et al. Randomized trial of hypofractionated dose-escalated intensity modulated radiation therapy versus conventionally fractionated intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer // *Int. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2016;96:S32
13. Freeman DE, King CR. Stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer: five-year outcomes // *Radiat. Oncol.* 2011;6:3. doi:10.1186/1748-717X-6-3
14. Levin-Epstein RG, Jiang NY, Wang X et al. Dose-response with stereotactic body radiotherapy for prostate cancer: A multi-institutional analysis of prostate-specific antigen kinetics and biochemical control // *Radiotherapy and Oncology.* 2021;154:207–213.
15. Zelefsky MJ, Goldman DA, Hopkins M et al. Predictors for post-treatment biopsy outcomes after prostate stereotactic body radiotherapy // *Radiotherapy and Oncology.* 2021;159:33–38.
16. Kuban DA, Levy LB, Cheung MR et al. Long-term failure-patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011;79(5):1310–7. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.01.006
17. Fiorino C, Cozzarini C, Vavassori V et al. Relationships between DVHs and late rectal bleeding after radiotherapy for prostate cancer: analysis of a large group of patients pooled from three institutions // *Radiother. Oncol.* 2002;64(1)
18. Boladerasa A, Ferrera F, Navarra V et al. Association between EBRT dose volume histograms and quality of life in prostate cancer patients // *Reports of practical oncology and radiotherapy.* 2018;2(3):360–368.
19. Alayed Y, Cheung P, Vesprini D et al. SABR in High-Risk Prostate Cancer: Outcomes From 2 Prospective Clinical Trials With and Without Elective Nodal Irradiation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2019;104(1):36–41. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.11.011
20. Kole TP, Nichols RC, Lei S et al. A dosimetric comparison of ultra-hypofractionated passively scattered proton radiotherapy and stereotactic body radiotherapy (SBRT) in the definitive treatment of localized prostate cancer // *Acta Oncologica,* 2015;54:825–831.
21. Azcona JD, Xing L, Xin Chen et al. Assessing the Dosimetric Impact of Real-Time Prostate Motion During Volumetric Modulated Arc Therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014;88(5):1167–1174. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.12.015
22. Jaccard M, Ehrbar S, Miralbell R et al. Single-fraction prostate stereotactic body radiotherapy: Dose reconstruction with electromagnetic intrafraction motion tracking // *Radiotherapy and Oncology.* 2021;156:145–152.
23. Xie Y, Djajaputra D, King CR et al. Intrafractional Motion of the Prostate During Hypofractionated Radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008;72(1):236–246. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.04.051
24. Kontaxis C, de Muinck Keizer DM, Kerkmeijer LGW et al. Delivered dose quantification in prostate radiotherapy using online 3D cine imaging and treatment log files on a combined 1.5T magnetic resonance imaging and linear accelerator system // *Phys. Imaging. Radiat. Oncol.* 2020;15:23–9.

Поступила в редакцию 18.12.2021 г.

*N.D. Ilin, Y.S. Melnik, S.N. Novikov, O.I. Ponomareva,
R.V. Novikov, M.Y. Gotovchikova, Y.O. Merezhko,
S.V. Kanaev*

Stereotactic body radiotherapy of prostate cancer: influence of intrafraction motion of prostate on final dose distribution

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

Purpose: To determine impact of various planning tumour volume (PTV) margins on final dose distribution in patients with maximal intrafraction prostate displacement.

Materials: We analyzed data of 15 prostate cancer patients with maximal (значения) prostate intrafraction displacement registered during stereotactic body radiotherapy (SBRT) — 5 fractions of 7.25 Gy. Prostate displacement was determined by cone beam CT that was performed before and after each

fraction. Modeling of dose distribution considering prostate displacement was performed for every fraction by isocenter shift. Final dose distribution was calculated as the sum of all fractions and was evaluated for PTV with various margins: 5-5-5-3, 3-3-3-1, 5-5-5 and cropped rectum.

Results: The dosimetric impact of maximal intrafraction prostate motion was minimal for target coverage even for PTV with minimal margins (3 in all directions and 1 mm — posterior): CTV V100% varied from 97.5 to 100%. Prostate displacement reduced the dose to the rectum in all but minimal doses were detected for PTV 3-3-3-1: average D2cc — 31.87 Gy (28.41–34.05). For PTV 3-3-3-1 average bladder V100% volume slightly increased from 3.67 (SBRT plan) to 4.87 cc (simulation of intrafraction prostate displacement).

Conclusions: The dosimetric impact of maximal intrafraction prostate motion was minimal for target coverage and doses in rectum and bladder even for PTV with minimal (3-3-3-1) margins.

Key words: prostate cancer, stereotactic body radiotherapy, motion, dose distribution

Сведения об авторах

Ильин Николай Дмитриевич, врач-радиотерапевт, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, ilinnd@rambler.ru

Мельник Юлия Сергеевна, медицинский физик, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, juliemeln@gmail.ru

Новиков Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением радиотерапии, зав. научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, krokon@mail.ru

Пономарева Ольга Игоревна, врач-рентгенолог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, Ponomarevaniio@rambler.ru

Новиков Роман Владимирович, доктор медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, novikov-spb@mail.ru

Готовчикова Мария Юрьевна, врач-радиотерапевт, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, manunia1972@mail.ru

Мережко Юрий Олегович, врач-радиотерапевт, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, shihtmaht@yandex.ru

Канаев Сергей Васильевич, д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, kanaev37@mail.ru

Ilin Nikolay Dmitrievich, radiotherapist, The Federal State Budget Institution «N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Public Health of Russian Federation, 174644, St. Petersburg, Pesochny village, Leningradskaya str., 68, ilinnd@rambler.ru

Melnik Yulia Sergeevna, medical physicist, The Federal State Budget Institution «N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Public Health of Russian Federation, 174644, St. Petersburg, Pesochny village, Leningradskaya str., 68, juliemeln@gmail.ru

Novikov Sergey Nikolaevich, Dr. Med. Sc., Head of Radiotherapy Department, Head of Scientific Department of Radiation Oncology, The Federal State Budget Institution «N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Public Health of Russian Federation, 174644, St. Petersburg, Pesochny village, Leningradskaya str., 68, krokon@mail.ru

Ponomareva Olga Igorevna, radiologist, The Federal State Budget Institution «N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Public Health of Russian Federation, 174644, St. Petersburg, Pesochny village, Leningradskaya str., 68, Ponomarevaniiio@rambler.ru

Novikov Roman Vladimirovich, Dr. Med. Sc., The Federal State Budget Institution «N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Public Health of Russian Federation, 174644, St. Petersburg, Pesochny village, Leningradskaya str., 68, novikov-spb@mail.ru

Gotovchikova Maria Yurivna, radiotherapist, The Federal State Budget Institution «N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Public Health of Russian Federation, 174644, St. Petersburg, Pesochny village, Leningradskaya str., 68, manunia1972@mail.ru

Merezhko Yuriy Olegovich, radiotherapist, The Federal State Budget Institution «N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Public Health of Russian Federation, 174644, St. Petersburg, Pesochny village, Leningradskaya str., 68, shihtmaht@yandex.ru

Kanaev Sergey Vasilievich, Dr. Med. Sc., Prof., The Federal State Budget Institution «N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Public Health of Russian Federation, 174644, St. Petersburg, Pesochny village, Leningradskaya str., 68, kanaev37@mail.ru

И.Ю. Жерко, Л.В. Науменко, Е.П. Жилыева, А.А. Евмененко, В.Ю. Корсик, А.С. Портянко

Результаты лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой: ретроспективное моноцентровое исследование

ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», г. Минск, Белоруссия

Цель. Установить зависимость скорректированной выживаемости пациентов с метастатической увеальной меланомой от метода лечения по данным белорусского канцер-регистра.

Материал и методы. Проанализированы данные белорусского канцер-регистра и медицинской документации пациентов с диагнозом увеальная меланома и системным прогрессированием заболевания (метастазированием) в период с 2006 по 2015 г. Специальные методы лечения метастатической увеальной меланомы включали: химиотерапию, лучевую терапию зон метастатического поражения, хирургическое удаление метастазов, иммунотерапию ронколейкином. Гепатотропная терапия включала: химиоэмболизацию печеночной артерии (ХЭПА), радиочастотную абляцию метастатических очагов либо резекцию печени. Анализировалась скорректированная годовая, 3-, 5- и 10-летняя выживаемость пациентов в группах в зависимости от проведенного лечения.

Результаты. Медиана скорректированной выживаемости пациентов, получавших только симптоматическую терапию, составила 2,0 (95% ДИ 1,1–2,9) мес, при применении любого из методов специального лечения — 10,0 (95% ДИ 7,3–12,7) мес. Медиана скорректированной выживаемости в группе химиотерапии — 9,0 (95% ДИ 6,3–11,7) мес, в случае гепатотропной терапии — 20,0 (95% ДИ 10,9–29,1). Медиана скорректированной выживаемости пациентов, получавших иммунотерапию ронколейкином, составила 7,0 (95% ДИ 1,1–12,9). Плато выживаемости достигнуто после 48 мес.

Заключение. Метастатическая увеальная меланома характеризуется неблагоприятным прогнозом, в том числе на фоне терапии. Как гепатотропная, так и системная терапия имеют ограниченную эффективность. Требуется дальнейшее изучение биологии и иммунного микроокружения увеальной меланомы с целью определения возможных мишеней воздействия.

Ключевые слова: увеальная меланома, метастазы, химиотерапия, иммунотерапия,

химиоэмболизация печеночной артерии, скорректированная выживаемость

Введение

Увеальная меланома (УМ) — наиболее часто встречающаяся внутриглазная опухоль. При этом только 3,7% меланом являются увеальными [1]. В результате использования хирургических и лучевых методов лечения устойчивого локального контроля опухоли удаётся достичь в большинстве случаев. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составляет около 80% [2]. Однако вне зависимости от применённого метода терапии первичной опухоли метастазы УМ развиваются примерно у половины пациентов [3]. Наиболее часто поражается печень (93%), лёгкие (24%), кости (16%), кожа и мягкие ткани (11%) [4]. Медиана выживаемости пациентов в случае системного прогрессирования не превышает 13 мес даже на фоне терапии [5].

Эффективных режимов лекарственной терапии метастатической УМ на сегодняшний день не существует [5], поэтому, согласно рекомендациям Национальной онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network), предпочтительным является включение данной группы пациентов в клинические исследования [6].

Схемы химиотерапии не отличаются от таковых при лечении метастатической кожной меланомы и включают применение дакарбазина, темозоломида, цисплатина, бендамустина. Однако такой подход клинически оказывается малоэффективным [7–9]. Таргетные препараты, в частности МЕК-ингибиторы, также не показали значимого увеличения беспрогрессивной и общей выживаемости пациентов с метастатической УМ [10]. УМ характеризуется низкой мутационной нагрузкой и малым количеством неоантигенов, из-за чего иммунотерапия ингибиторами контрольных точек не так эффективна, как при кожной меланоме [11–13].

В то же время публикуются сообщения о клинической пользе метастазэктомии в случае олигометастатического поражения. Поскольку чаще всего в процесс вовлекается печень, используются различные методы гепатотропной

терапии: радиочастотная абляция, химиоэмболизация печеночной артерии, резекция печени [14]. Подобные исследования позволили включать гепатотропную терапию в качестве первого метода лечения при изолированном поражении печени в национальные клинические рекомендации некоторых стран [15]. В лечении распространённого метастатического поражения в большинстве рекомендаций предпочтение в первой линии отдаётся комбинированной иммунотерапии ингибиторами контрольных точек [5].

В силу ограниченной эффективности существующих методов лечения, недостатка сравнительных исследований и низкой инцидентности заболевания консенсус в лечении метастатической УМ ещё не достигнут.

Целью настоящего исследования явилось установление зависимости скорректированной выживаемости пациентов с метастатической увеальной меланомой от метода лечения по данным белорусского канцер-регистра.

Материалы и методы

Проанализированы данные белорусского канцер-регистра и медицинская документация пациентов с диагнозом УМ и системным прогрессированием заболевания (метастазированием) в период с 2006 по 2015 г. В анализ включались пациенты вне зависимости от метода лечения первичной опухоли.

Специальные методы лечения метастатической УВ включали: химиотерапию, лучевую терапию зон метастатического поражения, хирургическое удаление метастазов, иммунотерапию ронколейкином. Гепатотропная терапия включала: химиоэмболизацию печеночной артерии (ХЭПА), радиочастотную абляцию метастатических очагов либо резекцию печени.

Анализовалась годовая, 3-, 5- и 10-летняя скорректированная выживаемость пациентов с метастатической увеальной меланомой в группах: без специального лечения, с любым из методов специального лечения, с химиотерапией в качестве монотерапии в качестве монотерапии. Показатели выживаемости сравнивались в группах со специальным лечением без гепатотропной терапии, и со специальным лечением, включавшим любой из методов гепатотропной терапии; со специальным лечением без иммунотерапии, и со специальным лечением, включавшим иммунотерапию ронколейкином.

Анализ выживаемости проводился методом Каплана—Майера с оценкой значимости полученных различий log-rank тестом. Исходом являлась смерть от УМ. Случаи смерти от других причин считались цензурированными. Отношение рисков определялось методом регрессии Кокса. Для установления статистической значимости различий в группах использовали критерий Манна-Уитни для количественных данных, критерий χ^2 для качественных данных. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Обработка данных и расчет статистических параметров проводились с использованием IBM SPSS Statistics.

Результаты

В исследование включены данные о 173 пациентах. Симптоматическую терапию получал 61 пациент (35,3%). В 112 (64,7%) случаях был

применен как минимум один из методов специального лечения. Клинико-демографическая характеристика включенных в исследование приведена в табл. 1.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включённых в исследование, n=173

Признак	Значение
Пол	
Мужской	66 (38,2%)
Женский	107 (61,8%)
Возраст, лет	57,8±13,16
Категория T:	
T1	7 (4%)
T2	78 (45,1%)
T3	74 (42,8%)
T4	14 (8,1%)
Проведенное лечение	
Симптоматическая терапия	61 (35,3%)
Специальное лечение	112 (64,7%)
Гепатотропная терапия	25 (14,5%)
Иммунотерапия	16 (9,2%)
Химиотерапия	85 (49,1%)

Медиана скорректированной выживаемости пациентов, получавших только симптоматическую терапию, составила 2,0 (95% ДИ 1,1–2,9) мес при медиане наблюдения 90 мес. Годичная выживаемость в данной группе — 16,1±4,9%, 3-летняя — 10,1±4,1%, 5-летняя — 6,7±3,9%.

При использовании любого из методов специального лечения медиана скорректированной выживаемости составила 10,0 (95% ДИ 7,3–12,7) мес при медиане наблюдения 124 мес. Показатели годичной, 3- и 5-летней выживаемости — 41,7±4,7%, 17,1±3,6%, 11,4±3,1% соответственно.

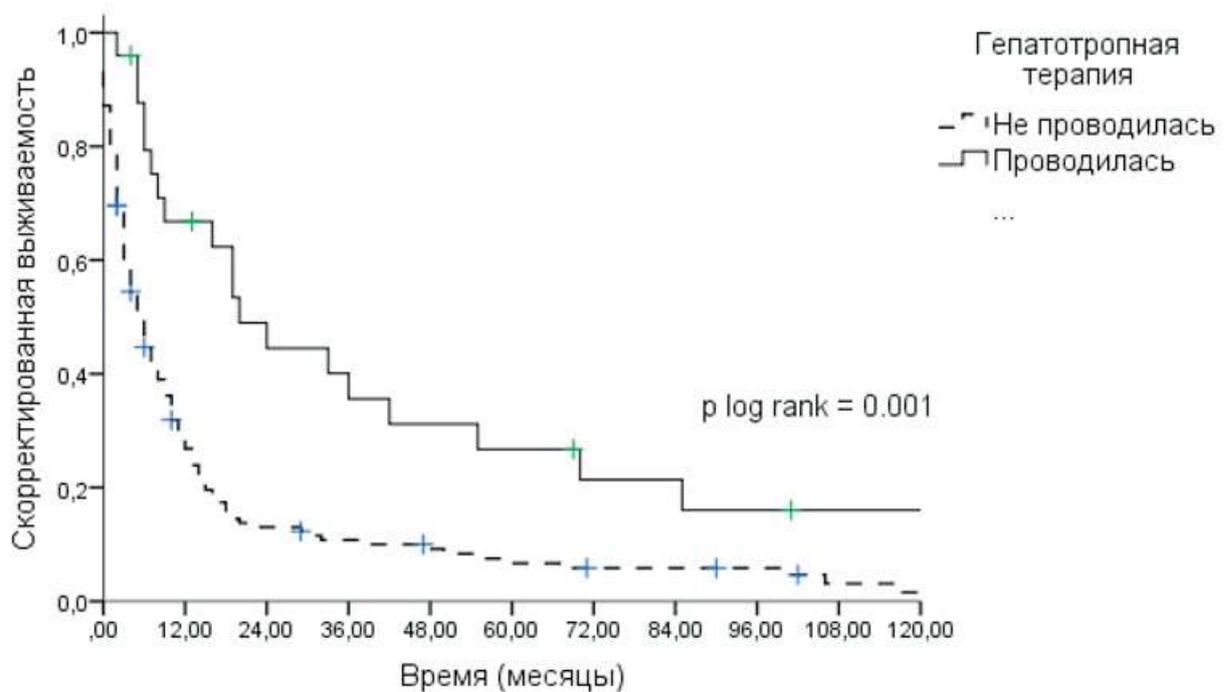
Медиана скорректированной выживаемости в группе химиотерапии составила 9,0 (95% ДИ 6,3–11,7) мес. Медиана наблюдения 128 мес. Годичная, 3- и 5-летняя выживаемость — 35,3±5,2%, 12,2±3,6%, 7,3±2,9% соответственно.

Влияние гепатотропной терапии на скорректированную выживаемость пациентов с метастатической увеальной меланомой

Из всех пациентов, получавших специальное лечение, гепатотропная терапия была применена в 25 случаях (табл. 2). Изолированное поражение печени наблюдалось в 52,7% в группе без гепатотропной терапии, в 64,0% в группе, где применялось изолированное воздействие на печень.

Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп пациентов, получавших гепатотропную терапию и специальное лечение без гепатотропной терапии

Признак	Специальное лечение без гепатотропной терапии	Гепатотропная терапия	p
n	87	25	
Пол			
Мужской	34 (39,1%)	8 (32,0%)	0,268
Возраст, лет	57,2±12,88	55,64±14,52	0,729
Категория T:			0,322
T1	4 (4,6%)	2 (8,0%)	
T2	38 (43,7%)	13 (52,0%)	
T3	38 (43,7%)	8 (32,0%)	
T4	7 (8,0)	2 (8,0%)	
Области метастазирования			0,017
Печень	78 (52,7%)	16 (64,0%)	
Лёгкие	13 (8,8%)	3 (12,0%)	
Головной мозг	3 (2,0%)	1 (4,0%)	
Кости	9 (6,1%)	–	
Мягкие ткани	–	2 (8,0%)	
Множественное поражение	43 (29,1%)	3 (12,0%)	



Число подвергающихся риску

	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Без гепатотропной терапии	87	33	13	10	9	6	4	4	4	2	1
Гепатотропная терапия	25	16	11	9	7	6	4	4	3	2	2

Рис. 1. Скорректированная выживаемость пациентов с метастатической увеальной меланомой после специального лечения без гепатотропной терапии и после специального лечения, включавшего гепатотропную терапию

Таблица 3. Годичная, 3-, 5- и 10-летняя скорректированная выживаемость пациентов с метастатической увеальной меланомой после специального лечения без гепатотропной терапии и после специального лечения, включавшего гепатотропную терапию

	Показатель скорректированной выживаемости, %			
	1-летняя	3-летняя	5-летняя	10-летняя
Без гепатотропной терапии	34,5±5,2	11,9±3,5	7,1±2,8	1,5±1,4
Гепатотропная терапия	66,8±9,6	35,6±10,0	26,7±9,3	0

Таблица 4. Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп пациентов, получавших иммунотерапию ронколейкином и специальное лечение без иммунотерапии

Признак	Специальное лечение без иммунотерапии	Иммунотерапия ронколейкином	p
n	96	16	
Пол			
Мужской	38 (39,6%)	4 (25,0%)	0,105
Возраст, лет	57,41±13,33	53,5±12,39	0,328
Категория T:			0,015
T1	5 (5,2%)	1 (6,3%)	
T2	38 (39,6%)	13 (81,3%)	
T3	46 (47,9%)	0	
T4	7 (7,3)	2 (12,5%)	
Области метастазирования			0,181
Печень	89 (56,7%)	5 (31,3%)	
Лёгкие	12 (7,6%)	4 (25%)	
Головной мозг	4 (2,5%)		
Кости	9 (5,7%)		
Мягкие ткани	2 (1,3%)		
Множественное поражение	39 (24,8%)	7 (43,8%)	

Медиана скорректированной выживаемости при применении любого из методов гепатотропной терапии составила 20,0 (95% ДИ 10,9–29,1) мес, при специальном лечении без гепатотропной терапии — 9,0 (95% ДИ 6,3–11,7) мес. ОР 0,48 (95% ДИ 0,3–0,8) (рис. 1). Медиана наблюдения составила 101 и 128 мес соответственно.

Годичная, 3-, 5- и 10-летняя выживаемость пациентов сравниваемых групп приведена в табл. 3.

Влияние иммунотерапии на скорректированную выживаемость пациентов с метастатической увеальной меланомой

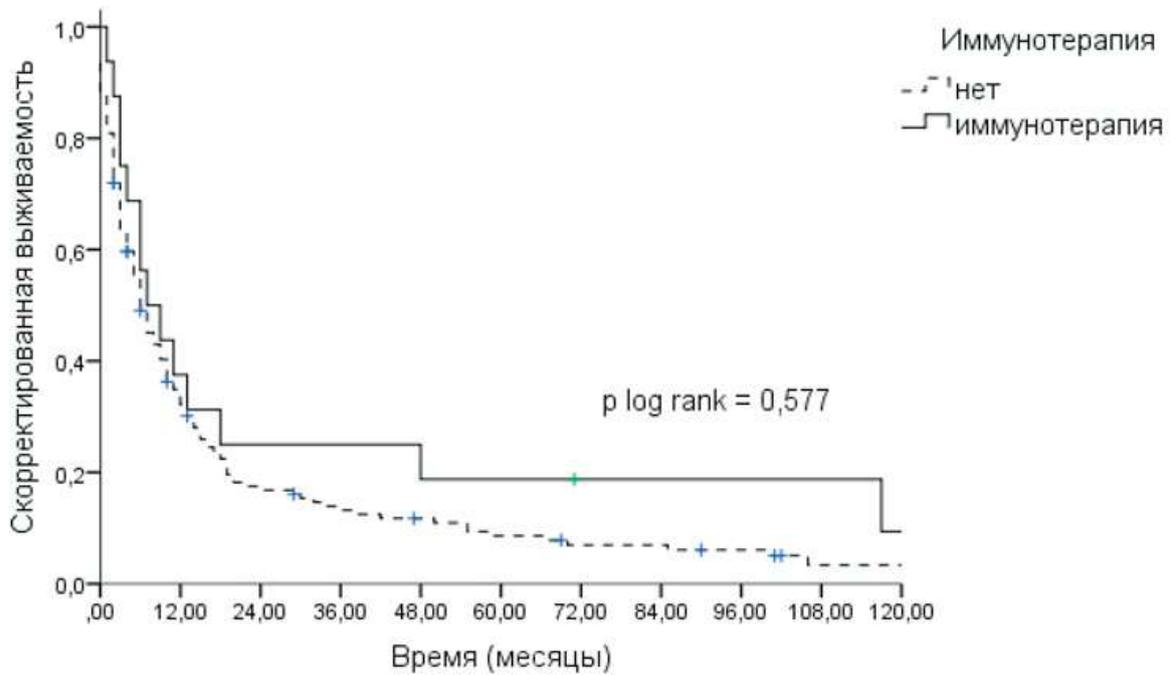
За период наблюдения из 112 пациентов, получавших специальное лечение, иммунотерапия была проведена в 16 случаях (табл. 4).

Медиана скорректированной выживаемости пациентов, получавших иммунотерапию ронколейкином составила 7,0 (95% ДИ 1,1–12,9), медиана выживаемости пациентов, получавших другое специальное лечение — 10,0 (95% ДИ 7,1–12,9). Отношение рисков (ОР) 0,49 (95% ДИ 0,5–1,5) (рис. 2). При этом 3-, 5- и 10-летняя

выживаемость в группах составила 25,0±10,8% и 15,7±3,8%, 18,8±9,8% и 10,1±3,2%, 9,4±8,2% и 3,4±2,1% соответственно (табл. 5). Плато выживаемости достигнуто после 48 мес (рис. 2).

Обсуждение

Специальное лечение было ассоциировано с увеличением скорректированной выживаемости пациентов с метастатической увеальной меланомой по сравнению с симптоматическим лечением [10,0 мес и 2,0 мес соответственно, ОР 0,63 (95% ДИ 0,4–0,9)]. Полученные результаты согласуются с результатами мета-анализа 29 проспективных исследований различных методов системной терапии метастатической УМ, в котором скорректированная выживаемость пациентов составила 10,2 мес при применении любого из методов [16]. Необходимо учитывать, что по данным нашего исследования специальное лечение не проводилось как на основании отказа от лечения, так и из-за объёма поражения и наличия противопоказаний. Поэтому значимые различия выживаемости в данных группах могут быть обусловлены различиями исходных характеристик пациентов.



Число подвергающихся риску

	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Без иммунотерапии	96	43	20	15	12	9	6	6	5	2	2
Иммунотерапия	16	6	4	4	4	3	2	2	2	2	21

Рис. 2. Скорректированная выживаемость пациентов с системным прогрессированием увеальной меланомы при использовании иммунотерапии и без нее

Таблица 5. Годичная, 3-, 5-, 10-летняя выживаемость пациентов с метастатической увеальной меланомой при использовании специального лечения и специального лечения, включавшего иммунотерапию ронколейкином

	Показатель скорректированной выживаемости, %				Медиана наблюдения, мес
	1-летняя	3-летняя	5-летняя	10-летняя	
Без иммунотерапии	42,4±5,1	15,7±3,8	10,1±3,2	3,4±2,1	124
Иммунотерапия	37,5±12,1	25,0±10,8	18,8±9,8	9,4±8,2	149

Режимы химиотерапии, включающие дакарбазин, темозоломид, цисплатин, бендамустин, винкристин, ломустин, не позволяют добиться объективного ответа у пациентов с метастатической увеальной меланомой. В исследованиях второй фазы стабилизация заболевания регистрировалась в 8,3–41%. Показатели медианы беспрогрессивной и общей выживаемости составили 1,8–3,5 мес и 6,7–10,6 мес соответственно [17–20]. В вышеупомянутом мета-анализе [16] показатель медианы скорректированной выживаемости пациентов, получавших только химиотерапию составил 9,2 мес, в нашем исследовании — 9 мес.

В литературе рассматриваются следующие неблагоприятные прогностические факторы в отношении общей выживаемости: ECOG-статус >1, мужской пол, повышенный уровень лактат-

дегидрогеназы (ЛДГ), аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, диаметр печеночных метастазов более 3 см и возраст старше 65 лет [16]. При этом установлено, что уровень ЛДГ и максимальный диаметр наибольшего метастаза в печени не могут быть эффективными прогностическими маркерами в случае применения гепатотропной терапии [21].

Ретроспективный характер исследования и отсутствие клинических и лабораторных данных пациентов до начала терапии не позволили проанализировать выживаемость с учётом вышеизложенных прогностических факторов. Но поскольку существуют данные о больших показателях выживаемости пациентов после гепатотропной терапии [21], мы оценили скорректированную выживаемость пациентов после любого из видов изолированного воздействия на печень.

Медиана выживаемости в данной группе составила 20 мес (9 мес в группе системного лечения без гепатотропной терапии, $p=0,001$).

На сегодняшний день в доступной литературе отсутствуют рандомизированные исследования, в которых бы сравнивалась метастазэктомия или абляция печёночных метастазов с системной или симптоматической терапией. Метастазэктомия была ассоциирована с большей общей выживаемостью в обсервационных исследованиях [22]. Кроме того, установлена корреляционная связь показателей выживаемости со статусом краёв резекции: при R0 резекции медиана общей выживаемости была практически вдвое больше, чем при нерадикальной операции [14]. Необходимо учитывать, что подавляющее большинство пациентов с метастатической увеальной меланомой имеют противопоказания к хирургическому лечению из-за распространённости поражения [23]. Поэтому наблюдаемое увеличение показателей выживаемости может быть связано с нерепрезентативностью выборки.

Большие дозы химиотерапевтических препаратов через печеночную артерию могут быть доставлены в опухоль с минимальным системным воздействием [24]. Процедура хорошо переносится и может проводиться повторно [25, 26]. Медиана общей выживаемости после ХЭПА в клинических исследованиях составляет от 5,2 до 21 мес. При этом показатель выше у пациентов с полным или частичным ответом [26, 27]. Рандомизированное клиническое исследование третьей фазы показало увеличение беспродвинутой выживаемости пациентов с метастазами меланомы в печени (89% включенных в исследование пациентов имели метастазы УМ) при проведении ХЭПА с мелфаланом по сравнению с лучшей доступной терапией (5,4 и 1,6 мес соответственно). Однако не наблюдалось увеличения общей выживаемости по сравнению с альтернативной терапией [28].

Учитывая высокий уровень ответов на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек пациентов с распространенной меланомой кожи, изучается применение данного подхода и при метастатической УМ. Применение CTLA-4 ингибиторов является недостаточно эффективным у данной группы пациентов. Проспективное исследование второй фазы продемонстрировало стабилизацию заболевания в 47% случаев, однако показатель медианы общей выживаемости составил только 6,8 мес, что сравнимо с таковым при химиотерапии [29].

Более эффективными, по всей видимости, являются PD-1 ингибиторы. Частота ответов на терапию пембролизумабом или ниволумабом составила 3,6% с показателем общей выживаемости 7,6 мес [30]. В проспективном исследовании второй фазы (CheckMate 172) была исследована

эффективность ниволумаба у пациентов с редкими типами меланомы. В исследование были включены 103 пациента с увеальной меланомой. Медиана общей выживаемости составила 12,6 мес [31].

Перспективным представляется применение комбинации ипилимумаба с ниволумабом. Проспективное исследование второй фазы показало частоту объективных ответов 51,9% с медианой общей и беспродвинутой выживаемости 12,7 и 3,0 мес соответственно [32]. В другом подобном исследовании частота ответов составила 18%, медиана общей и беспродвинутой выживаемости — 19,1 и 5,5 мес соответственно [33].

В нашем исследовании иммунотерапия ронколейкином была ассоциирована с показателем медианы скорректированной выживаемости в 7 мес с достижением иммунотерапевтического плато выживаемости после 48 мес. Десятилетняя выживаемость составила $9,4\pm 8,2\%$. В группе специального лечения без иммунотерапии — $3,4\pm 2,1\%$. Такие результаты являются обнадеживающими в отношении эффективности иммунотерапии у пациентов с метастатической УМ и свидетельствуют о важной роли местной противоопухолевой иммунорегуляции.

Заключение

Увеальная меланома имеет неблагоприятный прогноз с медианой скорректированной выживаемости 10 мес на фоне лечения. Как гепатотропная, так и системная терапия имеют ограниченную эффективность. Требуется дальнейшее изучение биологии и иммунного микроокружения увеальной меланомы с целью определения возможных мишеней воздействия.

Вклад авторов:

Жерко И.Ю. — разработка концепции научной работы, сбор материала, статистическая обработка, составление черновика рукописи;

Науменко Л.В. — анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Жилиева Е.П. — анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Евмененко А.А. — сбор материала, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Корсик В.Ю. — сбор материала, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Портянко А.С. — анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование:

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Woodman SE. Metastatic uveal melanoma: biology and emerging treatments // *Cancer J*. 2012; 18(2):148–52. doi:10.1097/PPO.0b013e31824bd256
- Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival // *Ophthalmology*. 2011;118(9):1881–5. doi:10.1016/j.optha.2011.01.040
- Krishna Y, Acha-Sagredo A, Sabat-Pośpiech D et al. Transcriptome Profiling Reveals New Insights into the Immune Microenvironment and Upregulation of Novel Biomarkers in Metastatic Uveal Melanoma // *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):2832. doi:10.3390/cancers12102832
- Martin M, Maßhöfer L, Temming P et al. Exome sequencing identifies recurrent somatic mutations in EIF1AX and SF3B1 in uveal melanoma with disomy 3 // *Nat Genet*. 2013;45(8):933–6. doi:10.1038/ng.2674
- Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM et al. Uveal melanoma // *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):24. doi:10.1038/s41572-020-0158-0
- Melanoma: Uveal. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 1.2021 — April 08, 2021.
- Bhatia S, Moon J, Margolin KA et al. Phase II trial of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel in patients with metastatic uveal melanoma: SWOG S0512 // *PLoS One*. 2012;7(11):e48787. doi:10.1371/journal.pone.0048787
- O'Neill PA, Butt M, Eswar CV et al. A prospective single arm phase II study of dacarbazine and treosulfan as first-line therapy in metastatic uveal melanoma // *Melanoma Res*. 2006;16(3):245–8. doi:10.1097/01.cmr.0000205017.38859.07
- Schmidt-Hieber M, Schmittl A, Thiel E, Keilholz U. A phase II study of bendamustine chemotherapy as second-line treatment in metastatic uveal melanoma // *Melanoma Res*. 2004;14(6):439–42. doi:10.1097/00008390-200412000-00001
- Carvajal RD, Piperno-Neumann S, Kapiteijn E et al. Selumetinib in Combination With Dacarbazine in Patients With Metastatic Uveal Melanoma: A Phase III, Multicenter, Randomized Trial (SUMIT) // *J Clin Oncol*. 2018;36(12):1232–1239. doi:10.1200/JCO.2017.74.1090
- Algazi AP, Tsai KK, Shoushtari AN et al. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies // *Cancer*. 2016;122(21):3344–3353. doi:10.1002/cncr.30258
- Najjar YG, Navrazhina K, Ding F et al. Ipilimumab plus nivolumab for patients with metastatic uveal melanoma: a multicenter, retrospective study // *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000331. doi:10.1136/jitc-2019-000331
- Heppt MV, Steeb T, Gabriel Schlager J et al. Immune checkpoint blockade for unresectable or metastatic uveal melanoma: a systematic review // *Cancer Treatment Reviews*. 2017. doi:dx.doi.org/10.1016/j.ctrv
- Mariani P, Piperno-Neumann S, Servois V et al. Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie // *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(11):1192–7. doi:10.1016/j.ejso.2009.02.016
- Nathan P, Cohen V, Coupland S et al. United Kingdom Uveal Melanoma Guideline Development Working Group. Uveal Melanoma UK National Guidelines // *Eur J Cancer*. 2015;51(16):2404–12. doi:10.1016/j.ejca.2015.07.013
- Khoja L, Atenafu EG, Suci S et al. Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression free and overall survival benchmarks: an international rare cancers initiative (IRCI) ocular melanoma study // *Ann Oncol*. 2019;30(8):1370–1380. doi:10.1093/annonc/mdz176
- Schmittl A, Scheulen ME, Bechrakis NE et al. Phase II trial of cisplatin, gemcitabine and treosulfan in patients with metastatic uveal melanoma // *Melanoma Res*. 2005;15(3):205–7. doi:10.1097/00008390-200506000-00010
- O'Neill PA, Butt M, Eswar CV et al. A prospective single arm phase II study of dacarbazine and treosulfan as first-line therapy in metastatic uveal melanoma // *Melanoma Res*. 2006;16(3):245–8. doi:10.1097/01.cmr.0000205017.38859.07
- Kivelä T, Suci S, Hansson J et al. Bleomycin, vincristine, lomustine and dacarbazine (BOLD) in combination with recombinant interferon alpha-2b for metastatic uveal melanoma // *Eur J Cancer*. 2003;39(8):1115–20. doi:10.1016/s0959-8049(03)00132-1
- Bedikian AY, Papadopoulos N, Plager C et al. Phase II evaluation of temozolomide in metastatic choroidal melanoma // *Melanoma Res*. 2003;13(3):303–6. doi:10.1097/00008390-200306000-00013
- Kivelä TT, Piperno-Neumann S, Desjardins L et al. Validation of a Prognostic Staging for Metastatic Uveal Melanoma: A Collaborative Study of the European Ophthalmic Oncology Group // *Am J Ophthalmol*. 2016;168:217–226. doi:10.1016/j.ajo.2016.06.002
- Agarwala SS, Eggermont AM, O'Day S, Zager JS. Metastatic melanoma to the liver: a contemporary and comprehensive review of surgical, systemic, and regional therapeutic options // *Cancer*. 2014;120(6):781–9. doi:10.1002/cncr.28480
- Emily N, Kinsey KS Salama Metastatic Uveal Melanoma—A Review of Current Therapies and Future Directions // *Oncology & Hematology Review*. 2017;13(2):100–6. doi:10.17925/OHR.2017.13.02.100
- Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver // *Am J Pathol*. 1954;30(5):969–77
- Vogl T, Eichler K, Zangos S et al. Preliminary experience with transarterial chemoembolization (TACE) in liver metastases of uveal malignant melanoma: local tumor control and survival // *J Cancer Res Clin Oncol*. 2007;133(3):177–84. doi:10.1007/s00432-006-0155-z
- Huppert PE, Fierlbeck G, Pereira P et al. Transarterial chemoembolization of liver metastases in patients with uveal melanoma // *Eur J Radiol*. 2010;74(3):e38–44. doi:10.1016/j.ejrad.2009.03.064
- Patel K, Sullivan K, Berd D et al. Chemoembolization of the hepatic artery with BCNU for metastatic uveal melanoma: results of a phase II study // *Melanoma Res*. 2005;15(4):297–304. doi:10.1097/00008390-200508000-00011
- Hughes MS, Zager J, Faries M et al. Results of a Randomized Controlled Multicenter Phase III Trial of Percutaneous Hepatic Perfusion Compared with Best Available Care for Patients with Melanoma Liver Metastases // *Ann Surg Oncol*. 2016;23(4):1309–19. doi:10.1245/s10434-015-4968-3
- Zimmer L, Vaubel J, Mohr P et al. Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated and treatment-naïve patients with metastatic uveal melanoma // *PLoS One*. 2015;10(3):e0118564. doi:10.1371/journal.pone.0118564
- Algazi AP, Tsai KK, Shoushtari AN et al. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and

- PD-L1 antibodies // *Cancer*. 2016;122(21):3344–3353. doi:10.1002/cncr.30258
31. Nathan P, Ascierto PA, Haanen J et al. Safety and efficacy of nivolumab in patients with rare melanoma subtypes who progressed on or after ipilimumab treatment: a single-arm, open-label, phase II study (CheckMate 172) // *Eur J Cancer*. 2019;119:168–178. doi:10.1016/j.ejca.2019.07.010
32. Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L et al. Nivolumab Plus Ipilimumab for Treatment-Naïve Metastatic Uveal Melanoma: An Open-Label, Multicenter, Phase II Trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402) // *J Clin Oncol*. 2021;39(6):586–598. doi:10.1200/JCO.20.00550
33. Pelster MS, Gruschkus SK, Bassett R et al. Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma: Results From a Single-Arm Phase II Study // *J Clin Oncol*. 2021;39(6):599–607. doi:10.1200/JCO.20.00605

Поступила в редакцию 22.07.2021 г.

*I.Y. Zherka, L.V. Navumenka, K.P. Zhylayeva,
A.A. Evmenenko, U.Y. Korsik, A.S. Portyanko*

Treatment outcomes among patients with metastatic uveal melanoma: a retrospective monocentric study

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus

Aim: to establish the dependence of cancer specific survival rate of patients with metastatic uveal melanoma on the treatment method, according to the Belarusian Cancer Registry.

Material and methods. We analyzed the data of the Belarusian cancer registry and medical records of patients diagnosed with metastatic uveal melanoma in the period from 2006 to 2015. Treatment methods included chemotherapy, radiation therapy, surgical removal of metastases, immunotherapy with roncoleukin. Hepatotropic therapy included hepatic artery chemoembolization, radiofrequency ablation of metastatic foci, or

liver resection. We analyzed cancer specific 1-, 3-, 5- and 10-year survival of patients in treatment groups.

Results. The median cancer specific survival of patients who received only supportive care was 2.0 (95% CI 1.1–2.9) months, after any of the anticancer therapy methods application — 10.0 (95% CI 7.3–12.7) months. The median cancer specific survival in the chemotherapy group was 9.0 (95% CI 6.3–11.7) months, in the case of hepatotropic therapy — 20.0 (95% CI 10.9–29.1). The median cancer specific survival of patients receiving immunotherapy was 7.0 (95% CI 1.1–12.9), the survival plateau was reached after 48 months.

Conclusion. Metastatic uveal melanoma is characterized by a poor prognosis, including during therapy. Both hepatotropic and systemic therapy have limited efficacy. Further study of the tumor biology and immune microenvironment is required in order to determine possible targets of exposure.

Key words: uveal melanoma, metastases, chemotherapy, immunotherapy, hepatic artery chemoembolization, cancer specific survival

Сведения об авторах:

Жерко Ирина Юрьевна, врач-офтальмолог ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова». 223040, Республика Беларусь, Минская область, Минский район, аг, Лесной, zherko.irina@mail.ru

Науменко Лариса Владимировна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории онкопатологии головы и шеи с группой онкопатологии центральной нервной системы, ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова». 223040, Республика Беларусь, Минская область, Минский район, аг, Лесной, larisana@mail.ru

Жуляева Екатерина Павловна, врач-офтальмолог ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова». 223040, Республика Беларусь, Минская область, Минский район, аг, Лесной, kukuuu@yandex.by

Евмененко Аlesia Александровна, канд. мед. наук, специалист группы статистики и анализа отдела организации противораковой борьбы ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» 223040, Республика Беларусь, Минская область, Минский район, аг, Лесной, evmenenkoalesya88@gmail.com

Корсик Владислав Юрьевич, врач-онколог ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» Минск, Беларусь, vlad.korsik@gmail.com

Портянко Анна Сергеевна, д-р мед. наук, заведующий Республиканской молекулярно-генетической лабораторией канцерогенеза ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» Минск, Беларусь, a_port@mail.ru

Zherka Iryna, ophthalmologist, Belarus National Cancer Center, 223040, Belarus, Minsk region, Lesnoy, zherko.irina@mail.ru

Naumenko Larisa, Cand. Med. Sci., leading researcher, Laboratory of the head and neck oncopathology with a group of oncopathology of the central nervous system, Belarus National Cancer Center. 223040, Belarus, Minsk region, Lesnoy, larisana@mail.ru

Zhilyayeva Katsiaryna, ophthalmologist, Belarus National Cancer Center, 223040, Belarus, Minsk region, Lesnoy, kukuuu@yandex.by

Evmenenko Alesia, Cand. Med. Sci, Specialist of the group of statistics and analysis of the department of organization of anti-cancer control, Belarus National Cancer Center, 223040, Belarus, Minsk region, Lesnoy, evmenenkoalesya88@gmail.com

Korsik Vladislav, oncologist, Belarus National Cancer Center, 223040, Belarus, Minsk region, Lesnoy, vlad.korsik@gmail.com

Portianko Anna, Doc. Med. Sci, Belarus National Cancer Center, 223040, Belarus, Minsk region, Lesnoy, a_port@mail.ru

Н.А. Абдугаффарова¹, С.Г. Умарова¹, А.С. Джусраев^{1,2}

Роль цитоморфологических исследований в скрининге рака шейки матки в Республике Таджикистан

¹ Государственное учреждение «Республиканский онкологический научный центр», г. Душанбе, Таджикистан

² Государственное учреждение Национальный медицинский центр «Шифобахш», отделение патологической анатомии, г. Душанбе, Таджикистан

Введение. В настоящее время в развитых странах в качестве основного скринингового инструмента используется вирусологический скрининг, а служба цитологического контроля по Папаниколау идет в качестве вспомогательного инструмента. Для стран с ограниченными финансовыми ресурсами ВОЗ рекомендованы различные варианты стратегии визуального скрининга, получившие название «скрининг, диагностика и лечение».

Цель исследования. Выбор оптимальной экономически обоснованной для нашей страны модели использования цитологических исследований на фоне расширяющегося популяционного визуального скрининга рака шейки матки.

Материалы и методы. Использованы данные официальной статистики и результаты пилотного проектирования стратегии ВОЗ «скрининг и лечение» в районе Кушонийн Хатлонской области и Б. Гафуровском районе Согдийской области Республики Таджикистан.

Результаты. Как показало настоящее исследование в течение последних десятилетий в Республике Таджикистан цитологический скрининг рака шейки матки пришел в полный упадок и за последние годы охватывает только 4,73% женщин репродуктивного возраста. Цитологические исследования мазков шейки матки в стране выполняются только в качестве дополнительного теста при подозрении на цервикальную интраэпителиальную неоплазию. В связи с существующими экономическими проблемами в стране с 2016 г. пилотным способом стал внедряться визуальный скрининг, рекомендованный ВОЗ для стран с ограниченными ресурсами. Первые результаты пилотного внедрения визуального скрининга показали его высокую эффективность при низкой экономической затратности. Однако, вопрос о роли проведения цитологических исследований на фоне охвата населения визуальным скринингом остается неясным. Подтверждена экономическая обоснованность масштабной реорга-

низации цитоморфологической поддержки скрининга рака шейки матки в Республике Таджикистан.

Выводы. В условиях Республики Таджикистан в результате повсеместного охвата населения визуальным скринингом цитологические исследования по Папаниколау будут служить в качестве вспомогательного инструмента и могут быть реорганизованы на базе Республиканского онкологического научного центра и его областных и межрайонных подразделений.

Ключевые слова: рак шейки матки, папилломавирусная инфекция, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, цитологический скрининг, визуальный скрининг, стратегия ВОЗ

Введение

После приобретения независимости в 1992 г. таджикская система здравоохранения находится на этапе сложного переходного периода на новую систему организации первичной медико-санитарной помощи, основанной на системе семейной медицины [1].

Ранее функционирующая система повсеместного скрининга рака шейки матки, основанная на традиционном методе цитологического исследования, в связи с известными проблемами недофинансирования системы здравоохранения, постепенно пришла в упадок, и страна стала нуждаться в оптимальном альтернативном методе скрининга. В настоящее время в развитых странах в качестве основного скринингового инструмента принят вирусологический скрининг, а служба цитологического контроля по Папаниколау используется в качестве вспомогательного инструмента. Данный подход, в свете последних рекомендаций ВОЗ, носит название «скрининг, диагностика и лечение» [2, 3].

Для стран с ограниченными финансовыми ресурсами ВОЗ рекомендованы различные варианты стратегии визуального скрининга, получившие название «скрининг и лечение» [4, 5]. Варианты применения визуального скрининга

зависят от полноты использования цитологии по Папаниколау. Организация цитологического скрининга связана с дополнительными финансовыми затратами на подготовку цитологов, специального оснащения, приобретения расходных материалов и налаженной системы контроля качества. Это, в свою очередь, увеличивает финансовое бремя на систему здравоохранения и негативно влияет на качество и полноту проведения скрининговых мероприятий.

Цель исследования — выбор оптимальной экономически обоснованной для нашей страны модели использования цитологических исследований на фоне расширяющегося популяционного визуального скрининга рака шейки матки (РШМ).

Материалы и методы

Внедрение визуального скрининга было осуществлено Министерством здравоохранения и социальной защиты населения при финансовой и технической поддержке Фонда народонаселения (UNFPA) в Республике Таджикистан.

Для проведения исследования были использованы данные официальной статистики [6], результаты пилотного проектирования стратегии ВОЗ «скрининг и лечение» в районе Кушониён Хатлонской области и Б. Гафуровском районе Согдийской области и результаты экономических затрат на администрирование, покрытие стоимости закупок для материально-технического оснащения и других процессов прямо или косвенно связанных с укреплением цитогистологической поддержки скрининговых мероприятий. Полученные данные были экстраполированы на национальном уровне.

В табл. 1 приведены основные индикаторы скрининга РШМ, которые были использованы при проведении данного исследования.

Таблица 1. Основные показатели проведенного скрининга рака шейки матки (РШМ) в двух пилотных районах (данные статистики 2017 г.)

Показатель	Район		Оба района
	Кушониён	Б. Гафуров	
Общее население в пилотных районах	228 143	362 154	590 297
Число женщин репродуктивного возраста	62 192	100 139	162 331
Число женщин целевой группы в возрасте 30–50 лет	28 700	43 874	72 574
Фактическое число женщин, прошедших через скрининг РШМ	26 691	41700	68 391
Процент охвата визуальным скринингом	93%	95%	94,2%
Число женщин, направленных на кольпоскопию	610	1617	2227
Число женщин, у которых выявлена цервикальная патология	450	582	1032
Число случаев ЦИН:			
ЦИН 1	26	32	58
ЦИН 2, ЦИН 3, рак in situ	11	57	68
Всего	37	89	126
Частота на 100 тыс. женщин	41,8	88,9	77,6
Число женщин, подвергшихся петлевой эксцизии	11	57	68
Число женщин у которых был выявлен РШМ	7	14	21
Частота на 100 тыс. женщин	11,2	13,9	12,9
Частота на 100 тыс. населения	3,1	3,9	3,55

Таблица 2. Медицинские учреждения, вовлеченные в пилотный визуальный скрининг РШМ

Участники проекта	Район		Всего по республике
	Кушониён	Б. Гафуров	
Количество сельских центров здоровья (врачебное учреждение)	22	32	961
Количество медицинских домов (доврачебное учреждение)	46	50	1711
Количество врачей (семейных и акушер-гинекологов) для вовлечения в скрининг РШМ	37 (25; 12)	115 (81; 34)	4297 (2403;1894)
Обеспеченность населения первичной врачебной помощью (на 10 000 населения)	1,5	3,0	4,66
Количество населения на 1 врача первичной медико-санитарной помощи	6579	3 290	2146
Количество морфологических (цитологических) лабораторий	1	1	18 (2)
Число морфологов (цитологов)	1 (1)	4	16 (3)
Число оснащенных цитоморфологических лабораторий	0	0	8

Материальные затраты были определены с учетом единичных расценок на оборудование, оснащение и приобретение расходных материалов, произведенных отраслями национальной экономики.

В табл. 2 приведены учреждения и кадровый состав, которые приняли участие при проведении визуального скрининга в пилотных районах и данные по республике в целом.

Оба скрининговых метода включали в себя проведение образовательных программ с учетом обучения специалистов, повышение информированности населения и получения информированного согласия на проведение исследования, проведение самих исследований, программное обеспечение по регистрации и обработке данных, а также организация системы контроля качества и мониторинга.

Для подсчетов были использованы реальные расходы на отдельные компоненты внедрения визуального скрининга в 2-х пилотных районах и тендерные расценки на приобретение товаров и услуг за последних 5 лет. Данные, полученные в результате проведения визуального скрининга в двух густонаселенных районах Хатлонской и Согдийской областей, были экстраполированы на национальном уровне.

Организация популяционного цитологического скрининга потребует укрепления службы цитологических лабораторий на базе патоморфологических лабораторий с учетом имеющегося оборудования и дооснащения или открытия новых лабораторий. В табл. 3 приведен перечень минимального оборудования для оснащения цитологического подразделения с учетом государственных тендерных расценок за последние 5 лет.

Приведенный перечень минимального оборудования не лишен недостатков и применим лишь для местных условий Республики Таджикистана с учетом доступности финансовых средств и текущей клинической практики. В обоих пилотных районах Кушониён Хатлонской области и Б. Гафуров Согдийской области был проведен комплекс организационных, учебных, тренинговых и информационных мероприятий среди всех участников программы: врачей и медсестер и целевых групп пациентов.

Статистическая обработка полученных данных проведена в программе Excel на основе анализа количественных показателей — сборе, выборке и сравнении номинальных значений, а также экстенсивных показателей (%).

Результаты

Из ранее существующей советской системы цитологических исследований в настоящее время в стране осталось только 7 функционирующих патоморфологических лабораторий с возможностью цитологического исследования. В табл. 4 прослежена тенденция активности проведения цитологических тестов по годам по всей республике, основанная на рутинном назначении исследования врачами столицы, а также областных и крупных городов республики.

Таблица 3. Минимальный перечень оборудования для организации новой цитологической лаборатории

Наименование	Количество единиц оборудования	Стоимость ед. оборудования в \$ США	Сумма в \$ США
Микроскоп световой стандартный	1	2850	2850
Устройство для подготовки и окрашивания препаратов на предметном стекле микроскопа ИВД, полуавтоматическое	1	6700	6700
Ручной стейнер для окрашивания препаратов на предметном стекле	1	100	100
Центрифуга настольная общего назначения	1	1450	1450
Весы лабораторные, электронные	1	280	280
Холодильник лабораторный	1	2400	2400
Шкаф для хранения микропрепаратов	2	4900	9800
Прикладное программное обеспечение для лабораторных анализаторов ИВД	1	1000	1000
Итого			24 580

Таблица 4. Количество выполненных цитологических исследований в стране по годам

Учреждение	Количество исследований				
	2016	2017	2018	2019	2020
Национальный медицинский центр «Шифобахш»	1257	609	491	1062	447
Республиканский онкологический научный центр	4426	4264	5141	6633	5490
Республиканский центр репродуктивного здоровья	980	640	255	423	134
Согдийский областной онкологический центр	5000	1360	1373	1448	3900
Хатлонский областной онкологический центр № 1, г. Бохтара	3000	1252	1028	661	830
Хатлонский областной онкологический центр № 2, г. Куляба	192	187	297	149	145
Горно-Бадахшанский областной онкологический центр, г. Хорога	–	–	514	386	525
Всего по стране	14 855	8312	9099	10 762	11 471
Всего за 5 последних лет	54 499				
Процент от общего числа нуждающихся женщин	4,73%*				

Примечание. * Расчет выполнен для всех женщин репродуктивного возраста с учетом обязательного скринингового осмотра хотя бы 1 раз в жизни.

Данный анализ показал крайне низкий охват женщин репродуктивного возраста цитологическими исследованиями, связанный с тем, что метод используется в качестве дополнительного теста в случаях подозрительных на наличие цервикальных интраэпителиальных неоплазий (ЦИН). Эти тесты были проведены, как правило женщинам, которые сами обратились в поликлинические учреждения для обследования по поводу имеющейся женской патологии.

Гипотетическое предположение повсеместного возобновления цитологического скрининга в республике потребует вложения дополнительных ресурсов. Прежде всего это потребует неизбежных расходов, направленных на поддержание существующей лабораторной цитогистологической службы для выявления ЦИН. Эти лаборатории нуждаются в укреплении кадрового потенциала, дополнительной комплектации с заменой устаревшего оборудования и обеспечении расходными материалами.

Повсеместная организация цитологического скрининга потребует открытия новых цито- и патогистологических лабораторий практически в каждом районе республики для улучшения доступа населения в различных географических условиях и сокращения расходов на логистику цитологического материала. В населенных пунктах с численностью населения менее 50 тыс. человек более рациональна организация достав-

ки в ближайший, более крупный район республики, который будет являться межрайонным уровнем. Данные представлены в табл. 5.

Исходя из приведенной табл. 5, для организации цитологического скрининга РШМ в республике помимо существующих 7 цитоморфологических лабораторий понадобится открытие новых 44 лабораторий. Всего для нужд республики необходимо, чтобы в стране функционировала 51 лаборатория. Следует отметить, что цитологическое оборудование в существующих лабораториях проработав срок не менее 20 лет устарело и нуждается в полной замене. В связи с этим стоимость расходов на оснащение существующих лабораторий приравнивается к оснащению новой лаборатории. В табл. 6 приведены другие статьи расходов для функционирования предполагаемой сети цитологических лабораторий.

Как показали вышеприведенные расчеты, для реорганизации цитологического скрининга стране потребуется заново организовать 44 новых цитологических лаборатории, и сумма инвестиций на приобретение оборудования и содержание службы может составить около 3 млн долларов США.

Полученные итоги подсчета затрат на организацию популяционного цитологического скрининга показывают, что необходимо найти разумный баланс между значительными расходами на

Таблица 5. Укрепление и организация лабораторного потенциала для цитологического скрининга РШМ

Регион республики	Количество существующих лабораторий	Открытие новых лабораторий	Общее количество
г. Душанбе (4 района, население 0,9 млн)	3	0	3
Районы республиканского подчинения (13 районов, население 2,1 млн)	0	9	9
Хатлонская область (26 районов, население 3,3 млн)	2	22	24
Согдийская область (18 районов, население 2,7 млн)	1	13	14
Горно-Бадахшанская автономная область (7 районов, население 0,22 млн)	1	0	1
ВСЕГО (68 районов, население 9,22 млн)	7	44	51
Стоимость оснащения 1 лаборатории (см. табл. 3)			24 580
Общая стоимость	172 060	1 081 520	1 253 580

Таблица 6. Экономический расчет основных компонентов организованного цитологического скрининга РШМ

Статья расходов	Стоимость одного этапа в \$ США	Количество	Общая стоимость в \$ США
Набор дополнительного персонала для цитологических лабораторий	320	44	14 080
Содержание новых цитологических лабораторий	2400	44	105 600
Расходный материал для цитологического исследования	3,5	107 400	375 900
Оборудование для укрепления патоморфологической службы	168 300	7	1 108 100
Расходный материал для патоморфологического анализа ЦИН	12	9600	115 200
Всего			1 718 880

организацию и содержание цитологических исследований по всей стране и рациональной версией ограниченного количества лабораторий для поддержания визуального скрининга. Опыт Таджикистана показал, что оптимальным подходом будет модернизация новым комплектом цитологического оборудования 7 существующих гистологических лабораторий онкологической службы на национальном, региональном и межрайонном уровнях. При втором варианте модернизации сумма расходов может снизиться в 7–8 раз.

Пилотное проектирование визуального скрининга позволило вывести единичные расценки на приобретение нового оборудования, расходных материалов, проведение самого скрининга и одновременного лечения. Как показано в табл. 7, расчеты были выведены с учетом экстраполяции на национальном уровне в 68 городах и районах республики в 88 учреждениях первичной медико-санитарной помощи при участии 1,151 млн женщин в возрасте 30–50 лет, которые были отобраны в результате визуального скрининга и направлены для верификационного осмотра и незамедлительного лечения.

Экстраполяция на национальном уровне установила расчетный показатель — 3562 женщин, которые могут быть выявлены в результате повсеместного охвата визуальным скринингом и которые нуждаются в петлевой эксцизии. Ежегодный прирост числа женщин этой категории (достижение 50-летнего возраста) может составить 33,2 тыс. Исходя из показателя, полученного в результате выявления 77,6 случаев ЦИН на 100 тыс. женщин репродуктивного возраста, ежегодный прирост может составить 25–30 новых случаев. Как показали вышеприведенные данные, стоимость повсеместного охвата населения визуальным скринингом может обойтись государству в 2 раза ниже стоимости цитологического скрининга, а в дальнейшем для поддержания ежегодных нужд будут требоваться расходы в размере около \$17,8 тыс.

Обсуждение

Несмотря на то, что в развитых странах вирусологический, а в странах с развивающейся экономикой визуальный скрининг вытеснили цитологический скрининг в качестве основного скринингового инструмента, последний не только не потерял своей значимости, но и стал более точным и прочно занял достойное место в системе общественного и клинического здравоохранения. В последние десятилетия отмечается повышение качества цитологических исследований: улучшение качества образцов, подготовка специалистов-цитологов, налаживание системы контроля; на смену обычным цитологическим исследованиям пришли более современные методы жидкостной цитологии [7–10]. Экономические затраты на организацию и содержание цитологической службы для стран с ограниченными ресурсами являются дополнительными барьерами, препятствующими полномасштабному организованному цитологическому скринингу [5].

Министерство здравоохранения и социальной защиты населения совместно с американским фондом по народонаселению разработали первый пилотный проект по внедрению скрининга рака шейки матки в соответствии с последними рекомендациями ВОЗ [11–13]. Данная программа была поддержана японской организацией HelloSmile. Данный пилотный проект преследовал цель внедрения визуального обнаружения цервикальной патологии шейки матки, включая диагностику и лечения в двух пилотных регионах: г. Бохтар Хатлонской области и р/н Б. Гафуров Согдийской области. Проект позволил улучшить доступ сельских жителей, проживающих в труднодоступных регионах, к скрининговым диагностическим и лечебным услугам, направленным на предупреждение и излечение предраковой патологии шейки матки.

Как показали результаты настоящего исследования экономические затраты на организацию

Таблица 7. Экономический расчет основных компонентов организованного визуального скрининга РШМ

Статья расходов	Стоимость ед. статьи расходов	Количество	Общая стоимость в \$ США
Расходный материал на проведение визуального осмотра	0,53	1 151 600	610 356
Приобретение кольпоскопической системы для диагностики и лечения	6500	88	572 000
Приобретение оборудования для петлевой эксцизии (Фотек)	4200	88	369 600
Расходный материал на проведение эксцизии	8,24	3562	29 352
Всего			1 581 308
Для поддержания ежегодной прибавки целевых групп			
Расходный материал на проведение визуального осмотра	0,53	33 200	17 596
Расходный материал на проведение эксцизии	8,24	27	222
Всего			17 818

цитологического скрининга в масштабе всей страны могут составить около \$3 млн, из которых на содержание и ежегодные расходы потребуется около 60% от стоимости инвестиций на модернизацию существующих и организацию новых цитологических лабораторий. Укрепление цитологической службы на базе Республиканского онкологического научного центра и его структурных областных подразделений будет оптимальным решением дальнейшего развития этой службы. В системе общественного здравоохранения будет более правильным решением организовать цитологический скрининг после предварительного скринингового отбора женщин, выявленных путем визуального скрининга.

Выводы

1. Рекомендованная ВОЗ стратегия визуального скрининга является оптимальной альтернативой цитологическому скринингу для охвата населения сельских регионов, где проживает более 80% населения страны, среди которых 1/3 составляет бедное население, проживающее в географически труднодоступной местности.

2. Цитологический скрининг РШМ для Республики Таджикистан является экономически необоснованным скрининговым инструментом.

3. Цитологическое и гистологическое исследования являются вспомогательным инструментом для поддержки рекомендуемого ВОЗ визуального скрининга, и должны быть включены в алгоритм дальнейшей диагностики предраковых заболеваний шейки матки у женщин, которые прошли первичный скрининговый отбор.

4. Для возобновления службы цитологической диагностики РШМ система здравоохранения Республики Таджикистан нуждается в дополнительных инвестициях, необходимых для ее организации на межрайонном, областном (региональном) и национальном уровнях. Ее необходимость обоснована организацией первичной цитологической диагностики, в дополнение к системе визуального скрининга, которая в Таджикистане пока проходит на пилотном уровне.

5. Результаты настоящего исследования могут послужить основой для дальнейшего расширения пилотного проекта по охвату населения визуальным скринингом.

Вклад авторов:

Абдугаффарова Н.А., Умарова С.Г. — концепция и дизайн исследования;

Абдугаффарова Н.А., Джураев А.С. — сбор и обработка материала;

Абдугаффарова Н.А., Умарова С.Г. — написание текста;

Умарова С.Г. — редактирование.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Благодарности

Авторы исследования выражают благодарность Министерству здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, фонду Hellosmile, а также Американскому фонду народонаселения (UNFPA), которые начали первый пилотный проект в республике по раннему выявлению и лечению предраковых заболеваний шейки матки с целью снижения частоты, показателей заболеваемости и смертности рака шейки матки в 2 пилотных проектах Таджикистана. Американская программа развития (UNDP) также оказала финансовую поддержку этому проекту.

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальная стратегия здоровья населения Республики Таджикистан на период до 2030 г.: утвержден Постановлением Правительства Республики Таджикистан 30.09.2021, № 414, г. Душанбе. [National health strategy of the population of the Republic of Tajikistan for the period up to 2030: approved by the Decree of the Government of the Republic of Tajikistan on September 30, 2021, № 414, Dushanbe (In Russ.)].
2. Всемирная организация здравоохранения. Вирус папилломы человека и рак шейки матки // ВОЗ, 2019 г. [World Health Organization. Human papillomavirus and cervical cancer // WHO. 2019 (In Russ.)]. doi:www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer
3. WHO guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2–3 and glandular adenocarcinoma in situ: Cryotherapy, large loop excision of the transformation zone (LEEP/ LLETZ), and cold knife conization. Geneva, World Health Organization. 2014.
4. WHO cervical cancer prevention and control costing tool (C4P). Geneva, World Health Organization. 2012. doi:www.who.int/nuvi/hpv/cervical_cancer_costing_tool/en/index.html, accessed 24 October 2013.
5. Всемирная организация здравоохранения. Комплексная борьба с раком шейки матки, 2-е издание. 2014 г. // ВОЗ, 2018 г. [World Health Organization. Integrated control of cervical cancer, 2nd edition. 2014 // WHO, 2018 (In Russ.)]. doi:www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0007/383452/c4gep-rus.pdf
6. Здоровье населения и деятельность учреждений здравоохранения в 2019 г.: Государственное учреждение республиканский центр статистики и медицинской информации Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан. Душанбе, 2020:368 [Health of the population and the activities of health care institutions in 2019: State institution republican center for statistics and medical information of the Ministry of Health and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan. Dushanbe, 2020:368 (In Russ.)].
7. Актанко А.П., Бойцова Т.Ю., Климович Н.М. Результаты цитологического скрининга мазков-отпечатков шейки матки как маркера интраэпителиальных патологических изменений // Здравоохранение Дальнего Востока

- ка. 2018;2:51-54 [Aktanko AP, Boytsova Tyu, Klimkovich NM. Results of cytological screening of cervical smears as a marker of intraepithelial pathological changes // Healthcare of the Far East. 2018;2:51-54 (In Russ.)].
8. Белорусско-итальянский пилотный проект по скринингу рака шейки матки // Республика Беларусь. Минск, 2018 [Belarusian-Italian pilot project for cervical cancer screening // Republic of Belarus. Minsk, 2018 (In Russ.)]. doi:www.belta.by/regions/view/belorusko-italijanskij-pilotnyj-proekt-po-skriningu-raka-shejki-matki-realizuetjsja-v-gomelskoj-oblasti-302630-2018/
 9. Цхай В.Б., Круглова Д.Ю., Савченко А.А. Эффективность цитологического скрининга и вакцинации против вируса папилломы человека в профилактике рака шейки матки // Сибирское медицинское обозрение. 2011;3:8-13 [Tskhai VB, Kruglova DYu, Savchenko AA. The effectiveness of cytological screening and vaccination against human papillomavirus in the prevention of cervical cancer // Siberian Medical Review. 2011;3:8-13 (In Russ.)].
 10. Nasser SM, Cibas ES, Crum CP, Faquin WC. The significance of the Papanicolaou smear diagnosis of low-grade squamous intraepithelial lesion cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion // Cancer. 2003;99(5):272-6.
 11. Дэвис Ф. Разработка национальных планов программ организованного скрининга на рак шейки матки в странах Восточной Европы и Центральной Азии // Фонд народонаселения ООН и Европейская ассоциация онкологического совета. 10.11.2015 [Davis F. Development of national plans for organized screening programs for cervical cancer in Eastern Europe and Central Asia // UN Population Fund and European Association of Cancer Council. 10.11.2015 (In Russ.)].
 12. Daiva Vaitkiene. Mission report on situation analyses and needs assessment on prevention of cervical cancer in Tajikistan // Dushanbe, Tajikistan. 2012:12.

Поступила в редакцию 08.12.2021 г.

N.A. Abdugaffarova¹, S.G. Umarova¹, A.S. Dzhouraev^{1,2}

The role of cytomorphological studies in screening cervical cancer in the Republic of Tajikistan

¹ State institution «Republican scientific center for oncology», Dushanbe, Tajikistan

² State institution «National medical center «Shifobakhsh», Department of pathology, Dushanbe, Tajikistan

Introduction. Currently, in developed countries, virological screening is used as the main screening tool, and the Papanicolaou cytological control service is used as an auxiliary one. For countries with limited financial resources, WHO has recommended various options for an imaging screening strategy called «screening, diagnosis and treatment».

Aim. The choice of the optimal model for the use of cytological studies, economically justified for our country, against the background of the expanding population-based visual screening of cervical cancer.

Material and methods. The data of official statistics and the results of the pilot design of the WHO screening and treatment strategy in the Kushoniyon district of the Khatlon region and B. Gafurov district of the Sughd region were used.

Results. As this study has shown, over the past decades in the Republic of Tajikistan, cytological screening for cervical cancer has fallen into complete decline and in recent years provides only 4.73% of women of reproductive age. Cytological examinations of cervical smears in the country are performed only as an additional test in cases of suspected cervical intraepithelial neoplasia. Due to the existing economic problems in the country, since 2016, the visual screening recommended by WHO for countries with limited resources has been introduced in a pilot way. The first results of the pilot implementation of visual screening have shown its high efficiency at a low economic cost. However, the question of the role of cytological studies against the background of coverage of the population with visual screening remains unclear. The economic feasibility and scale of the reorganization of cytomorphological support for cervical cancer screening in the Republic of Tajikistan was confirmed.

Conclusions. In the conditions of the Republic of Tajikistan, as a result of the widespread coverage of the population with visual screening, Papanicolaou cytological studies will serve as an auxiliary tool and can be reorganized on the basis of the Republican Cancer Research Center and its regional and interdistrict divisions.

Key words: cervical cancer; papillomavirus infection; cervical intraepithelial neoplasia; cytological screening; visual screening; WHO strategy

Сведения об авторах

Абдугаффарова Нилуфар Абдукажжоровна, соискатель ученой степени канд. мед. наук, врач-онкогинеколог отделения репродуктологии, ГУ «Республиканский онкологический научный центр» Республики Таджикистан, 734025, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Абуали Сино, 58, Nilufar.Abdugaffarova@mail.ru

Умарова Саида Гайратовна, д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии и лучевой диагностики, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, 734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 139, saida.umarova@bk.ru

Джурраев Алим Салимович, заведующий отделением патологической анатомии Государственного учреждения Национального медицинского центра «Шифобахш», 734025, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. И. Сомони, 59а, alim-djouraev@mail.ru

Abdugaffarova Nilufar Abdukakhhorovna, applicant for the degree of candidate of medical sciences, oncogynecologist, Department of Reproductology, State Institution «Republican Cancer Research Center» of the Republic of Tajikistan, 734025, Republic of Tajikistan, Dushanbe, I. Somoni Ave., 59a, Nilufar.Abdugaffarova@mail.ru

Umarova Saida Gayratovna, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Oncology and Radiation Diagnostics, Avicenna Tajik State Medical University, 734003, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Rudaki Ave., 139, saida.umarova@bk.ru

Juraev Alim Salimovich, Head of the Department of Pathological Anatomy of the State Institution of the National Medical Center «Shifobakhsh», 734025, Republic of Tajikistan, Dushanbe, I. Somoni Ave., 59a, alim-djouraev@mail.ru

