

ISSN 0507-3758

ЖУРНАЛ ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ИЗДАНИЙ ВАК

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

5-2022

TOM 68 VOL. 68

PROBLEMS
IN ONCOLOGY

VOPROSY ONKOLOGII

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

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

5

ТОМ 68
2022

Problems in oncology / Voprosy onkologii

ОСНОВАН В ЯНВАРЕ 1955 ГОДА



Учредитель

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

Главный редактор

БЕЛЯЕВ А.М. (Санкт-Петербург)

Ответственный редактор

Семиглазова Т.Ю. (Санкт-Петербург)

Научные редакторы

Арсеньев А.И. (Санкт-Петербург)

Багненко С.С. (Санкт-Петербург)

Новик А.В. (Санкт-Петербург)

Новиков С.Н. (Санкт-Петербург)

Редакционная коллегия

Артемяева А.С. (Санкт-Петербург)

Багненко С.Ф. (Санкт-Петербург)

Балдуева И.А. (Санкт-Петербург)

Барчук А.А. (Санкт-Петербург)

Берлев И.В. (Санкт-Петербург)

Бусько Е.А. (Санкт-Петербург)

Владиминова Л.Ю. (Ростов-на-Дону)

Гафтон Г.И. (Санкт-Петербург)

Гранов Д.А. (Санкт-Петербург)

Имянитов Е.Н. (Санкт-Петербург)

Каприн А.Д. (Москва)

Карачун А.М. (Санкт-Петербург)

Кит О.И. (Ростов-на-Дону)

Комаров Ю.И. (Санкт-Петербург)

Крживицкий П.И. (Санкт-Петербург)

Криворотко П.В. (Санкт-Петербург)

Кулева С.А. (Санкт-Петербург)

Левченко Е.В. (Санкт-Петербург)

Малек А.В. (Санкт-Петербург)

Моисеенко В.М. (Санкт-Петербург)

Омельяновский В.В. (Москва)

Орлова Р.В. (Санкт-Петербург)

Петров С.Б. (Санкт-Петербург)

Прохоров Г.Г. (Санкт-Петербург)

Проценко С.А. (Санкт-Петербург)

Раджабова З.А. (Санкт-Петербург)

Ратников В.А. (Санкт-Петербург)

Решетов И.В. (Москва)

Рубцова Н.А. (Москва)

Семиглазов В.В. (Санкт-Петербург)

Солодкий В.А. (Москва)

Стилиди И.С. (Москва)

Топузов Э.Э. (Санкт-Петербург)

Ульрих Е.А. (Санкт-Петербург)

Филатова Л.В. (Санкт-Петербург)

Хатьков И.Е. (Москва)

Чойнзон Е.Л. (Томск)

Редакционный совет

Алиев Д.А. (Баку, Азербайджан)

Анисимов В.Н. (Санкт-Петербург)

Берштейн Л.М. (Санкт-Петербург)

Важенин А.В. (Челябинск)

Иванов С.А. (Обнинск)

Кайдарова Д.Р. (Алматы, Казахстан)

Канаев С.В. (Санкт-Петербург)

Кармазановский Г.Г. (Москва)

Кудайбергенова И.О. (Бишкек, Киргизия)

Лазарев А.Ф. (Барнаул)

Лемехов В.Г. (Санкт-Петербург)

Манукян Н.В. (Ереван, Армения)

Мерабишвили В.М. (Санкт-Петербург)

Полатова Д.Ш. (Ташкент, Узбекистан)

Поляков С.Л. (аг. Лесной, Белоруссия)

Семиглазов В.Ф. (Санкт-Петербург)

Трофимова Т.Н. (Санкт-Петербург)

Урманчиева А.Ф. (Санкт-Петербург)

Хасанов Р.Ш. (Казань)

Хусейнзода З.Х. (Душанбе, Таджикистан)

Founder

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

Editor-in-Chief

BELYAEV A.M. (St. Petersburg)

Deputy-Editor-in-Chief

Semiglazova T.Yu. (St. Petersburg)

Scientific editors

Arseniev A.I. (St. Petersburg)

Bagnenko S.S. (St. Petersburg)

Novik A.V. (St. Petersburg)

Novikov S.N. (St. Petersburg)

Editorial board

Artemyeva A.S. (St. Petersburg)

Bagnenko S.F. (St. Petersburg)

Baldueva I.A. (St. Petersburg)

Barchuk A.A. (St. Petersburg)

Berlev I.V. (St. Petersburg)

Busko E.A. (St. Petersburg)

Vladimirova L.Yu. (Rostov-on-Don)

Gafton G.I. (St. Petersburg)

Granov D.A. (St. Petersburg)

Imyanitov E.N. (St. Petersburg)

Kaprin A.D. (Moscow)

Karachun A.M. (St. Petersburg)

Kit O.I. (Rostov-on-Don)

Komarov Yu.I. (St. Petersburg)

Krzhivitskiy P.I. (St. Petersburg)

Krivorotko P.V. (St. Petersburg)

Kuleva S.A. (St. Petersburg)

Levchenko E.V. (St. Petersburg)

Malek A.V. (St. Petersburg)

Moiseenko V.M. (St. Petersburg)

Omelyanovskiy V.V. (Moscow)

Orlova R.V. (St. Petersburg)

Petrov S.B. (St. Petersburg)

Prokhorov G.G. (St. Petersburg)

Protsenko S.A. (St. Petersburg)

Radzhabova Z.A-G. (St. Petersburg)

Ratnikov V.A. (St. Petersburg)

Reshetov I.V. (Moscow)

Rubtsova N.A. (Moscow)

Semiglazov V.V. (St. Petersburg)

Solodkiy V.A. (Moscow)

Stilidi I.S. (Moscow)

Topuzov, E.E. (St. Petersburg)

Ulrikh E.A. (St. Petersburg)

Filatova L.V. (St. Petersburg)

Khatkov I.E. (Moscow)

Choynzonov E.L. (Tomsk)

Editorial council

Aliev D.A. (Baku, Azerbaijan)

Anisimov V.N. (St. Petersburg)

Berstein L.M. (St. Petersburg)

Vazhenin A.V. (Chelyabinsk)

Ivanov S.A. (Obninsk)

Kaidarova D.R. (Almaty, Kazakhstan)

Kanaev S.V. (St. Petersburg)

Karmazanovsky G.G. (Moscow)

Kudaibergenova I.O. (Bishkek, Kyrgyzstan)

Lazarev A.F. (Barnaul)

Lemekhov V.G. (St. Petersburg)

Manukyan N.V. (Yerevan, Armenia)

Merabishvili V.M. (St. Petersburg)

Polatova D.Sh. (Tashkent, Uzbekistan)

Polyakov S.L. (ag. Lesnoy, Republic of Belarus)

Semiglazov V.F. (St. Petersburg)

Trofimova T.N. (St. Petersburg)

Uрманчиева A.F. (St. Petersburg)

Khasanov R.Sh. (Kazan)

Huseinzoda Z.H. (Dushanbe, Tadjikistan)

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

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

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

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

Все права защищены
Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

Порядковый номер журнала: 619. Тираж 145 экз.
Подписано в печать: 18.10.2022 г.
Дата выхода в свет: 31.10.2022 г.

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

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

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

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

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

All rights reserved
Total or partial reproduction of the materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher
We take no responsibility for the contents of advertising materials

Serial number: 619. The circulation is 145 copies
Signed to print: 18.10.2022
Published by: 31.10.2022

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обзоры

Reviews

Кит О.И., Жукова Г.В., Толкачев О.Н., Сидельников Н.И., Фадеев Н.Б., Лукбанова Е.А., Шихлярова А.И.

Противоопухолевые факторы природного происхождения и некоторые подходы к разработке эффективных схем фитотерапии в онкологии (обзор литературы с включением результатов собственных исследований)

527

Kit O.I., Zhukova G.V., Tolkachev O.N., Sidelnikov N.I., Fadeev N.B., Lukbanova E.A., Shikhlyarova A.I.

Antitumor factors of natural origin and some approaches to the development of effective regimens of phytotherapy in oncology (literature review including the findings of authors' own research)

Бородавина Е.В., Исаев П.А., Польшин В.В., Ильин А.А., Крылов В.В., Плугарь А.К., Иванов С.А., Каприн А.Д.

Кожная токсичность при таргетной терапии злокачественных новообразований

539

Borodavina E.V., Isaev P.A., Polkin V.V., Ilin A.A., Krylov V.V., Plugar A.K., Ivanov S.A., Kaprin A.D.

Cutaneous toxicity of the targeted therapy of malignant neoplasms

Самсонов Д.В., Моисеенко А.Б., Карачун А.М.

Стратегия «Watch & Wait» в радикальном лечении рака прямой кишки: добиваемся полного ответа всеми способами?

548

Samsonov D.V., Moiseenko A.B., Karachun A.M.

Watch & Wait strategy in the radical treatment of rectal cancer: evoking a complete response by all means?

Вервекин И.В., Трушин А.А., Курсенко Р.В., Зайцев Д.А., Беляев М.А., Захаренко А.А.

Эмбрионально-ориентированная хирургия рака головки поджелудочной железы?

555

Vervekin I.V., Trushin A.A., Kursenko R.V., Zaitsev D.A., Belyaev M.A., Zakharenko A.A.

Embryonal-based surgery for pancreatic head cancer

Кочурова Е.В., Кудасова Е.О., Николенко В.Н., Панферова О.И.

Роль биомаркеров ротовой жидкости в диагностике рака слизистой оболочки полости рта

565

Kochurova E.V., Kudasova E.O., Nikolenko V.N., Panferova O.I.

The role of the saliva biomarkers in the diagnostics of the oral mucosal cancer

Бурлов Н.Н., Хрыков Г.Н., Алексеев С.М.

Доказательная медицина сегодня – преимущества и недостатки

571

Burlov N.N., Khrykov G.N., Alekseev S.M.

Today's evidence-based medicine: advantages and disadvantages

Статистика

Statistics

Юркова Ю.П., Мерабишвили В.М., Левченко Е.В.

Эпидемиология и выживаемость больных раком легкого, влияние COVID-19 (клинико-популяционное исследование)

576

Yurkova Yu.P., Merabishvili V.M., Levchenko E.V.

Epidemiology and survival of lung cancer patients, the impact of COVID-19. (clinical and population-based study)

Оригинальные статьи

Original research

А. Клинические исследования

А. Clinical research

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

Частота и спектр наследственных мутаций в гене TP53 в обширном исследовании российских пациенток с раком молочной железы

589

Stepanov I.A., Vasilyeva E.V., Sokolenko A.P., Imyaninov E.N.

The frequency and spectrum of hereditary mutations in the TP53 gene in an extensive study involving Russian breast cancer patients

Борискин Н.В., Авдалян А.М., Корюков М.А., Шилов А.В., Оскорбин И.П., Проценко Д.Н., Филипенко М.Л.

Иммуногистохимический профиль белков контроля клеточного цикла, пролиферации и дифференцировки атипического альвеолярного эпителия легкого с диффузным альвеолярным повреждением, вызванном COVID-19, в сравнении с аденокарциномой легкого

598

Boriskin N.V., Avdalyan A.M., Koryukov M.A., Shilov A.V., Oskorbin I.P., Protsenko D.N., Filipenko M.L.

Immunohistochemical profile of cell cycle control, proliferation and differentiation proteins of the pulmonary atypical alveolar epithelium with COVID-19-induced diffuse alveolar damage as compared to pulmonary [lepidic-growth] adenocarcinoma

<p>Тюрин В.И., Алексахина С.Н., Анускина А.А., Иевлева А.Г., Митюшкина Н.В., Преображенская Е.В., Романько А.А., Соколенко А.П., Харитонов Е.Д., Того А.В., Кулигина Е.Ш., Имянитов Е.Н.</p> <p>Использование комбинированного ПЦР-подхода для выявления транслокаций генов ALK, ROS1, RET в опухолях лёгкого</p>	605	<p>Tiurin V.I., Aleksakhina S.N., Anuskina A.A., Iyvelava A.G., Mitiushkina N.V., Preobrazhenskaya E.V., Romanko A.A., Sokolenko A.P., Kharitonova E.D., Togo A.V., Kuligina E.S., Imyanitov E.N.</p> <p>Combined PCR-based approach for analysis of ALK, ROS1, RET translocations in lung cancers</p>	
<p>Югай В.В., Никулин М.П., Козлов Н.А., Мазуренко Н.Н., Архири П.П., Филоненко Д.А., Абу-Хайдар О.Б., Стилиди И.С.</p> <p>Клинико-морфологические характеристики пациентов гастроинтестинальной стромальной опухоли с дефицитом сукцинатдегидрогеназы</p>	614	<p>Yugai V.V., Nikulin M.P., Kozlov N.A., Mazurenko N.N., Arkhiri P.P., Filonenko D.A., Abu-Khaidar O.B., Stilidi I.S.</p> <p>Clinical and morphological characteristics of patients of gastrointestinal stromal tumor with deficiency of succinate dehydrogenase</p>	
<p>Киселева Е.В., Нefeldьев Ф.С., Захаренко А.А., Зарайский М.И.</p> <p>Модель прогнозирования колоректального рака, основанная на определении уровня экспрессии микроРНК-21 в слюне и плазме</p>	622	<p>Kiseleva E.V., Nefedev F.S., Zakharenko A.A., Zaraiski M.I.</p> <p>A model for predicting colorectal cancer (CRC) based on determining the expression level of miRNA-21 in saliva and plasma</p>	
<p>Городнова Т.В., Соколенко А.П., Котив Х.Б., Иванцов А.О., Яковлева М.Г., Лавринович О.Е., Микая Н.А., Ибрагимов З.Н., Трифанов Ю.Н., Бондарев Н.Э., Смирнова О.А., Гусейнов К.Д., Бахидзе Е.В., Мешкова И.Е., Константинова Е.В., Урманчиева А.Ф., Берлев И.В., Беляев А.М., Имянитов Е.Н.</p> <p>Проспективное рандомизированное исследование по оценке эффективности схемы «митомycin C и цисплатин» (MP) в сравнении со стандартной химиотерапией первой линии у больных с распространенным BRCA1/2-ассоциированным РЯ (NCT04747717)</p>	628	<p>Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Kotiv Kh.B., Ivancov A.O., Yakovleva M.G., Lavrinovich O.E., Mikaya N.A., Ibragimov Z.N., Trifanov Y.N., Bondarev N.E., Smirnova O.A., Gusejnov K.D., Bakhidze E.V., Meshkova I.E., Konstantinova E.V., Urmancheeva A.F., Berlev I.V., Belyaev A.M., Imyanitov E.N.</p> <p>The prospective randomized trial evaluating the efficacy of the mitomycin C and cisplatin regimen (MP) versus standard first-line chemotherapy in patients with advanced BRCA1/2-associated ovarian cancer (NCT04747717)</p>	
<p>Щелкова О.Ю., Сушенцов Е.А., Софронов Д.И., Агаев Д.К., Усманова Е.Б., Вассерман Л.И., Исурина Г.Л.</p> <p>Динамика основных параметров качества жизни пациентов с опухолями костей таза после эндопротезирования индивидуальными имплантатами</p>	639	<p>Shchelkova O.Yu., Sushentsov E.A., Sofronov D.I., Agaev D.K., Usmanova E.B., Isurina G.L.</p> <p>Dynamics of the key parameters of quality of life in patients with pelvic bone tumors after endoprosthetics with individual implants</p>	
<p>Варуха А.П., Воробцова Е.С.</p> <p>Социальная работа в онкологии</p>	650	<p>Varukha A.P., Vorobtsova E.S.</p> <p>Social work in oncology</p>	
Клинический случай		Clinical practice	
<p>Масникова У.К., Мирочник М.В., Бакланова О.В., Демичев Э.Д., Тараненко А.В., Манькова Т.Л., Орышчак С.В., Дворниченко В.В.</p> <p>Метастаз рака почки в язык и кожу нижнего века</p>	658	<p>Masnikova U.K., Mirochnik M.V., Baklanova O.V., Demichev E.D., Taranenko A.V., Mankova T.L., Oryshchak S.V., Dvornichenko V.V.</p> <p>A rare metastasis to the tongue and skin of the lower eyelid</p>	
<p>Кит О.И., Харагезов Д.А., Милакин А.Г., Мирзоян Э.А., Лазутин Ю.Н., Сугак Е.Ю., Сухарь И.А.</p> <p>Первичная липосаркома переднего средостения у больного перенесшего вирусную пневмонию</p>	666	<p>Kit O.I., Kharagezov D.A., Milakin A.G., Mirzoyan E.A., Lazutin Yu.N., Sugak E.Yu., Sukhar I.A.</p> <p>Primary liposarcoma of the anterior mediastinum in a patient who underwent viral pneumonia</p>	
<p>Атюков М.А., Петров А.С., Скороход А.А., Земцова И.Ю., Новикова О.В., Мищеряков С.А., Мартынихина М.С., Жемчугова-Зеленова О.А., Яблонский П.К.</p> <p>Успешный опыт выполнения одномоментной видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии и видеоторакоскопической бронхопластической лобэктомии при центральном раке левого легкого</p>	674	<p>Atiukov M.A., Petrov A.S., Skorohod A.A., Zemtsova I.Yu., Novikova O.V., Micheryakov S.A., Martynikhina M.S., Zhgemchugova-Zelenova O.A., Yablonskii P.K.</p> <p>Successful experience of simultaneous video-assisted mediastinal lymphadenectomy and videothoracoscopic sleeve lobectomy for central cancer of the left lung</p>	

О.И. Кит¹, Г.В. Жукова¹, О.Н. Толкачев², Н.И. Сидельников², Н.Б. Фадеев²,
Е.А. Лукбанова¹, А.И. Шихлярова¹

Противоопухолевые факторы природного происхождения и некоторые подходы к разработке эффективных схем фитотерапии в онкологии (обзор литературы с включением результатов собственных исследований)

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

² ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР)», Москва

В обзоре рассматриваются сведения о факторах природного происхождения, перспективных для целей клинической онкологии, их преимуществах перед противоопухолевыми ксенобиотиками, представленности в арсенале средств отечественной и зарубежной медицины, а также некоторые современные подходы к разработке эффективных методов фитотерапии для лечения онкологических больных. Анализируются результаты ранее проведенных и современных отечественных исследований по выявлению перспективных для противоопухолевой и сопроводительной терапии факторов растительного происхождения, а также их синтетических аналогов. Представлены данные о ряде наиболее известных и широко распространенных фитохимических веществ, проходящих в настоящее время первые фазы клинических испытаний за рубежом. Рассматривается вопрос о целесообразности расширения показаний к применению некоторых растительных препаратов и фитохимических веществ, обладающих противоопухолевой активностью, которые в настоящее время используются в официальной и народной медицине для лечения неонкологических заболеваний. Обсуждаются результаты исследований по выявлению новых факторов комплексного противоопухолевого лечения, проведенных с участием авторов в ряде ведущих научно-исследовательских учреждений России. Анализируются известные и оригинальные подходы к разработке эффективных режимов фитотерапии. Обосновывается целесообразность использования принципов активационной терапии, основанной на теории общих неспецифических адаптационных реакций, разработанной Г. Селье и российскими учеными Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакиной и М.А. Уколовой, для повышения эффективности фитотерапии в онкологии.

Ключевые слова: противоопухолевое действие, фитохимические вещества, вторичные метаболиты, алкалоиды, системные эффекты, принципы активационной терапии

Состояние вопроса

В настоящее время биологически активные вещества природного происхождения по-прежнему рассматриваются в качестве важного источника новых противоопухолевых средств [1–3]. К основным преимуществам природных агентов по сравнению с препаратами-ксенобиотиками относятся селективность повреждающего действия и сбалансированность их влияния на организм, обусловленная более физиологичным действием природных субстанций, многообразием их мишеней, развитием антиоксидантных, противовоспалительных, иммуностропных, анальгезирующих, седативных и других эффектов, ослабляющих стрессорные изменения, вызванные злокачественным процессом [3–5]. Среди противоопухолевых препаратов, одобренных в мире к применению в клинике за предшествующий сорокалетний период, более половины составляют средства природного происхождения или их синтетические аналоги [2, 5].

На современном этапе противоопухолевые фитохимические факторы объединены в самостоятельную фармакологическую группу, включающую препараты на основе алкалоидов травы катарантуса розового (*Catharanthus roseus* (L.) G. Don, сем. *Apocynaceae*) — винбластин, винкристин; коры и хвои тисового дерева (*Taxus baccata* L., сем. *Taxaceae*) — таксаны; клубнелуковиц безвременника великолепного (*Colchicum speciosum* Steven, сем. *Melanthiaceae*) — колхицин и колхамин, а также подофиллотоксинов, выделенных из корневищ с корнями подофилла щитовидного (*Podophyllum peltatum* L., сем. *Berberidaceae*) — этопозид, тенипозид [1–3].

Следует заметить, что известные противоопухолевые антибиотики (доксорубин, антрацилин, блеомицин и др.) также имеют природное происхождение [4, 6]. Ранее водно-спиртовые и водные экстракты, полученные из различных частей растений, активные метаболиты которых послужили основой для создания противоопухолевых препаратов, использовались в народной медицине при лечении и для профилактики злокачественных опухолей различной локализации [2, 4, 6, 7].

В настоящее время в России и за рубежом продолжается поиск растений, вторичные метаболиты которых (алкалоиды, лектины, флавоноиды, сапонины, терпеноиды и др.) могут быть использованы в комплексном противоопухолевом лечении как в качестве прямых ингибиторов опухолевого роста, так и в качестве эффективных иммуномодуляторов, способствующих активизации системных и клеточных механизмов противоопухолевой резистентности [2, 6–8, 10]. Меньшая выраженность осложнений в случае применения средств природного происхождения и большая их доступность по сравнению с препаратами-ксенобиотиками обусловили появление в ряде стран этнических вариантов противоопухолевой фитотерапии в качестве основного ресурса лекарственного лечения онкологических больных [8, 9, 11, 12].

Наряду с общепризнанными противоопухолевыми средствами природного происхождения, в настоящее время имеется целый ряд субстанций с доказанным противоопухолевым действием, которые проходят I и II стадии клинических испытаний (преимущественно за рубежом). Так, интенсивно изучаются эффекты ресвератрола, полифенола (фитоалексина), вырабатываемого некоторыми растениями для обеспечения устойчивости к действию неблагоприятных факторов, при бактериальных и грибковых инфекциях [2, 3, 10, 13, 14]. Это соединение в заметных количествах содержится в кожице ягод винограда, семенах арахиса, ягодах клюквы и черники, а также присутствует в красном вине. Наряду с противовоспалительным и антиоксидантным действием было показано проапоптотическое влияние ресвератрола, реализуемое через множественные сигнальные пути. Результаты клинических исследований свидетельствовали о перспективности использования данного средства в лечении колоректального рака [10, 15].

К наиболее изученным соединениям также относится куркумин — диарилгептаноид, содержащийся в корневище куркумы длинной (*Curcuma longa* L., сем. *Zingiberaceae*), способный значительно (до 4 раз) ингибировать рост ксенографтов злокачественных опухолей человека у иммунодефицитных животных [11, 12, 16–18].

Показано, что антипролиферативное действие куркумина так же, как и в случае ресвератрола, может быть связано с активизацией целого ряда сигнальных путей. При этом, несмотря на низкую биодоступность данного фактора, была продемонстрирована его эффективность при использовании у больных раком молочной железы, шейки матки и толстой кишки [13, 19].

Большой интерес представляют результаты изучения соединений, содержащихся в растительных продуктах и широко употребляемых во многих странах. К веществам такого рода относится эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), составляющий более 50% полифенолов, содержащихся в листьях зеленого чая (*Camelia sinensis* L., сем. *Theaceae*), и являющийся наиболее эффективным и наиболее изученным его компонентом [2, 3, 14, 20, 21]. В экспериментах *in vitro* и на ксенографтах злокачественных опухолей у иммунодефицитных животных были продемонстрированы его проапоптотические эффекты, в том числе в отношении стволовых опухолевых клеток, а также способность ингибировать опухолевый ангиогенез [15, 16, 22, 23]. Получены обнадеживающие результаты при использовании данного фактора в лечении пациентов с карциномами поджелудочной железы, мочевого пузыря и легких [14, 16, 20, 21].

Хорошо известно противовирусное, противовоспалительное, иммуномодулирующее и антиоксидантное действие кверцетина, флавоноида, в значительном количестве присутствующего в овощах и фруктах [2, 17, 24, 25]. Были показаны его дозозависимые противоопухолевые и антимагистатические эффекты, осуществляемые за счет генерации активных форм кислорода, остановки клеточного цикла [18, 26], апоптоза, некроза [19, 27], а также аутофагии, подавления клеточной биоэнергетики и неоангиогенеза [17, 20, 25, 28]. При этом в низких дозах кверцетин проявлял химиопрофилактические свойства благодаря своей антиоксидантной активности, тогда как в высоких дозах действовал как прооксидант, проявляя цитотоксический эффект [21, 24]. Изучаются эффекты данного фактора у пациентов, страдающих раком простаты и плоскоклеточными карциномами [2, 3]. Влияние родственного кверцетину соединения рутинина исследуется у больных раком толстого кишечника. Помимо ряда эффектов, показанных для кверцетина, была отмечена способность рутинина снижать способность раковых клеток человека к адгезии и миграции [22, 29, 30].

В ряде случаев, когда речь идет о фитохимических препаратах уже утвержденных к использованию для лечения неонкологических заболеваний, возникает вопрос о расширении показаний к их применению на основе новых

сведений об их противоопухолевой активности. Так, артемизинин, сесквитерпеновый лактон, полученный из травы полыни однолетней (*Artemisia annua* L., сем. Asteraceae), широко известен своей противомаларийной активностью. В 2015 г. была вручена Нобелевская премия по медицине за создание препарата для лечения малярии из *A. annua*. Позже была показана его противоопухолевая цитотоксичность, которая могла быть реализована различными путями [23, 24], в том числе посредством ферроптоза — железозависимой неапоптотической гибели клеток [24, 34]. Полусинтетическое производное артемизинина — артесунат является средством первой линии лечения тяжелой малярии у детей и взрослых и, одновременно, обладает антиметастатической, антипролиферативной, проапоптотической, антиангиогенной активностью, поэтому интенсивно изучается сегодня как перспективный фактор терапии онкологических заболеваний [25, 35].

Широкий спектр разнообразных и выраженных лечебных свойств женьшеня, объединяющего под одним названием ряд растений рода *Panax* (сем. *Araliaceae*), включает цитотоксические эффекты в отношении злокачественных опухолей, осуществляемые путем индукции апоптоза и аутофагии [36, 37], а также посредством угнетения ангиогенеза [28, 38]. Противоопухолевое влияние субстратов этих растений связывают прежде всего с гинсенозидами — сапонинами корней женьшеня, определяющими выраженные адаптогенные, иммуномодулирующие свойства растений рода *Panax* [26, 27, 38, 39], их способность профилактики канцерогенеза [28, 40]. Таким образом, противоопухолевые эффекты женьшеня *in vivo*, очевидно, имеют преимущественно опосредованный характер и реализуются иммунными механизмами.

Помимо указанных выше факторов широко известен еще целый ряд фитохимических веществ, проходящих в настоящее время первые фазы клинических испытаний (бетулиновая кислота, генистеин, ликопин, апигенин и др.) [2, 3, 41]. Необходимо отметить, что все перечисленные соединения и другие, аналогичные им средства природного происхождения, а также их синтетические производные, часто могут быть использованы в качестве факторов сопровождающего лечения, сочетающих хемосенсибилизирующие и хемопротекторные свойства [3, 29, 30, 41, 42]. Данное обстоятельство имеет большое значение в силу необходимости снижения осложнений химиотерапии и острой актуальности проблемы развития множественной лекарственной устойчивости, резко ограничивающей возможности традиционного противоопухолевого лечения [31, 43, 44]. Было показано, что сенси-

билизирующие эффекты фитохимических соединений связаны с увеличением времени пребывания химиопрепаратов в опухолевых клетках, усилением экспрессии химиотерапевтических мишеней, подавлением репарации ДНК, процессами апоптоза и аутофагии. В то же время комплексное применение природных факторов и традиционных химиопрепаратов обеспечивало возможность заметного снижения доз противоопухолевых ксенобиотиков, что закономерно приводило к ослаблению их общетоксического действия [2, 3].

Как уже упоминалось, различные национальные медицинские школы могут иметь свои перечни потенциальных и фактически используемых противоопухолевых средств, определяемые местной флорой, географическими и этнографическими особенностями, а также экономической ситуацией [8, 9, 11, 12, 32, 47]. В частности, в Мексике, отличающейся исключительным разнообразием флоры и обширными сведениями о лекарственных растениях, накопленных народной медициной, получены данные об активности в отношении колоректального рака экстрактов 39 видов растений, принадлежащих к 25 семействам. При этом было показано, что действие некоторых субстанций сопоставимо с эффектами антибиотиков антрациклинового ряда [8, 12]. Большой интерес представляет вопрос о противоопухолевом потенциале фитотерапии целого ряда других стран, в том числе Марокко, где растения являются основным источником лекарственных средств национальной медицины [33, 48].

Основные направления отечественных исследований. Некоторые результаты собственных исследований

Богатство и разнообразие отечественных природных ресурсов, а также наличие крупных научно-исследовательских центров создают благоприятные условия для выявления новых эффективных противоопухолевых факторов природного происхождения. В то же время, несмотря на географическое положение России, обусловившее наличие подходов, восходящих к европейской и азиатской медицине, и более разнообразную по видам растений Фармакопею по сравнению с европейским вариантом [34, 49], следует признать, что масштабы отечественных исследований пока недостаточны и число используемых в клинической онкологии фитохимических факторов невелико. При этом необходимо отметить приоритетность отдельных отечественных разработок. Так, во Всероссийском научно-исследовательском институте лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР) совместно

с НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина был создан препарат «винкристин» [35, 50], получивший мировое признание и входящий в настоящее время в реестр жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, утвержденный Правительством Российской Федерации.

В течение последних 30 лет наиболее активно изучались вторичные метаболиты лекарственных растений Сибири и Дальнего Востока (из корневищ шлемника байкальского, родиолы розовой, корней левзеи сафлоровидной, листьев подорожника большого, корневищ солодки голой, корневищ аконита байкальского и др.), часть из которых встречается также и в европейских регионах страны.

При этом был решен ряд важных вопросов отбора и стандартизации растительного сырья [36, 51, 52] и разработаны рекомендации по клиническому применению некоторых растительных субстанций в лечении и профилактике развития злокачественных опухолей, осложнений химио- и лучевой терапии с акцентом на адаптогенный, системный характер влияния их вторичных метаболитов [37–39, 53–55]. В последние годы использование некоторых из выявленных перспективных вторичных метаболитов этих растений рассматривается в качестве возможного варианта иммунотерапии злокачественных опухолей [40, 56].

В настоящее время создание эффективных методов фитотерапии в онкологии имеет ряд аспектов, разработка которых в отечественной науке идет в рамках общемировых тенденций. Они предусматривают создание комплексных фитопрепаратов, микронизацию лекарственных форм фитохимических соединений, синтез перспективных аналогов природных агентов на основе расчета оптимальных конформаций молекул и супрамолекулярных взаимодействий, а также разработку эффективных режимов применения растительных субстанций, в том числе, для реализации противоопухолевого потенциала препаратов, утвержденных ранее для лечения не онкологических заболеваний. К сожалению, за последние 20 лет основной поток отечественных работ в области противоопухолевой фитотерапии остался в границах доклинических исследований. И лишь отдельные разработки продемонстрировали свою перспективность в условиях клиники.

Так, была показана эффективность комплексного препарата «Фитомикс-40», созданного в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина на основе 40 лекарственных растений, включающих корень женьшеня, корневища родиолы розовой, элеутерококка, заманихи, листья лимонника, траву зверобоя и целый ряд других растительных источников [41, 57]. У больных распространенным

раком желудка, прошедших хирургическое лечение с последующей полихимиотерапией или без нее, применение «Фитомикса-40» способствовало улучшению общего состояния, вызывало снижение уровня онкомаркеров РЭА и СА-19.9 и существенное увеличение продолжительности жизни, практически в 3 раза по сравнению с показателем у пациентов, не принимавших указанный фитокомплекс. Таким образом, растительные композиции могут быть успешно использованы в качестве средств сопроводительной терапии в комплексном противоопухолевом лечении.

Использование наночастиц фитохимических соединений в виде липосом рассматривается в мировой науке в качестве перспективного подхода, направленного на увеличение биодоступности растительных субстанций и повышение эффективности фитотерапии онкологических и не онкологических заболеваний [2, 3]. Имеются убедительные данные о повышении противоопухолевой эффективности в результате наноструктурирования некоторых фитохимических веществ [12, 17, 18]. В то же время появляются отдельные сведения, указывающие на неоднозначность результатов такой микронизации растительных препаратов и более высокие значения минимальной ингибирующей концентрации исследованных субстанций при их интегрировании в липосомы по сравнению с этим показателем в случае их использования в свободной форме [42, 58]. Это может быть обусловлено замедлением освобождения действующих факторов из липосом, что указывает на необходимость определенной доработки методов микроструктурирования противоопухолевых средств природного происхождения.

Выявление эффективных фитохимических веществ впоследствии часто инициирует создание их синтетических аналогов с модифицированной структурой, направленной на увеличение числа лечебных средств и получение более эффективных факторов по сравнению с имеющимися в природе. Известные алкалоиды клубнелуковиц безвременника великолепного колхицин и, менее активный, колхамин являются представителями соединений трополонового ряда, молекулярная структура которых отличается наличием семичленного углеродного кольца [43, 59, 60]. В настоящее время наблюдается повышенный интерес к трополоновым алкалоидам, что во многом связано с выявлением в древесине растений семейства кипарисовых (*Cupressaceae*) терпеноидного алкалоида хинокитиола (β -туйяплицина), обладающего более высокой противоопухолевой активностью по сравнению с колхицином, демонстрирующего выраженную избирательность повреждающего действия на опухоль и множе-

ственность реализующих его механизмов [44, 61–63], отличающихся от механизма нарушения процессов формирования веретена деления, характерного для колхицина и колхамина [43, 60]. Как известно, хинокитиол относится к производным 1,2-трополлона. Согласно результатам компьютерного моделирования, интерес может представлять также и родственная молекулярная система 1,3-трополлона.

В последние годы международной группой исследователей с участием сотрудников Южного научного центра РАН (ЮНЦ РАН) и Южного федерального университета (ЮФУ) были разработаны методы синтеза и начато изучение эффектов производных 2-хинолил-1,3-трополлона [45, 64, 65]. Была показана противоопухолевая активность комплекса различных соединений, относящихся к указанной группе на целый ряд культур злокачественных клеток человека [46, 66]. В результате совместных исследований сотрудников ЮНЦ РАН, ЮФУ и НМИЦ онкологии (г. Ростов-на-Дону) в экспериментах *in vitro* была продемонстрирована более высокая (в 18 раз) по сравнению с цисплатином противоопухолевая активность одного из производных 2-хинолил-1,3-трополлона [47, 67], его способность к выраженному (на 65–75%) торможению роста подкожных ксенографтов культуры рака легкого человека А-549 у иммунодефицитных мышей, а также получены сведения, указывающие на возможность иммуномодулирующего влияния исследованного фактора [48, 68].

Одновременно с движением в русле общемировых тенденций в России продолжается поиск собственных перспективных для онкологии растительных источников с акцентом на выявление вторичных метаболитов, способных оказывать прямое токсическое действие на малигнизированные клетки. Прежде всего, интерес представляют алкалоидсодержащие растения с выраженным антибактериальным и противовирусным действием [49, 50, 69]. В то же время накапливаются сведения о прямом токсическом влиянии на опухолевые клетки флавоноидов, сапонинов, полисахаридов и других вторичных метаболитов [50, 51]. При этом имеются указания на более выраженную эффективность многокомпонентных растительных экстрактов по сравнению с действием отдельных фитохимических факторов [52, 73].

На современном этапе в поле зрения отечественных специалистов находятся представители целого ряда семейств высших растений (*Papaveraceae*, *Berberidaceae*, *Fabaceae*, *Nymphaeaceae*, *Onagraceae* и др.), ранее не ассоциировавшихся с задачами противоопухолевой фитотерапии. В частности, сотрудниками ВИЛАР была показана перспективность для применения

в онкологии алкалоида нуфлеина из корневищ кубышки желтой (*Nuphar lutea* L. Sm., сем. *Nymphaeaceae*) в 200 раз более эффективного, чем цисплатин в отношении клеток рака шейки матки человека [74], сапонины из семян каштана конского обыкновенного (*Aesculus hippocastanum* L., сем. *Hippocastanaceae*) эсцина [70, 73], галло-эллаго-таннинов из травы кипрея узколистного (*Chamaenerion angustifolium* L. Scop., сем. *Onagraceae*) [75] и некоторых других вторичных метаболитов лекарственных растений, используемых в терапии различных неонкологических заболеваний.

Несомненный интерес представляют алкалоиды травы маклей сердцевидной (*Macleaya cordata* (Willd.) R.Br.) и маклей мелкоплодной (*Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde) семейства маковых (*Papaveraceae*) — сангвинарин и хелеритрин, близкие по структуре, физико-химическим свойствам и спектру антимикробной активности. Ранее на их основе в ВИЛАР был создан оригинальный отечественный препарат «Сангвиритрин», отличающийся широким спектром противомикробного действия, в том числе, и в отношении многих полирезистентных штаммов [76, 77]. Было показано повреждающее действие алкалоидов маклей на целый ряд культур малигнизированных клеток, полученных из опухолей человека разной локализации (кожа, молочная железа, печень, желудок, легкие, клетки крови) [58, 77, 78]. В экспериментах с использованием ксенографтов рака желудка и гепатоцеллюлярной карциномы человека, трансплантированных иммунодефицитным животным, сангвинарин вызывал значительное (в 3–5 раз) торможение роста злокачественных новообразований [79, 80, 81]. При этом была показана безопасность применявшейся субстанции в терапевтических дозах и множественность механизмов реализации её противоопухолевого действия [79, 81, 82 и мн. др.]. Можно предположить, что противоопухолевое влияние алкалоидов травы маклей может быть усилено за счет системных эффектов, обусловленных их иммуностимулирующими свойствами [77, 82]. Таким образом, отечественный препарат «Сангвиритрин» может оказаться весьма эффективным средством комплексного противоопухолевого лечения.

Растительные факторы, перспективные для клинической онкологии, демонстрируют различные сочетания прямого и опосредованного (адаптогенного, системного) противоопухолевого действия [1, 40, 82]. При этом их влияние на малигнизированные клетки в культуре и сформировавшиеся опухоли в организме-опухоленосителе могут весьма значительно отличаться по механизмам. Преобладание и выраженность прямого или опосредованного

действия на развитие злокачественного процесса определяет возможное место фитохимических веществ или их синтетических аналогов в лечении и реабилитации онкологических больных, профилактике злокачественного процесса.

В качестве растения с широким спектром терапевтического и профилактического действия и выраженным системным влиянием, помимо растений рода женьшень (*Panax*, сем. *Araliaceae*), может рассматриваться таволга вязолистная (лабазник) (*Filipendula ulmaria* L. Maxim., сем. *Rosaceae*), имеющая богатый состав вторичных метаболитов различной структуры (флавоноиды, дубильные вещества, катехины, гликозиды и проч.), перспективных для лечения и реабилитации онкологических больных [83, 84]. Цветки *F. ulmaria* в настоящее время применяют практикующие фитотерапевты в качестве противоопухолевого, противовоспалительного, иммуностимулирующего, антиоксидантного, гепатопротекторного, ноотропного, адаптогенного и антигипоксического средства. При этом не было отмечено негативных эффектов, связанных с передозированием.

Результаты серии экспериментальных исследований, проведенных в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, свидетельствовали о выраженном профилактическом действии экстракта *F. ulmaria* в отношении химического [85–87] и радиационного канцерогенеза [88]. Все эти сведения позволяют рассматривать субстанции из цветков *F. ulmaria* в качестве факторов профилактики, реабилитации и сопровождающего лечения пациентов детского и старческого возраста, а также онкологических больных, имеющих коморбидные заболевания.

Известно, что направленность и выраженность системных эффектов различных действующих факторов в весьма значительной степени зависит от режимов их применения [89]. Так, при использовании экстракта цветков *F. ulmaria* как в качестве монофактора, так и в комбинации с цитостатиком циклофосфаном, были отмечены выраженные различия в эффектах воздействия на первичный очаг и метастазирование карциномы Льюиса у мышей линии C57Bl/6 в зависимости от дозы экстракта и сроков начала воздействия после трансплантации опухоли [84]. Существование подобных зависимостей определяет актуальность вопроса об управлении параметрами воздействия с целью повышения его эффективности.

Между тем, ранее в НМИЦ онкологии (г. Ростов-на-Дону) на основе открытия общих неспецифических антистрессорных адаптационных реакций организма [90] была разработана новая лечебная технология — активационная терапия и сформулированы основные принци-

пы формирования алгоритмов воздействия, направленные на повышения неспецифической, в том числе, противоопухолевой резистентности организма (принципы активационной терапии) [91–93]. Эти принципы учитывают индивидуальную чувствительность живых организмов к действию различных факторов и предусматривают возможность целенаправленного изменения интенсивности воздействия с акцентом на его минимизацию, а также сочетание факторов различной модальности (в том числе биологически активных веществ в малых дозах и слабых электромагнитных излучений биоэффективных частот). Это позволяет оптимизировать регуляторные и метаболические процессы и активизировать иммунные механизмы, увеличивать адаптационные ресурсы организма при наличии серьезных коморбидных заболеваний (в том числе при сахарном диабете и патологии щитовидной железы, широко распространенных у пожилых пациентов). В ходе многолетних исследований была показана возможность повышения противоопухолевой эффективности целого ряда средств природного происхождения и их аналогов (мумие, элеутерококк колючий, тималин, адреналин, препараты янтарной кислоты и некоторые другие) при их применении в соответствии с принципами активационной терапии [89, 92, 94]. По нашему мнению, эти подходы целесообразно использовать при разработке эффективных режимов применения растительных субстанций для целей клинической онкологии.

Заключение

Преимущества биологических эффектов большинства растительных субстанций и их аналогов по сравнению с действием препаратов-ксенобиотиков (селективная цитотоксичность, сбалансированное влияние на процессы в здоровых тканях, системное антистрессорное действие) позволяют рассматривать их в качестве факторов новых перспективных технологий лечения и реабилитации онкологических больных, профилактики развития злокачественного процесса.

Богатые природные и научные ресурсы создают условия для расширения и углубления отечественных исследований и восполнения дефицита эффективных фитохимических средств и методов сопровождающего лечения в онкологии. При этом интенсификацию исследований в русле общемировых тенденций, включающих клинические испытания ряда известных вторичных метаболитов с доказанной противоопухолевой активностью, разработку эффективных наночастичек растительных субстанций, синтез и изучение эффектов аналогов природных про-

тивоопухолевых факторов, целесообразно дополнить развитием собственных подходов, усиленных междисциплинарным взаимодействием. Они предусматривают комплексное изучение перспективных факторов, полученных из отечественных растительных источников, расширение показаний к использованию препаратов для лечения неонкологических заболеваний, продемонстрировавших противоопухолевое действие, а также оптимизацию режимов применения противоопухолевых растительных субстанций на основе принципов активационной терапии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Обзор подготовлен в соответствии с темами государственных заданий ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (№ 121031100253-3, № 121031100252-6) и ФГБНУ ВИЛАР [№ FGUU-2022-0009].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочарова О.А., Карпова Р.В., Бочаров Е.В. и др. Фитоадаптогены в биотерапии опухолей и гериатрии. (Часть 2) // Российский биотерапевтический журнал. 2020;9(3):12–20. doi:10.17650/1726-9784-2020-19-3-12-20 [Bocharova OA, Karpova RV, Bocharov EV et al. Phytoadaptogens in the tumours biotherapy and geriatrics (part 1) // Russian Journal of Biotherapy. 2020;19(2):13–21 (In Russ.)]. doi:10.17650/1726-9784-2019-19-2-13-21
2. Newman DJ, Cragg GM. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019 // J. Nat. Prod. 2020;83(3):770–803. doi:10.1021/acs.jnatprod.9b01285
3. Dehelean CA, Marcovici I, Soica C, Marius Mioc M et al. Plant-Derived Anticancer Compounds as New Perspectives in Drug Discovery and Alternative Therapy // Molecules. 2021;26:1109. doi:10.3390/molecules26041109
4. Aung TN, Qu Z, Kortschak RD, Adelson DL. Understanding the effectiveness of natural compound mixtures in cancer through their molecular mode of action. I // nt. J. Mol. Sci. 2017, 18:656. doi:10.3390/ijms18030656
5. Lin SR, Chang CH, Hsu CF et al. Natural compounds as potential adjuvants to cancer therapy: Preclinical evidence // Br. J. Pharmacol. 2020;177:1409–1423. doi:10.1111/bph.14816
6. Tewari D, Rawat P, Singh PK. Adverse drug reactions of anticancer drugs derived from natural sources // Food Chem. Toxicol. 2019;123:522–535. doi:10.1016/j.fct.2018.11.041
7. Cragg GM, Pezzuto JM. Natural products as a vital source for the discovery of cancer chemotherapeutic and chemopreventive agents // Med. Princ. Pract. 2016;25 (Suppl. 2):41–59. doi:10.1159/000443404
8. Толкачев О.Н., Толкачев В.Н., Шейченко О.П. и др. Растительные препараты на основе индольных алкалоидов, их производных и аналогов: биологическая активность // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2018;21(9):3–14. doi:10.29296/25877313-2018-09-01 [Tolkachev ON, Tolkachev VN, Sheichenko OP et al. In-dolealkaloids and their analogues: biological activity study // Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2018;21(9):3–14 (In Russ.)]. doi:10.29296/25877313-2018-09-01
9. Сасов С.А., Тотоева Н.Н., Толкачев В.Н. и др. Гидролизруемые галло-эллаго-танины кипрея узколистного (*Chamaenerion angustifolium* (L.) из биокolleкции питомника ботанического сада ФГБНУ ВИЛАР — перспективный источник для получения цитотоксических средств // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019;22(1):28–34. doi:10.29296/25877313-2019-01-04 [Sasov SA, Totoeva NN, Tolkachev VN et al. Hydrolyzable gallo-ellagi-tannins of *Chamaenerion angustifolium* (L.) Are prospecting cytotoxic sources for use in oncology // Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2019;22(1):28–34 (In Russ.)]. doi:10.29296/25877313-2019-01-04
10. Seca AML, Pinto DCGA. Plant secondary metabolites as anticancer agents: Successes in clinical trials and therapeutic application // Int. J. Mol. Sci. 2018;19:263. doi:10.3390/ijms19010263
11. Jacobo-Herrera NJ, Jacobo-Herrera FE, Zentella-Dehesa A et al. Medicinal plants used in Mexican traditional medicine for the treatment of colorectal cancer // Journal of Ethnopharmacology. 2016;179:391–402. doi:10.1016/j.jep.2015.12.042
12. El-Seedi HR, Yosri N, Khalifa SAM et al. Exploring natural products-based cancer therapeutics derived from egyptian flora // J. Ethnopharmacol. 2021;269:113626. doi:10.1016/j.jep.2020.113626
13. Kotecha R, Takami A, Espinoza JL. Dietary phytochemicals and cancer chemoprevention: A review of the clinical evidence // Oncotarget 2016;7:52517–5. doi:10.18632/oncotarget.9593.2529
14. de Melo FHM, Oliveira JS, Sartorelli VOB, Montor WR. Cancer chemoprevention: Classic and epigenetic mechanisms inhibiting tumorigenesis. What have we learned so far? // Front Oncol. 2018;8:644. doi:10.3389/fonc.2018.00644
15. Singh AP, Singh R, Verma SS et al. Health, benefits of resveratrol: Evidence from clinical studies // Med. Res. Rev. 2019;39:1851–1891. doi:10.1002/med.21565
16. Ranjan AP, Mukerjee A, Helson L et al. Efficacy of liposomal curcumin in a human pancreatic tumor xenograft model: Inhibition of tumor growth and angiogenesis // Anticancer Res. 2013;33:3603–3609.
17. Zhang L, Man S, Qiu H et al. Curcumin-cyclodextrin complexes enhanced the anticancer effects of curcumin. Environ // Toxicol. Pharmacol. 2016;48:31–38. doi:10.1016/j.etap.2016.09.021
18. Song Y, Cai L, Tian Z et al. Phytochemical curcumin-co-formulated, silver-decorated melanin-like polydopamine/mesoporous silica composites with improved antibacterial and chemotherapeutic effects against drug-resistant cancer cells // ACS Omega. 2020;5:15083–15094. doi:10.1021/acsomega.0c00912
19. Kunnumakkara AB, Harsha C, Banik K et al. Is curcumin bioavailability a problem in humans: Lessons from clinical

- trials // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2019;15:705–733. doi:10.1080/17425255.2019.1650914
20. Lazzeroni M, Guerrieri-Gonzaga A, Gandini S et al. A pre-surgical study of lecithin formulation of green tea extract in women with early breast cancer // *Cancer Prev. Res.* 2017;10:363–370. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-16-0298
 21. Musial C, Kuban-Jankowska A, Gorska-Ponikowska M. Beneficial properties of green tea catechins // *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:1744. doi:10.3390/ijms21051744
 22. Chen Y, Wang XQ, Zhang Q et al. (-)-Epigallocatechin-3-Gallate inhibits colorectal cancer stem cells by suppressing Wnt/ β -catenin pathway // *Nutrients.* 2017;9:572. doi:10.3390/nu9060572
 23. Zan L, Chen Q, Zhang L, Li X. Epigallocatechingallate (EGCG) suppresses growth and tumorigenicity in breast cancer cells by downregulation of miR-25 // *Bioengineered* 2019;10:374–382. doi:10.1080/21655979.2019.1657327
 24. Reyes-Farias M, Carrasco-Pozo C. The anti-cancer effect of quercetin: Molecular implications in cancer metabolism // *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:3177. doi:10.3390/ijms20133177
 25. Tang SM, Deng XT, Zhou J et al. Pharmacological basis and new insights of quercetin action in respect to its anti-cancer effects // *Biomed. Pharmacother.* 2020;121:109604. doi:10.1016/j.biopha.2019.109604
 26. Kedhari Sundaram M, Raina R, Afroze N et al. Quercetin modulates signaling pathways and induces apoptosis in cervical cancer cells // *Biosci. Rep.* 2019;39(8):BSR20190720. doi:10.1042/BSR20190720
 27. Ward AB, Mir H, Kapur N et al. Quercetin inhibits prostate cancer by attenuating cell survival and inhibiting anti-apoptotic pathways // *World J. Surg. Oncol.* 2018;16:108. doi:10.1186/s12957-018-1400-z
 28. Sturza A, Pavel I, Ancusa S et al. Quercetin exerts an inhibitory effect on cellular bioenergetics of the B164A5 murine melanoma cell line // *Mol. Cell Biochem.* 2018;447:103–109. doi:10.1007/s11010-018-3296-x
 29. Ben Sghaier M, Pagano A, Mousslim M et al. Rutin inhibits proliferation, attenuates superoxide production and decreases adhesion and migration of human cancerous cells // *Biomed. Pharmacother.* 2016;84:1972–1978. doi:10.1016/j.biopha.2016.11.001
 30. Nouri Z, Fakhri S, Nouri K et al. Targeting multiple signaling pathways in cancer: The rutin therapeutic approach // *Cancers.* 2020;12:2276. doi:10.3390/cancers12082276
 31. Circioban D, Ledeti A, Vlase G et al. Thermal degradation, kinetic analysis and evaluation of biological activity on human melanoma for artemisinin // *J. Therm. Anal. Calorim.* 2018;134:741–748. doi:10.1007/s10973-018-7497-z
 32. Jiang F, Zhou JY, Zhang D et al. Artesunate induces apoptosis and autophagy in HCT116 colon cancer cells, and autophagy inhibition enhances the artesunate-induced apoptosis // *Int. J. Mol. Med.* 2018;42:1295–1304. doi:10.3892/ijmm.2018.3712
 33. Guan X, Guan Y. Artemisinin induces selective and potent anticancer effects in drug resistant breast cancer cells by inducing cellular apoptosis and autophagy and G2/M cell cycle arrest // *J. BUON.* 2020;25:1330–1336.
 34. Wong YK, Xu C, Kalesh KA et al. Artemisinin as an anticancer drug: Recent advances in target profiling and mechanisms of action // *Med. Res. Rev.* 2017;37:1492–1517. doi:10.1002/med.21446
 35. Circioban D, Ledeti I, Suta LM et al. Instrumental analysis and molecular modelling of inclusion complexes containing artesunate // *J. Therm. Anal. Calorim.* 2020;142:1951–1961. doi:10.1007/s10973-020-09975-3
 36. Yoo H, Kim JM, Jo E et al. Modified Panax ginseng extract regulates autophagy by AMPK signaling in A549 human lung cancer cells // *Oncol. Rep.* 2017;37:3287–3296. doi:10.3892/or.2017.5590
 37. Kim J, Yoo JM, Kim JS et al. Anticancer effect of mountain ginseng // *Evid. Based Complement Alternat. Med.* 2020. doi:10.1155/2020/2584783
 38. Dai D, Zhang CF, Williams S et al. Ginseng on cancer: Potential role in modulating inflammation-mediated angiogenesis // *Am. J. Chin. Med.* 2017;45:13–22. doi:10.1142/S0192415X17500021
 39. Ratan ZA, Youn SH, Kwak YS et al. Adaptogenic effects of Panax ginseng on modulation of immune functions // *Journal of Ginseng Research.* 2021;45(1):32-40. doi:10.1016/j.jgr.2020.09.004
 40. Беспалов В.Г., Александров В.А., Семёнов А.Л. и др. Ингибирующий эффект биоженшеня на радиационный канцерогенез у крыс // *Вопросы онкологии.* 2012;58(2):248–252 [Bespalov VG, Semenov VA, Aleksandrov AL et al. Bioginseng inhibitory effect on radiation-induced carcinogenesis in rats // *Problems in oncology.* 2012;58(2):248–252 (In Russ.)].
 41. Ijaza S, Akhtar N, Shoai M et al. Plant derived anticancer agents: A green approach towards skin cancers // *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2018;103:1643–1651. doi:10.1016/j.biopha.2018.04.113
 42. Hu J, Yang J, Jiang S et al. Panaxquinquefolium saponins protect against cisplatin evoked intestinal injury via ROS-mediated multiple mechanisms // *Phytomedicine.* 2021;82:153446. doi:10.1016/j.phymed.2020.153446
 43. Varricchi G, Ameri P, Cadeddu C et al. Antineoplastic Drug-Induced Cardiotoxicity: A Redox Perspective // *Front Physiol.* 2018;9:167. doi:10.3389/fphys.2018.00167
 44. Vasan N, Baselg J, Hyman DM. A view on drug resistance in cancer // *Nature* 2019;575:299–309. doi:10.1038/s41586-019-1730-1
 45. Gupta SC, Kannappan R, Reuter S et al. Chemosensitization of tumors by resveratrol // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2011, 1215:150–160. doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05852.x
 46. De Oliveira Júnior RG, Christiane Adrielly AF, da Silva Almeida JRG et al. Sensitization of tumor cells to chemotherapy by natural products: A systematic review of preclinical data and molecular mechanisms // *Fitoterapia.* 2018;129:383–400. doi:10.1016/j.fitote.2018.02.025
 47. Efferth T, Li PC, Konkimalla VSB, Kaina B. From traditional Chinese medicine to rational cancer therapy // *Trends Mol. Med.* 2007;13:353–361. doi:10.1016/j.molmed.2007.07.001
 48. Bouyahya A, Bakri Y, El KKE et al. Antibacterial, antioxidant and antitumor properties of Moroccan medicinal plants: A review // *Asian Pacific Journal of Tropical Disease.* 2017;7(1):57–64. doi:10.12980/apjtd.7.2017D6-294
 49. Shikov AN, Pozharitskaya ON, Makarov VG et al. Medicinal plants of the Russian Pharmacopoeia; their history and applications // *J. Ethnopharm.* 2014;154(3):481–536. doi:10.1016/j.jep.2014.04.007
 50. Толкачев О.Н., Вичканова С.А., Шейченко О.П., Фатеева Т.В. Растительные препараты ФГБНУ ВИЛАР на основе алкалоидов: бисбензлизохинолины — биологическая активность (обзор) // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2018;21(11):3–15. doi:10.29296/25877313-2018-11-01 [Tolkachev ON, Vichkanova SA, Sheichenko OP, Fateeva

- T.V. Alkaloid contain in phytodrugs of VILAR: bisbenzyl-isoquinolines – biological activity (review) // Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2018;21(11):3–15 (In Russ.). doi:10.29296/25877313-2018-11-01
51. Дыгай А.М., Зуева Е.П., Разина Т.Г. и др. Система отбора природных соединений для использования в онкологической практике. Опыт работы Института фармакологии СО РАМН // Тихоокеанский медицинский журнал. 2010;2(40):10–15 [Dyigay AM, Zueva EP, Razina TG et al. Nature-occurring compound collection system in oncological practice. Scientific achievements of Institute of Pharmacology, Siberian branch of RAMS // Pacific Medical Journal. 2010;2:10–15 (In Russ.)].
 52. Зуева Е.П., Лопатина К.А., Разина Т.Г., Гурьев А.М. Полисахариды в онкологии. Российская академия медицинских наук, Сибирское отделение, Научно-исследовательский институт фармакологии. Томск, 2010 [Zueva EP, Lopatina KA, Razina TG, Guriev AM. Polysaccharides in oncology. Russian Academy of Medical Sciences, Siberian Branch, Research Institute of Pharmacology. Tomsk, 2010 (In Russ.)].
 53. Гольдберг Е.Д., Разина Т.Г., Зуева Е.П. и др. Растения в комплексной терапии опухолей. М.: изд-во РАМН, 2008 [Goldberg ED, Razina TG, Zueva EP et al. Plants in complex therapy of tumor treatment. M.: RAMN Publishing House, 2008 (In Russ.)].
 54. Нестерова Ю.В., Поветьева Т.Н., Суслов Н.И. и др. Создание новых лекарственных препаратов на основе алкалоидов и флавоноидов из растений Сибири // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008;S2:30–36 [Nesterova YuV, Povetieva TN, Suslov NI et al. Development of new drugs based on alkaloids and flavonoids from Siberian plants // Bulletin of experimental biology and medicine. 2008;S2:30–36] (In Russ.)].
 55. Пашинский В.Г. Теория фитотерапии. Томск, 2014 [Pashinskij VG. Theory of Phytotherapy. Tomsk, 2014 (In Russ.)].
 56. Safonova EA, Lopatina KA, Razina TG et al. Effects of Tussilago farfara L. Polysaccharides on the Expression of PD-1 (CD279) and PD-L1 (CD274) in Peripheral Blood and Tumor Tissue Lymphocytes in Mice with Lewis Lung Carcinoma // Bull Exp Biol Med. 2020;169:378–382. doi:10.1007/s10517-020-04891-w
 57. Бочарова О.А., Давыдов М.И., Клименков А.А. и др. Перспективы применения фитоадаптогена в лечении распространенного рака желудка // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2009;148(7):96–99. doi:10.1007/s10517-009-0652-6 [Bocharova OA, Davydov MI, Klimenkov AA et al. Prospects of using phytoadaptogen in the treatment of diffuse stomach cancer // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2009;148(7):82–85 (In Russ.). doi:10.1007/s10517-009-0652-6
 58. Луценко С.В., Громовых Т.И., Каширин В.В. и др. Исследование in vitro противоопухолевой и антимикробной активности препарата пэгилированных липосом с сангвинарином // Антибиотики и химиотерапия. 2018;63(3–4):3–7 [Lutsenko SV, Gromovykh TI, Kashirin VV et al. In vitro study of antitumor and antimicrobial activity of a preparation of pegylated liposomes with sanguinarine // Antibiotics and Chemotherapy. 2018;63(3–4):3–7 (In Russ.)].
 59. Alkadi H, Khubeiz MJ, Jbeily R. Colchicine: A Review on Chemical Structure and Clinical Usage // Infect. Disord. Drug Targets. 2018;18(2):105–121. doi:10.2174/1871526517666171017114901
 60. Lin Z-Y, Kuo C, Wu D, Chuang W. Anticancer effects of clinically acceptable colchicine concentrations on human gastric cancer cell lines // The Kaohsiung Journal of Medical Sciences. 2016;32:68–73. doi:10.1016/j.kjms.2015.12.006
 61. Seo JS, Choi YH, Moon JW et al. Hinokitiol induces DNA demethylation via DNMT1 and UHRF1 inhibition in colon cancer cells // BMC Cell Biology. 2017;18(1):14. doi:10.1186/s12860-017-0130-3
 62. Chen S-M, Wang B-Y, Lee C-H. Hinokitiol up-regulates miR-494-3p to suppress BMI1 expression and inhibits self-renewal of breast cancer stem/progenitor cells // Oncotarget. 2017;8(44):76057–76068. doi:10.18632/oncotarget.18648
 63. Zhang G, He J, Ye X et al. -Thujaplicin induces autophagic cell death, apoptosis, and cell cycle arrest through ROS-mediated Akt and p38/ERK MAPK signaling in human hepatocellular carcinoma // Cell Death and Disease. 2019;10:255. doi:10.1038/s41419-019-1492-6
 64. Bang DN, Sayapin YA, Lam H et al. Synthesis and cytotoxic activity of [ben-zo[b][1,4]oxazepino[7,6,5-de]quinolin-2-yl]-1,3-tropolones // ChemHeterocycl Comp. 2015;51:291–294. doi:10.1007/s10593-015-1697-2
 65. Tkachev VV, Shilov GV, Aldoshin SM, et al. Structure of 2-(benzoxazole-2-yl)-5,7-di(tert-butyl)-4-nitro-1,3-tropolone // Journal of Structural Chemistry. 2018;59(1):197–200. doi:10.1134/S0022476618010316
 66. Gusakov EA, Topchu LA, Mazitova AM et al. Design, synthesis and biological evaluation of 2-quinolyl-1,3-tropolone derivatives as new anti-cancer agents // RSC Adv. 2021;11:4555–4571. doi:10.1039/d0ra10610k/
 67. Минкин В.И., Кит О.И., Максимов А.Ю. и др. Средство, обладающее цитотоксической активностью в отношении культуры клеток немелкоклеточного рака легких А 549. Патент на изобретение RU, 2741311 C1, 25.01. 2021. Заявка № 2020123736 от 17.07.2020 [Minkin VI, Kit OI, Goncharova AS et al. Agent having cytotoxic activity on non-small-cell lung cancer cell culture a 549. Invention patent RU, 2741311 C1, 25.01. 2021. Application № 2020123736 dated 17.07.2020 (In Russ.)].
 68. Жукова Г.В., Минкин В.И., Гончарова А.С. и др. Некоторые дозозависимые эффекты нового производного трополонового ряда, 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона, у мышей линии BALB/c nude при его однократном приеме // Современные проблемы науки и образования. 2021;2 [Zhukova GV, Minkin VI, Goncharova AS et al. Some dose-dependent effects of a new tropolone derivative, 2-(6,8-dimethyl-5-nitro-4-chloroquinolin-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone under taking once in balb / c mice nude // Modern problems of science and education. 2021;2] (In Russ.)].
 69. Толкачев О.Н., Шейченко О.П., Крепкова Л.В. и др. Растительные препараты ВИЛАР на основе алкалоидов. Часть 1. Семейства Apocynaceae, Papaveraceae, Menispermaceae, Berberidaceae // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2014;1:3–15 [Tolkachev O.N, Sheichenko O.P, Krepkova L.V et al. Phytodrugs of VILAR at the basis of alkaloids of Apocynaceae, Papaveraceae, Meinspermaceae, Berberidaceae plants: chemical and technological study. 1 st report // Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2014;1:3–15 (In Russ.)].

70. Fedotcheva TA, Shimanovskii NL, Sheichenko OP et al. Preparation of a horse chestnut extract with a 50% content of escin and its actions on tumor cell proliferation and isolated mitochondria // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2019;53(1):57–64. doi:10.1007/s11094-019-01956-7
71. Белицкий Г.А., Кирсанов К.И., Лесовая Е.А., Якубовская М.Г. Механизмы антиканцерогенного действия флавоноидов // *Успехи молекулярной онкологии*. 2014;1(1):56–68 [Belitsky GA, Kirsanov KI, Lesovaya EA, Yakubovskaya MG. Mechanisms of carcinogenesis prevention by flavonoid // *Advances in molecular oncology*. 2014;1(1):56–68 (in Russ.)].
72. Jiao R, Liu Y, Gao H et al. The Anti-Oxidant and Antitumor Properties of Plant Polysaccharides // *Am. J. Chin. Med.* 2016;44(3):463–488. doi:10.1142/S0192415X16500269
73. Федотчева Т.А., Матюшин А.И., Шейченко О.П. и др. Экспериментальная оценка цитотоксического, цитопротекторного и антиоксидантного действия экстракта каштана конского с 50% содержанием эсцина // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2019;82(11):15–19. doi:10.30906/0869-2092-2019-82-11-15-19 [Fedotcheva TA, Matyushin AI, Usenko AN et al. Experimental study of the cytotoxic, cytoprotective and antioxidant effects of horse chestnut extract with 50% escin content // *Experimental and clinical pharmacology*. 2019;82(11):15–19 (In Russ.)]. doi:10.30906/0869-2092-2019-82-11-15-19
74. Федотчева Т.А., Федотчева Н.И., Сидельников Н.И. и др. Нуфлеинбисангидрохлорид, обладающий цитотоксической активностью по отношению к опухолевым клеткам человека. Патент RU 2624861 С, 07.07.2017, приоритет от 09.12.2015 (2015152568). [Fedotcheva TA, Fedotcheva NI, Sidelnikov NI et al. Nuflein bisanhydrochloride, with cytotoxic activity related to human tumour cells. Invention patent RU 2624861 С, 07.07.2017. Application No 2015152568, dated 12.09.2015. (In Russ.)].
75. Сасов С.А., Тотоева Н.Н., Толкачев В.Н. и др. Гидролизуемые галло-эллаго-танины кипрея узколистного (*Chamaenerion angustifolium* (L.) Из биокolleкции питомника ботанического сада ФГБНУ ВИЛАР — перспективный источник для получения цитотоксических средств // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2019;22(1):28–34. doi:10.29296/25877313-2019-01-04 [Sasov S.A, Totoeva N.N, Tolkachev V.N et al. Hydrolyzable gallo-ellagi-tannins of *Chamaenerion angustifolium* (L.) Scop. are prospecting cytotoxic sources for use in oncology // *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2019;22(1):28–34 (In Russ.)]. doi:10.29296/25877313-2019-01-04
76. Савина А.А., Толкачев О.Н., Глызин В.И. и др. Способ получения сангвиритрина. Патент на изобретение RU 2167668 С2, 27.05.2001. Заявка № 99106376/14 от 30.03.1999 [Savina AA, Tolkachev ON, Glyzin VI et al. Method of sanguirithrine preparing. Invention patent RU 2167668 С2, 27.05.2001. Application No 99106376/14, dated 30.03.1999 (In Russ.)].
77. Толкачев О.Н., Фатеева Т.В., Крепкова Л.В. и др. Отечественные и зарубежные препараты, содержащие сангвинарин: краткая оценка (обзор) // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2015;9:3–9 [Tolkachev ON, Fateeva TV, Krepkova LV et al. Domestic and foreign sanguinarine containing drugs: a brief assessment (review) // *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2015;9:3–9 (In Russ.)].
78. Achkar IW, Mraiche F, Mohammad RM, Uddin Sh. Anticancer potential of sanguinarine for various human malignancies // *Review. Future Medicinal Chemistry*. 2017;9(9). doi:10.4155/fmc-2017-0041
79. Xu J-Y, Zhao L, Jiao Y et al. Inhibitory effect of sanguinarine on growth of xenograft tumors of gastric cancer GTL-16 cells in nude mice and its related mechanism // *Tumor*. 2015;5 2):155–160. doi:10.3781/j.issn.1000-7431.2015.11.647
80. Zhang B, Wang X, Deng J et al. P53-dependent upregulation of miR-16-2 by sanguinarine induces cell cycle arrest and apoptosis in hepatocellular carcinoma // *Cancer Lett*. 2019;459:50–58. doi:10.1016/j.canlet.2019.05.050
81. Fan HN, Chen W, Peng SQ et al. Sanguinarine inhibits the tumorigenesis of gastric cancer by regulating the TOX/DNA-PKcs/ KU70/80 pathway // *Pathol Res Pract*. 2019;(11):152677. doi:10.1016/j.prp.2019.152677
82. Malikova J, Zdarilova A, Hlobilkova A. Effects of Sanguinarine and Chelerythrine on the cell cycle and apoptosis // *Biomed. Rep. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech Repub*. 2006;150(1):5–12. doi:10.5507/bp.2006.001
83. Фадеев Н.Б. Перспективы применения растений рода лабазник (*FILIPENDULA MILL.*). В кн.: Генетические ресурсы лекарственных и ароматических растений. Сборник научных трудов. М., 2004. 328–331 [Fadeev NB. Prospects for the use of plants of the genus meadowsweet (*FILIPENDULA MILL.*). In the book: Genetic resources of medicinal and aromatic plants. M., 2004. 328–331 (In Russ.)].
84. Амосова Е.Н., Шилова И.В., Зуева Е.П., Рыбалкина О.Ю. Влияние экстракта *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. на развитие у мышей карциномы легких Льюис и эффективность цитостатической терапии // *Химико-фармацевтический журнал*. 2019;53(5):36–39. doi:10.30906/0023-1134-2019-53-5-36-39 [Amosova EN, Shilova IV, Zueva EP, Rybalkina OY. Influence of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. Extract on lewis lung carcinoma development and cytostatic therapy effectiveness in mice // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2019;53(5):458–461 (In Russ.)]. doi:10.30906/0023-1134-2019-53-5-36-39
85. Bepalov VG, Alexandrov VA, Vysochina GI et al. The inhibiting activity of meadowsweet extract on neurocarcinogenesis induced transplacentally in rats by ethylnitrosourea // *J Neurooncol*. 2017;131(3):459–467. doi:10.1007/s11060-016-2323-6
86. Bepalov VG, Alexandrov VA, Semenov AL et al. The inhibitory effect of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. on colorectal carcinogenesis induced in rats by methylnitrosourea // *J Ethnopharmacol*. 2018;227:1–7. doi:10.1016/j.jep.2018.08.013
87. Bepalov VG, Alexandrov VA, Vysochina GI et al. In-hibitory Effect of *Filipendula ulmaria* on Mammary Carcinogenesis Induced by Local Administration of Methylnitrosourea to Target Organ in Rats // *Anticancer Agents Med Chem*. 2018;18(8):1177–1183. doi:10.2174/1871520618666180402125913
88. Bepalov VG, Alexandrov VA, Semenov AL et al. The inhibitory effect of meadowsweet (*Filipendula ulmaria*) on radiation-induced carcinogenesis in rats // *Int J Radiat Biol*. 2017;93(4):394–401. doi:10.1080/09553002.2016.1257834

89. Гаркави Л.Х., Жукова Г.В., Шихлярова А.И. и др. Противоопухолевое действие и другие регуляторные эффекты низкоинтенсивных факторов электромагнитной и химической природы в эксперименте // Биофизика. 2014;59(6):1161–1172. doi:10.1134/S0006350914060037 [Garkavi LH, Zhukova GV, Shikhliarova AI et al. Antitumor action and other regulatory effects of low-intensity electromagnetic and chemical factors in an experiment // Biophysics. 2014;59(6):944–953 (In Russ.)]. doi:10.1134/S0006350914060037
90. Гаркави Л.Х., Уколова М.А., Квакина Е.Б. Закономерность развития качественно отличающихся общих неспецифических адаптационных реакций организма / Диплом на открытие № 158 Комитета Совета Министров СССР по делам изобретений и открытий. Открытия в СССР. М., 1975;3:56–61 [Garkavi LKh, Ukolova MA, Kvakina EB. Pattern of development of qualitatively differing general unspecific adaptational reactions of the organism. Scientific Discovery Registration Certificate No.158 issued by the Committee on Inventions and Discoveries at the Council of Ministers of the USSR. Scientific discoveries in the USSR. 1975;3:56–61 (In Russ.)].
91. Гаркави Л.Х. Активационная терапия. Ростов-на-Дону: Изд-во Рост. ун-та, 2006 [Garkavi L.H. Activation Therapy. Rostov-on-Don: Rostov State Univ., 2006 (In Russ.)].
92. Kit OI, Shikhlyarova AI, Zhukova GV et al. Activation therapy: theoretical and applied aspects // Cardiometry. 2015;7:22–29. doi:10.12710/cardiometry.2015.7.2229
93. Жукова Г.В., Шихлярова А.И., Логинова Л.Н., Протасова Т.П. Эффекты комбинированного воздействия низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона и комплексов незаменимых аминокислот у крыс-опухоленосителей старческого возраста // Южно-Российский онкологический журнал. 2020;1(4):38–46. doi:10.37748/2687-0533-2020-1-4-5 [Zhukova GV, Shikhlyarova AI, Loginova LN, Protasova TP. The effects of combined action of low-intensity electromagnetic radiation of the millimeter range and complexes of essential amino acids in tumor-bearing rats of old age // South Russian Journal of Cancer. 2020;1(4):38–46 (In Russ.)]. doi:10.37748/2687-0533-2020-1-4-5
94. Жукова Г.В., Шихлярова А.И., Бартенева Т.А. и др. Эффективное действие тималина на опухоль и состояние тимуса в эксперименте in vivo при использовании режима активационной терапии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2018;165(1):94–98. doi:10.1007/s10517-018-4104-z [Zhukova GV, Shikhlyarova AI, Barteneva TA et al. Effect of thymalin on the tumor and thymus under conditions

of activation therapy in vivo // Bulletin of experimental biology and medicine. 2018;165(1):80–83 (In Russ.)]. doi:10.1007/s10517-018-4104-z

Поступила в редакцию 19.10.2021 г.

O.I. Kit¹, G.V. Zhukova¹, O.N. Tolkachev², N.I. Sidelnikov², N.B. Fadeev², E.A. Lukbanova¹, A.I. Shikhlyarova¹

Antitumor factors of natural origin and some approaches to the development of effective regimens of phytotherapy in oncology (literature review including the findings of authors' own research)

¹ National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don

² All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow

The review provides insight into factors of natural origin that are promising for the purposes of clinical oncology, their advantages over antitumor xenobiotics, availability in stock of domestic and foreign medications, as well as some modern approaches to the development of effective phytotherapy methods to treat cancer patients. The findings of previous and current domestic studies on identification of phytochemical factors that could be useful in the coming years for antitumor therapy and supportive care, as well as their synthetic counterparts (analogues) are being analyzed. Data on a number of the best-known and most widespread phytochemicals which are currently undergoing the first phases of clinical trials abroad, are being presented. The issue on the advisability of expanding the indications for the use of certain herbal preparations and phytochemicals with antitumor activity, which are currently used in official and folk medicine for the treatment of non-oncological diseases, is being investigated (considered). The results of studies on the identification of new factors of complex antitumor treatment conducted with the participation of authors in a number of leading research institutions in Russia are being discussed. Well-known and original approaches to the development of efficient phytotherapy regimens are being analyzed. The reasonability of the use of the principles of activation therapy based on the theory of the general nonspecific adaptive reactions, developed by H. Selye and by a number of Russian researchers: L.H. Garkavi, E.B. Kvakina, and M.A. Ukolova, in order to increase the efficacy of phytotherapy in oncology is being substantiated.

Key words: direct and indirect antitumor action, phytochemicals, secondary metabolites, alkaloids, systemic effects, principles of activation therapy

Сведения об авторах

Кит Олег Иванович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Ростов-на-Дону, 14-я Линия, 63, onko-sekretar@mail.ru

Жукова Галина Витальевна, д-р биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Ростов-на-Дону, 14-я Линия, 63, galya_57@mail.ru

Толкачев Олег Никифорович, д-р хим. наук, ведущий научный сотрудник отдела стандартизации ФГБНУ ВИЛАР, 117216, Москва, ул Грина, 7, стр. 1, nfadeev@mail.ru

Сидельников Николай Иванович, д-р с.-х. наук, академик РАН, директор ФГБНУ ВИЛАР. 117216, Москва, ул. Грина, 7, стр. 1, vilarnii@mail.ru

Фадеев Николай Борисович, старший научный сотрудник отдела растительных ресурсов ФГБНУ ВИЛАР, 117216, Москва, ул Грина, 7, стр. 1, nfadeev@mail.ru

Лукбанова Екатерина Алексеевна, научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Ростов-на-Дону, 14-я Линия, 63, katya.samarskaja@yandex.ru

Шихлярова Алла Ивановна, д-р биол. наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Ростов-на-Дону, 14-я Линия, 63, shikhliarova.a@mail.ru

Kit Oleg, D. Med. Sci., Professor, academician of the RAS, General Director, National Medical Research Centre for Oncology, 63 14-th liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia, onko-sekrerar@mail.ru

Zhukova Galina, D. Biol. Sci, senior researcher, Laboratory of Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology, 63 14-th liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia, galya_57@mail.ru

Tolkachev Oleg, D. Chem. Sci, leading researcher, Standartization Department, All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, 7 building 1 Grina str., Moscow, 117216, nfadeev@mail.ru

Sidelnikov Nikolay, D. Agr. Sci., academician of the RAS, Director, All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, 7 building 1 Grina str., Moscow, 117216, vilarnii@mail.ru

Fadeev Nikolay, senior researcher, Department of Plant Resources, All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, 7 building 1 Grina str., Moscow, 117216, nfadeev@mail.ru

Lukbanova Ekaterina, researcher, Experimental Laboratory Center, National Medical Research Centre for Oncology, 63 14-th liniya, Rostov-on-Don, 44037, Russia, katya.samarskaja@yandex.ru

Shikhlyarova Alla, 344037, D. Biol. Sci., Professor, senior researcher, Russia, Laboratory of Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology, 63 14-th liniya, Rostov-on-Don, 44037, Russia, shikhliarova.a@mail.ru

*Е.В. Бородавина¹, П.А. Исаев¹, В.В. Польшкин¹, А.А. Ильин¹, В.В. Крылов¹,
 А.К. Плугарь¹, С.А. Иванов^{1,3}, А.Д. Каприн^{2,3}*

Кожная токсичность при таргетной терапии злокачественных новообразований

¹ МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск

² ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

В настоящее время подавляющее большинство новых противоопухолевых лекарственных средств относится к таргетным препаратам, принцип действия которых заключается в блокировании ключевой мишени передачи сигналов, как в опухолевой клетке, так и в нормальных клетках, блокада которых приводит к целому ряду побочных эффектов. Одним из самых частых нежелательных побочных эффектов таргетной терапии оказываются специфические реакции со стороны кожи и придатков кожи, наблюдаемые у 60–100% больных, получающих ингибиторы EGFR, и у 10–60%, получающих ингибиторы mTOR. Эти нежелательные явления представляют собой серьезную клиническую проблему, так как значительно ухудшают качество жизни больных и вызывают необходимость снижения дозы препарата или даже отмены терапии. В обзоре подробно описаны кожные нежелательные явления на фоне применения ингибиторов тирозинкиназы и варианты их лечения.

Ключевые слова: обзор, таргетная терапия, кожная токсичность, злокачественные новообразования

В последние два десятилетия, а в особенности в последние годы, были достигнуты значительные успехи в области лекарственной терапии злокачественных новообразований. Это произошло, в первую очередь, за счет внедрения в онкологическую практику мультикиназных ингибиторов, которые, как и большинство лекарственных препаратов, могут вызывать нежелательные реакции, в том числе и дерматотоксичность.

Различные виды кожных высыпаний были уже описаны как в отечественной, так и в зарубежной литературе и даже систематизированы в отдельную таблицу

Папуло-пустулезная сыпь. Папуло-пустулезная сыпь является наиболее часто встречаемой формой кожной реакции при таргетной терапии.

Таблица 1. Классификация кожной токсичности при таргетной терапии

Характер дерматотоксичности	Наименование препарата
Папуло-пустулезная сыпь	Ингибиторы EGFR
	Ингибиторы mTOR
Ксероз/трещины кожи	Ингибиторы EGFR
Паронихия	Ингибиторы EGFR
Трихомегалия, гипертрихоз	Ингибиторы EGFR
Подногтевое кровоизлияние	Sunitinib
Алопеция	Ингибиторы сигнального пути Hedgehog
Акнеподобная сыпь	Ингибиторы VEGF
Макулопапулезная сыпь	Ингибиторы EGFR
	Ингибиторы VEGF
Васкулит	Ингибитор активности протеасомы 26S
Ладонно-подошвенные реакции	Ингибиторы EGFR
	Ингибиторы VEGF
Дисхромии	Ингибиторы EGFR
	Ингибиторы VEGF
Стоматиты	Ингибиторы EGFR
	Ингибиторы mTOR
Псевдопорфирия	Ингибиторы Vcr-Abl-тирозинкиназы

Таблица 2. Таргетная терапия, вызывающая папуло-пустулезную сыпь

Анти-EGFR моноклональные антитела	Цетуксимаб, панитумумаб, нецитумумаб, пертузумаб
Ингибиторы тирозинкиназы EGFR	Гефинитиб, лапатиниб, афатиниб, осимертиниб, эрлотиниб
Ингибиторы mTOR	Сиролимус, темсиролимус, эверолимус, ридафоролимус

По данным Ни J.C., встречается у 50–100% пациентов, получающих ингибиторы EGFR и у 10–60% пациентов, получающих ингибиторы mTOR (табл. 2) [1].

В настоящее время существуют доказательные исследования, демонстрирующие последовательную положительную корреляционную связь между выраженностью папуло-пустулезной сыпи и противоопухолевой активностью. В основе патогенеза кожных высыпаний лежит

механизм торможения экспрессии EGFR в кератоцитах росткового слоя Мальпиги, сосочках волосяных фолликулов и сальных железах, что инициирует повышение синтеза цитокинов, таких как IL-1 и TNF-а и развитие асептического воспаления. Из-за угнетения синтеза антимикробных пептидов ингибиторами EGFR активируются различные представители микрофлоры покровных тканей, в том числе *Staphylococcus aureus*, что приводит к превращению асептического воспаления в инфекционное. Существуют противоречивые сведения касательно продолжительности развития этого процесса. Так Amitay-Laish I. указывает на длительность до нескольких месяцев, в то время как Sanmartin O. определяет этот этап 2–3 неделями [2, 3].

На фоне эритемы появляются единичные или множественные папулы и пустулы, последние похожи на розацеа. Папулы представляют собой возвышающиеся пальпируемые высыпания, диаметр которых обычно не превышает 10 мм, пустулы — полостные элементы с гнойным содержимым. Локализация, как правило, в зонах наибольшего скопления сальных желез — лоб, верхняя часть передней грудной стенки и верхняя часть спины. При продолжении таргетной терапии высыпания могут распространяться на живот, поясницу, дистальные отделы конечностей (рис. 1).



Рис. 1. Папулопустулярная сыпь, вызванная ингибиторами EGFR

Морфологические элементы сыпи могут напоминать розацеа или себорейный дерматит. В течение месяца с момента начала лечения, на фоне эритемы кожи появляются папулы и шелушение, преимущественно на волосистой части головы, в проекции бровей, ресниц, носогубном треугольнике и в области наружных слуховых проходов. Затем, эритематозные пятна и бляшки, покрытые сальными чешуйками и геморрагическими корками, поражают естественные складки тела, включая подмышечные, паховые области, кожу вокруг пупка, под молочными железами и аногинетальной области. По данным Osio A., у одной трети пациентов шелушение может стать значительным, чешуйки становятся толстыми, желтыми и сальными, что создает условия для присоединения вторичной бактериальной инфекции (рис. 2.) [4].



Рис. 2. Папуло-пустулезная реакция вторичным инфицированием

Экспертами National Cancer Institute предложены критерии неблагоприятных событий (NCI — CTCAE), которые, по сути, представляют собой классификацию дерматотоксичности по степени тяжести (табл. 3).

Reguia Z. и соавт. представляют данные об эффективности профилактического применения полусинтетических антибиотиков группы тетрациклинов широкого спектра действия в сочетании с кортикостероидами у больных, получаю-

Таблица 3. Классификация дерматотоксичности (NCI – CTCAE v.4)

Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Папулы и/или пустулы, поражение <10% поверхности тела; сопровождается/не сопровождается кожным зудом или болезненностью	Папулы и/или пустулы; поражение 10–30% поверхности тела; сопровождается/не сопровождается кожным зудом или болезненностью; отрицательное психологическое воздействие; ограничение активности	Папулы и/или пустулы; поражение >30% поверхности тела; сопровождается/не сопровождается кожным зудом или болезненностью; ограничение само-обслуживания; возможна локальная суперинфекция	Папулы и/или пустулы; площадь поражения тела любая; ассоциируется с распространенной суперинфекцией, требующей назначения в/в АБ; жизнеугрожающие последствия

щих таргетную терапию [5]. В зависимости от тяжести кожных проявлений использование кортикостероидов может варьировать от топических до системных. Эффективность и переносимость терапии зависят не только от выбора препарата, но и его лекарственной формы. При начальных проявлениях кожных реакций рекомендуется использовать полусинтетические антибиотики группы линкозамидов, или антибиотики группы тетрациклинов в сочетании с кремами, в состав которых входят глюкокортикостероиды (преднизолон, либо гидрокортизон, предникарбат, флуметазон, метилпреднизолон, беклометазон, бетаметазон) или комбинированные препараты. Они хорошо всасываются с поверхности кожи, имеют косметические преимущества перед мазями, отличаясь от последних меньшей жирностью. Кроме того, такие кремы можно наносить на влажные и мокнущие поверхности. Пациенты с выраженными проявлениями дерматотоксичности (3–4 степень) требуют перерыва специфического лечения с последующей редукцией дозы препарата и сопроводительной терапии пероральными формами изотретиноина, преднизолона в поддерживающих дозах, в сочетании с лосьонами и гелями, которые особенно показаны для аппликаций на лицо и волосистую часть кожи головы [6].

Паронихия. Паронихия, или околоногтевой панариций, или воспаление околоногтевого валика, частый побочный эффект у пациентов, получающих таргетную терапию, может про-

явиться на любом пальце кисти или стопы. По сведениям Sanmartin O. данное нежелательное явление регистрируется в конце второго месяца терапии, а его выраженность зависит от интенсивности и продолжительности лечения (рис. 3.) [3].

Паронихия может рецидивировать на одном и том же пальце несколько раз за время терапии ингибитором EGFR. Профилактикой паронихий является выполнение щадящего (необрезного) маникюра и педикюра до начала терапии [7]. Присоединение вторичной инфекции, преимущественно *Staphylococcus aureus*, нередко требует перерыва и дополнительно — сопроводительной терапии антибактериальными препаратами и кортикостероидами местного действия, при образовании абсцесса под проксимальным и/или латеральным ногтевым валиком показано хирургическое вмешательство [8–10].

Подногтевое кровоизлияние. Капиллярные геморрагии, локализованные под ногтевой пластиной, протекают бессимптомно (рис. 4). Лечение не требуют.

Патогенез этого поражения Chanpraph K. связал с нарушением целостности сосудов под воздействием ингибиторов EGFR. Значимым аспектом ингибиторов EGFR является тот факт, что их сигнальный каскад тесно связан с VEGF и процессами ангиогенеза посредством фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3-K), протеин-серин/треонин-киназы Akt и молекулярной мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR).



Рис. 3. Паронихия, связанная с ингибиторами EGFR



Рис. 4. Подногтевые кровоизлияния во время лечения ингибиторами EGFR

Таким образом, одним из важнейших противоопухолевых эффектов заключается в подавлении избыточной продукции VEGF опухолевыми клетками, а значит, и неоангиогенеза [11]. Напротив, Lee W.J. выявил взаимосвязь в механизме развития субунгальных гематом с блокадой PDGFB [12].

Трихомегалия. Проявляется в избыточном росте ресниц, как побочный эффект впервые была выявлена при применении интерферона альфа. При таргетной терапии эти изменения появляются при длительном, более 6 мес, лечении (рис. 5). Как правило, лечения не требует. В практических рекомендациях по коррекции дерматологических реакций у пациентов, получающих терапию EGFR, указаны тримминг для коррекции усиленного роста волос и крем для удаления волос на лице (эфлорнитин гидрохлорид), а также лазерная эпиляция [13].



Рис. 5. Трихомегалия на фоне приема ингибиторов EGFR. Симптом «Микки-Маус»



Рис. 6. Декальвирующий фолликулит во время лечения ингибиторами EGFR

Декальвирующий фолликулит. Вторичная рубцовая алопеция, по сути являющаяся инфекционным осложнением папуло-пустулезной сыпи, вызванная *Staphylococcus aureus*. На ранних этапах заболевания обнаруживается акнеформная дилатация отверстия волосяного фолликула, сопровождающаяся фолликулярной и перифолликулярной нейтрофильной инфильтрацией. По мере прогрессирования процесса, инфильтрат становится смешанным и распространяется в прилежащие участки дермы. На поздних стадиях преобладает периаднексальный фиброз дермы. Клинически это проявляется наличием фолликулярных пустул, корочек и, в дальнейшем — образованием очагов рубцовой алопеции (рис. 6).

В клинических испытаниях ингибиторов сигнального пути Hedgehog, таких как висмодегиб и сонидегиб, алопеция была зарегистрирована у 2/3 пациентов. Как правило, она сопровождается выпадением от 30 до 70% волос. В качестве основных методов терапии используют антибактериальные препараты местного и системного действия.

Ксероз. Представляет собой нежелательную реакцию покровных тканей на таргетную терапию. Наблюдается практически у всех пациентов в различной степени выраженности. Сухость, нередко сопровождаемая зудом, отмечается на коже любой части тела (рис. 7), в особо тяжелых случаях поражается аногинетальная область с вовлечением в патологический процесс слизистых оболочек [14]. В терапию первой линии при ксерозе входят смягчающие и увлажняющие средства.



Рис. 7. Ксероз при длительном применении ингибиторов EGFR

Экзема дистальных отделов пальцев кистей и стоп («экзема кончиков пальцев»). Проявляется сухостью, шелушением кожи ногтевых фаланг с образованием болезненных трещин примерно в 25% всех наблюдений. В тяжелых случаях в процесс могут вовлекаться кожные покровы межфаланговых суставов (рис. 8). Нарушение целостности дермы с образованием трещин трудно поддается лечению.



Рис. 8. Изменение кожи ногтевых фаланг, связанное с приемом ингибиторов EGFR

В комплексной терапии практикующие специалисты рекомендуют использовать антибактериальные и кортикостероидные мази, а также новые топические противовоспалительные средства — ингибиторы кальциневрина, которые селективно подавляют высвобождение воспалительных медиаторов из лимфоузлов, не влияя при этом на функцию меланоцитов, фибробластов и эндотелиальных клеток. В случае присоединения грибковых поражений — топические антимикотики [4, 8, 9, 15, 17].

Акнеподобная сыпь. У пациентов, получающих таргетную терапию иногда папуло-пустулезную сыпь ошибочно называют акнеподобной сыпью, но истинная акнеподобная реакция протекает несколько иначе [3]. В начальной фазе происходит превращение волосяного фолликула в кисту, и за счет закупорки его устья слущенным эпителием и кожным салом, трансформация в комедон. Высыпания в основном локализуются на коже лица и груди и образуются в течение двух первых месяцев лечения (рис. 9)

[12]. При прекращении терапии ингибитором EGFR сыпь полностью исчезает через 4–6 нед не оставляя рубцов. С целью профилактики возникновения акнеподобной сыпи всем пациентам, получающим терапию ингибиторами EGFR, рекомендуется использовать солнцезащитные средства и ограничить пребывание на солнце, поскольку солнечный свет может усилить любые возможные кожные реакции. Также пациентам следует каждое утро наносить увлажняющие и солнцезащитные (с солнцезащитным фильтром: SPF>20 (защита от УФВ излучения) и PPD>1/3 SPF (защита от УФА излучения) средства на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь. Во время лечения необходимо избегать травм, контакта с агрессивными реагентами (мыло, моющие и чистящие средства и т.п.). По возможности пациентам рекомендуется исключить макияж, бритьё не противопоказано, но применение электробритв не рекомендуются [7]. В качестве медикаментозной терапии могут быть использованы кератолитические и антимикробные средства, а также препараты, улучшающие трофику и регенерацию тканей.

Акнеподобным высыпаниям при использовании ингибиторов EGFR в современной литературе уделено недостаточно внимания по сравнению с другими формами дерматотоксичности [18].



Рис. 9. Акнеподобная реакция на лечение ингибитором EGFR

Макулопапулезная сыпь. В соответствии с критериями NCI — CTCAE макулопапулезная сыпь (кореподобная, морбилиформная, экзентематозная) представляет собой пятна и папулы. Выявляется по разным данным в 19–53% наблюдений (табл. 4).

В типичных случаях через 4–6 нед после начала лечения на конечностях появляются красные пятна и папулы, которые распространяются

по направлению к центру, поражая кожные покровы груди, живота и спины. Однако нередко туловище поражается первым, и высыпания распространяются от центра к периферии (рис. 10). Выраженность сыпи зависит от дозы препарата и имеет тенденцию исчезать без лечения в течение 1,5–2 мес, несмотря на продолжение специфического лечения.

Таблица 4. Количество пациентов с макулопапулезной сыпью при таргетной терапии ингибиторами мультитикиназы

Ингибитор мультитикиназы	Количество пациентов,%
Иматиниб	20–30
Сорафениб	20–50
Сунитиниб	10–20
Регорафениб	20–30
Пазопаниб	5–10



Рис. 10. Высыпания распространяются от периферии к центру

Ладонно-подошвенные кожные реакции. Кожную ладонно-подошвенную реакцию, связанную с применением мультитикиназов ингибиторов, необходимо дифференцировать с ладонно-подошвенным синдромом при традиционной химиотерапии, известного также как ладонно-подошвенная эритродизестезия. Chanprapaph K. показывает разницу между этими патологическими состояниями (табл. 5.) [11].



Рис. 11. Нарастающая эритема и отечность при ладонно-подошвенной кожной реакции

Ладонно-подошвенные кожные реакции встречаются у 30% пациентов, получающих таргетную терапию. Начальные симптомы проявляются в течение первых 2–6 нед лечения. Реакция на коже кистей и стоп локализуется преимущественно в зонах, которые подвержены наибольшему давлению и трению (рис. 11).

В частности, в области бугров пяточных костей, головках пястных и плюсневых костей появляются локальные зоны гиперкератоза, сопровождаемые эритемой и отеком, нередко болевым синдромом, ограничивающим функциональные возможности в вышеперечисленных областях, что требует перерыва в лечении и назначении сопроводительной терапии [8, 11].

В настоящее время нет четких критериев для оценки ладонно-подошвенной кожной реакции, связанной с применением ингибиторов мультитикиназы, но, по мнению ряда исследователей, можно использовать критерии NCI — CTCAE для ладонно-подошвенного синдрома (табл. 6) [19].

Заключение

Проявление кожной токсичности у пациентов, получающих таргетную терапию, является одним из часто наблюдаемых нежелательных явлений. По мнению ряда авторов, их частота превалирует

Таблица 5. Различия между ладонно-подошвенной эритродизэстезией при традиционной химиотерапии и терапии мультитикиназными ингибиторами

	Ладонно-подошвенный синдром при традиционной химиотерапии	Ладонно-подошвенная реакция, связанная с применением мультитикиназных ингибиторов
Препараты	Капецитабин	Сорафениб
	5-фторурацил	Сунитиниб
	Доксорубин	Вандетаниб
	Таксаны	Регорафениб Вемурафениб
Клинические проявления	Диффузная, симметричная эритема и отек. Изредка трещины и волдыри	Локализованный гиперкератоз, эритема
Гистологическая картина	Характерна вакуолизация нижних слоев эпидермиса, морфологические признаки атрофического дерматита, некроз кератоцитов	Вакуольная дистрофия клеток дермы. Гиперкератоз и акантоз
Патогенез	Эпидермальна цитотоксичность. Повреждение эккринных желез при выведении лекарств	Нарушение системы репарации ДНК путем ингибирования PDGFr

Таблица 6. Степени выраженности ладонно-подошвенного синдрома NCI–CTCAE V.4.03

Степень 1	Степень 2	Степень 3
Минимальные клинические проявления: эритема, отёк, гиперкератоз. Нет боли. Нет нарушения повседневной активности	Умеренные клинические проявления: шелушение, трещины, пузыри, кровоподтёки, отёк, гиперкератоз. Контактная болезненность. Ограничение повседневной активности (приготовление еды, обращение с предметами, работа по дому)	Выраженные клинические проявления: шелушение, трещины, пузыри, кровоподтёки, отёк, гиперкератоз. Болезненность. Ограничение самообслуживания (умывание, туалет, одевание и раздевание, приём лекарств), физической активности (ходьба)

над проявлением дерматотоксичности у пациентов, получающих цитотоксические препараты [3, 19]. И хотя в целом эти осложнения достаточно хорошо переносятся, кожная токсичность существенно сказывается на качестве жизни пациента и часто требует снижения дозы препарата или прекращения лечения. В настоящее время мы располагаем несколькими рекомендациями по профилактике и лечению большинства из описанных в статье осложнений, но стандарта в их коррекции нет до сих пор.

ЛИТЕРАТУРА

- Hu JC, Sadeghi P, Pinter-Brown LC et al. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and management // J Am Acad Dermatol. 2007;56:317–326.
- Amitay-Laish I, David M, Stemmer SM. Staphylococcus coagulase-positive skin inflammation associated with epidermal growth factor receptor-targeted therapy: an early and a late phase of papulopustular eruptions // Oncologist. 2010;15:1002–1008.
- Sanmartin O. Skin Manifestations of Targeted Antineoplastic Therapy // Curr. Probl. Dermatol. Basel, Karger. 2018;53:93–104. doi:10.1159/000479198
- Osio A, Mateus C, Soria J.C et al. Cutaneous side-effects in patients on long-term treatment with epidermal growth factor receptor inhibitors // Br. J. Dermatol. 2009;161:515–521.
- Reguiñal Z, Bachet JB, Bachmeyer C et al. Management of cutaneous adverse events induced by anti-EGFR (epidermal growth factor receptor): a French interdisciplinary therapeutic algorithm // Support Care Cancer. 2012;20:1395–1404.
- Califano R, Tariq N, Compton S et al. Expert consensus on the management of adverse events from EGFR tyrosine kinase inhibitors in the UK // Drugs 2015;75:1335–1348.
- Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2019;9(3s2):628–638 [Koroleva IA, Bolotina LV, Gladkov OA et al. Practical recommendations for drug treatment of dermatological reactions in patients receiving anticancer drug therapy // Malignant Tumors: Practical Guidelines RUSSCO. 2019;9(3s2):628–638 (In Russ.)].
- Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE et al. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: part I: inhibitors of the cellular membrane // J. Am. Acad. Dermatol. 2015;72:203–218:219–220.
- Lenz HJ. Anti-EGFR mechanism of action: antitumor effect and underlying cause of adverse events // Oncology (Williston Park). 2006;20(5 suppl. 2):5–13.
- Shi VJ, Levy LL, Choi JN. Cutaneous manifestations of nontargeted and targeted chemotherapies // Semin. Oncol. 2016;43:419–425.
- Chanprapaph K, Rutnin S, Vachiramon V. Multikinase inhibitor-induced handfoot skin reaction: a review of clinical presentation, pathogenesis, and management // Am. J. Clin. Dermatol. 2016;17:387–402.
- Lee WJ, Lee JL, Chang SE et al. Cutaneous adverse effects in patients treated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib // Br J Dermatol. 2009;161:1045–1051.

13. Севрюков Ф. С., Бородавина Е. В., Исаев П. А. и др. Нежелательные кожные реакции на применение мультитикиназных ингибиторов в лечении рака щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2020;10(4):44–9 [Sevryukov F. S., Borodavina E. V., Isaev P. A. et al. Side skin reactions of multikinase inhibitors in treatment of thyroid cancer. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2020;10(4):44–9 (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-4-44-49.
14. Снеговой А.В., Болотина Л.В., Горбунова В.А. и др. Практические рекомендации по коррекции дерматологических реакций у пациентов, получающих терапию EGFR // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации. 2016:433. doi:10.18027/2224-5057-2016-4s2-428-433 [Snegovoi AV, Bolotina LV, Gorbunova VA et al. Practical recommendations for correction of dermatological reactions in patients receiving EGFR therapy // Practical Guidelines. 2016:433(In Russ.)]. doi:10.18027/2224-5057-2016-4s2-428-433
15. Guerra JR, Suelves AM, Bella A, Lolo D. Hand, foot and scrotal blisters in a patient with cancer receiving oral chemotherapy // BMJ Case Rep. 2014;2014:pii:bcr2013202822.
16. Hu JC, Sadeghi P, Pinter-Brown LC et al. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and management // J Am Acad Dermatol. 2007;56:317–326.
17. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapy for cancer: part II. Targeted therapy // J. Am. Acad. Dermatol. 2014;71:217.e1–e217.e11;quiz 227–228.
18. Hsiao YW, Lin YC, Hui RC, Yang CH. Fulminant acneiform eruptions after administration of dovitinib in a patient with renal cell carcinoma // J Clin Oncol. 2011;29:e340–e341.
19. Sanmartin O. Skin Manifestations of Targeted Antineoplastic Therapy. Curr. Probl. Derma Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapy for cancer: part II. Targeted therapy // J. Am. Acad. Dermatol. 2014;71:217.e1–e217.e11;quiz 227–228.

Поступила в редакцию 06.04.2022 г.

*E.V. Borodavina¹, P.A. Isaev¹, V.V. Polkin¹,
A.A. Ilin¹, V.V. Krylov¹, A.K. Plugar¹, S.A. Ivanov^{1,3},
A.D. Kaprin^{2,3}*

Cutaneous toxicity of the targeted therapy of malignant neoplasms

¹ A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation
² National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation
³ The People's Friendship University of Russia (RUDN University)

Nowadays an overwhelming majority of new antitumoral drugs belong to targeted agents. The principle of action of such targeted agents consists in blocking the key signalling target both in a tumour and in normal cells. This results in a wide range of adverse events (AE). One of the most frequent AE of targeted therapy are skin and its appendages reactions observed in 60–100% of patients being treated with EGFR inhibitors and in 10–60% of those treated with mTOR inhibitors. Such AE constitute a serious clinical problem as they considerably worsen the patients' quality of life and necessitate to reduce the dose of the drug or even discontinue the therapy. The review contains detailed descriptions of cutaneous AE which occur in the course of tyrosine kinase inhibitors, as well as a treatment options for their therapy.

Key words: review, targeted therapy, dermatological toxicity, malignant neoplasms

Сведения об авторах

Бородавина Екатерина Владимировна, научный сотрудник отделения радиохирургического лечения открытыми радионуклидами, МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, ул. Королева, 4, smysymrnik2007@yandex.ru

Исаев Павел Анатольевич, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний головы, шеи, МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, ул. Королева, 4, isaev@mrrc.obninsk.ru

Полькин Вячеслав Викторович, канд. мед. наук, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний головы, шеи, МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, ул. Королева, 4, polkin83@mail.ru

Ильин Алексей Амурович, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний головы, шеи, МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, ул. Королева, 4, ilyin@mrrc.obninsk.ru

Крылов Валерий Васильевич, заведующий отделением радиохирургического лечения открытыми радионуклидами, МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, ул. Королева, 4, krylov.mrrc@mail.ru

Плугарь Алиса Кареновна, ординатор отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний головы, шеи, МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, ул. Королева, 4, fedina.a.k@yandex.ru

Иванов Сергей Анатольевич, директор МРНЦ им. А.Ф.Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, ул. Королева, 4, oncurolog@gmail.com

Каприн Андрей Дмитриевич, Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, ул. Королева, 4, kaprin@mail.ru

Borodavina Ekaterina, researcher, Section of radiosurgical treatment with open radionuclides, A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Korolev str., Obninsk, 249036, Kaluga region, Russia, smysymrik2007@yandex.ru

Isaev Pavel, leading researcher, Section of radiation and surgical treatment of diseases of the head, neck, A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Korolev str., Obninsk, 249036, Kaluga region, Russia, isaev@mrrc.obninsk.ru

Pol'kin Vyacheslav, director of department of radiation and surgical treatment of diseases of the head, neck, A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Korolev str., Obninsk, 249036, Kaluga region, Russia, polkin83@mail.ru

Ilyin Aleksey, leading researcher, Section of radiation and surgical treatment of diseases of the head, neck, A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Korolev str., Obninsk, 249036, Kaluga region, Russia, ilyin@mrrc.obninsk.ru

Krylov Valery, director of department of radiosurgical treatment with open radionuclides, A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Korolev str., Obninsk, 249036, Kaluga region, Russia, krylov.mrrc@mail.ru

Plugar Alisa, clinical resident Section of radiation and surgical treatment of diseases of the head, neck, A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Korolev str., Obninsk, 249036, Kaluga region, Russia, fedina.a.k@yandex.ru

Ivanov Sergey, director of A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Korolev str., Obninsk, 249036, Kaluga region, Russia, oncurolog@gmail.com

Kaprin Andrey, general director of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation 4 Korolev str., Obninsk, 249036, Kaluga region, Russia, kaprin@mail.ru

Д.В. Самсонов^{1,2}, А.Б. Моисеенко¹, А.М. Карачун^{1,3}

Стратегия «Watch & Wait» в радикальном лечении рака прямой кишки: добиваемся полного ответа всеми способами?

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург² ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург³ ФГБВОУВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

В последнее десятилетие безоперационная тактика в отношении больных раком прямой кишки, достигших полного регресса опухоли после неoadьювантной терапии, получила широкое признание и одобрена клиническими рекомендациями ведущих онкологических организаций. Настоящая стратегия демонстрирует хорошие отдалённые результаты, подтверждающие ее безопасность. Однако отсутствие достаточного количества долгосрочных наблюдений, несовершенство методик регистрации полного клинического ответа, разногласия по поводу оптимальных сроков оценки эффекта проведенного лечения стимулируют продолжение исследований.

Ключевые слова: рак прямой кишки, неoadьювантная терапия, полный ответ опухоли, безоперационная стратегия, «смотри и жди»

Введение

Стремление к оптимизации результатов лечения местнораспространенного рака прямой кишки привело к созданию различных режимов комбинированной терапии. Инициированные в 80-е годы прошлого столетия исследования GITSG 7175 [1] и NCCTG 794751 [2] показали высокую эффективность профилактики локального рецидива при комбинации послеоперационного облучения с введением семустина и 5-фторурацила. Положительные итоги обоих исследований способствовали тому, что в 1990 г. на согласительной конференции Национальный институт онкологии (National Cancer Institute, США) выступил с заявлением о том, что комбинированный метод лечения является новым стандартом терапии больных местнораспространенным раком прямой кишки [3]. Дальнейшие работы [4, 5], использовавшие более совершенные методы предоперационной визуализации опухоли, способствовали появлению данных о предпочтительности предоперационного облучения как более безопасного и эффективного.

Группой специалистов под руководством А. Nabr-Gama была сформулирована безопе-

рационная стратегия лечения больных раком прямой кишки с активным наблюдением после достигнутого полного клинического ответа [6]. Указанная тактика получила название «Watch & Wait» («Смотри и Жди»). Другим исследователям не удалось достигнуть таких же впечатляющих результатов, что первоначально вызывало скепсис и спровоцировало широкую дискуссию в литературе. Однако в последующем указанная лечебная тактика получила широкое признание и (с определёнными оговорками) была рекомендована руководствами авторитетных онкологических организаций.

Дискуссия

Для того, чтобы составить современную характеристику стратегии «Watch & Wait», постараемся дать ответы на ряд вопросов. В чем преимущество полного клинического ответа на лечение? Как мы можем повлиять на частоту полного регресса опухоли? В современных реалиях обязательно ли добиваться полного ответа?

Преимущества достигнутого полного клинического ответа для пациента представляются вполне очевидными. Возможность избежать операции позволяет избавиться от риска послеоперационных осложнений, развития синдрома низкой передней резекции прямой кишки (который встречается в 40–90% случаев), а также постоянной стомы. Все эти факторы крайне негативно отражаются на качестве жизни больных. При этом предполагается, что отдалённые онкологические результаты у пациентов, не оперированных после неoadьювантного лечения в связи с полным клиническим ответом, сопоставимы с подобными показателями больных после радикального хирургического вмешательства. Таким образом, основные преимущества безоперационной стратегии — в значимом улучшении качества жизни.

Как увеличить шансы на полный регресс опухоли? Один из основных инструментов — тщательный отбор пациентов [7]. Более ранние стадии опухоли характеризуются более высокой

вероятностью достичь полного ответа на терапию. Поэтому те исследования, куда включена такая категория пациентов, демонстрируют относительно высокую частоту полных регрессов опухоли. И хотя стандартным, в отношении больных с низким риском рецидива, является хирургическое лечение, последнее время нехирургический сценарий всё чаще рассматривается для низко локализованных опухолей (как сфинктеросохраняющая технология). Ну, а ранние ретроспективные работы [8], где представлены итоги наблюдения за пациентами, отказавшимися от операции или имевшими к ней медицинские противопоказания (т. е. не прошедшими селекцию), демонстрируют гораздо худшие результаты (с прогрессированием у каждого второго больного).

Осуществляются попытки повысить шанс на полный регресс опухоли путём эскалации дозы лучевой терапии. Коллектив A. Nabr-Gama сообщил о увеличении частоты полного ответа у больных категории cT2N0 до 87,5% при дозе 54 Гр (в сравнении с 56,6% при 50,4 Гр) [9]. Датские исследователи, увеличив дозу до 60 Гр, диагностировали полный клинический ответ у 40 из 51 облучённого пациента cT2–3N0–1 [10]. А вот группа специалистов из Пенсильвании, ретроспективно изучив национальную онкологическую базу данных, не отметила никаких преимуществ увеличения дозы более 54 Гр [11]. Надо, однако, заметить, что исследование включало большую долю пожилых пациентов, имевших противопоказания к хирургическому лечению.

Брахитерапия — тоже метод увеличения дозы облучения опухоли. В последнее время опубликованы результаты исследований, в которых, помимо дистанционной химиолучевой терапии, применены различные варианты брахитерапии, что позволило достигнуть полного клинического ответа в 53–86% случаев [12–15]. Надо отметить, что в указанных работах преобладали больные более ранними стадиями рака. Кроме того, технические аспекты выполнения брахитерапии пока не стандартизированы.

Другим вариантом модификации лучевой терапии является краткосрочное крупнофракционное облучение (5 фракций по 5 Гр). Рандомизированное исследование Stockholm III [16] не было нацелено на изучение частоты полных клинических ответов и предполагало хирургическое лечение в обязательном порядке. Оно продемонстрировало частоту полного патоморфологического регресса после крупнофракционной терапии в 10,4%, а после облучения в стандартном режиме — в 2,2%. Логично предположить, что частота полных клинических ответов на облучение 5×5 Гр тоже должна быть выше. Правда, облучаемые получали длительные курсы лучевой

терапии без радиосенсибилизатора. В отдельных работах [17] частота полного клинического ответа после крупных фракций достигает 31%, но количество включенных пациентов невелико. К сожалению, пока недостаточно данных, чтобы понять, имеет ли крупнофракционная лучевая терапия преимущества над стандартной химиолучевой.

Открытым остается вопрос и об интеграции новых радиосенсибилизаторов. Опубликованные в 2010 г. итоги проспективного рандомизированного исследования ACCORD [18] показали, что совместное использование оксалиплатина с 5-фторурацилом в ходе химиолучевой терапии, вопреки ожиданиям, не увеличило частоту полного регресса опухоли. Исследовалась возможность использования иринотекана, цетуксимаба, бевацизумаба [19–21]. Но пока стандартом остаются фторпиримидины (инфузионный 5-фторурацил либо таблетированный капецитабин).

Большие надежды возлагаются на использование консолидирующей либо индукционной химиотерапии в сочетании с облучением. Подобная тактика уже присутствует в различных клинических рекомендациях (в том числе и отечественных). Она преследует цель не только улучшить местный контроль, но и предотвратить отдалённое распространение опухоли в предоперационном периоде. Однако оптимальные режимы химиотерапии и кратность циклов — не определены. Американскими авторами [22] были опубликованы итоги нерандомизированного проспективного исследования 2 фазы, где пациенты подвергались хирургическому лечению после стандартного курса химиолучевой терапии через 6 нед, либо получали дополнительно 2, 4 или 6 циклов консолидирующей химиотерапии FOLFOX6. Частота полного патоморфологического регресса составила 18, 25, 30 и 38% соответственно. Однако неясно, в какой степени эти различия связаны с прямым эффектом химиотерапии, а в какой — с увеличением интервала ожидания, который составил, соответственно 6, 12, 16 и 20 нед. В рандомизированном исследовании испанских авторов [23] была продемонстрирована большая приверженность пациентов индукционной химиотерапии, чем адъювантной, со значительно меньшей долей тяжёлых (3–4 степени) побочных эффектов. Однако достоверных различий в уровне полного ответа опухоли не зарегистрировано. В исследовании EXPERT-C [24] добавление таргетной терапии (цетуксимаб) к индукционной химиотерапии также не повысило частоту полных ответов, хотя отмечен более высокий уровень R0 резекции. Но исследования продолжают. Так, Мемориальным онкологическим центром им. Слоуна-Кеттеринга в Нью-Йорке начато рандомизированное исследование

(NCT02008656), посвященное сравнительному анализу результатов индукционной и консолидирующей химиотерапии. Изучается этот вопрос и у нас в стране. Специалистами НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина инициировано многоцентровое проспективное рандомизированное исследование (NCT04135313) эффективности комбинации индукционной и консолидирующей химиотерапии CapOx.

В современной литературе представлены результаты нерандомизированных исследований [25], демонстрирующих возможность достигнуть полного регресса рака прямой кишки после неoadъювантной химиотерапии без облучения. Отдельные авторы [26, 27] сообщают о полном ответе с частотой 25–33%. Однако отсутствие групп сравнения и малое количество наблюдений в данных работах не позволяют пока делать выводы о преимуществах данного метода относительно стандартной тактики лечения.

Технически простым, но не менее важным методом повышения степени регресса опухоли является увеличение временного интервала между завершением неoadъювантной терапии и моментом оценки достигнутого результата. Анализ опубликованных на текущий момент исследований, ориентированных на оценку стратегии «Смотри и Жди», показал, что диагностика полного клинического ответа производилась в широком временном интервале от 4 до 20 нед [7]. Следовательно, оптимальный интервал для оценки полного регресса к настоящему времени, к сожалению, всё ещё не определён.

В 1999 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования Lyon R90-01 [28], авторы которого отметили нарастание явлений постлучевого регресса к 6–8 нед после облучения в сравнении с 2-недельным периодом ожидания. Анализ данных, полученных в рамках Голландского хирургического колоректального аудита (Dutch Surgical Colorectal Audit, DSCA) [29], показал оптимальный временной интервал после завершения химиолучевой терапии до хирургического лечения в 10–11 нед. В 2016 г. были сообщены промежуточные результаты британского проспективного рандомизированного исследования NCT01037049 [30], продемонстрировавшие значимое нарастание выраженности постлучевого регресса к 12 нед наблюдения в сравнении с 6-недельным сроком после завершения химиолучевой терапии. В том же году представлены итоги III фазы французского мультицентрового рандомизированного исследования GRECCAR-6 [31], авторы которого не отметили преимуществ 11-недельного интервала ожидания перед 7-недельным по выраженности постлучевого регресса. В 2021 г. опубликован объединённый анализ результатов лечения 3085 больных раком прямой

кишки из 7 рандомизированных исследований [32]. Отмечено, что 95% всех случаев полного патоморфологического ответа диагностированы в течение первых 10 нед после завершения облучения. Дальнейшее ожидание не влияло на частоту местных рецидивов, отдаленных метастазов и общую выживаемость. Авторы сделали вывод, что оптимальный срок ожидания для достижения полного ответа — 10 нед. Современные клинические рекомендации по лечению рака прямой кишки регламентируют хирургическое лечение после завершения лучевой терапии в сроки от 4 до 16 нед. Таким образом, к сожалению, на данном этапе у специалистов нет единого мнения о том, какой период ожидания после облучения допустим, а какой — уже неприемлем и опасен возобновлением роста опухоли.

Вернёмся к вопросу о целесообразности добиваться полного ответа на неoadъювантную терапию. На первый взгляд положительный ответ кажется вполне разумным. Накопленный к настоящему времени опыт позволяет предполагать, что стратегия «Смотри и Жди» является безопасной и эффективной. Так, опубликованные в 2017 г. результаты метаанализа 23 исследований не показали достоверных различий в частоте местного рецидива, канцер-специфической смертности и общей выживаемости между подвергнутыми наблюдению пациентами с полным клиническим ответом и больными, у которых полный патоморфологический регресс диагностирован после радикального вмешательства [33]. Частота локального возобновлённого роста в течение первых 2 лет составила 15,7%; при этом 95,4% пациентов подверглись «спасительной хирургии».

С другой стороны, безрецидивная выживаемость в том же метаанализе оказалась достоверно лучше у оперированных пациентов с полным патоморфологическим ответом. Имеются сообщения [34, 35], что у лиц с возобновлённым опухолевым ростом достоверно возростал риск отдалённого метастазирования, или публикации [36], демонстрирующие худшую отдалённую выживаемость при полном клиническом ответе в сравнении с полным патоморфологическим.

В связи с более выраженным фиброзом «спасительная» хирургия при возобновлённом росте представляется технически более сложной процедурой и сопровождается большим количеством осложнений, чем плановое оперативное вмешательство [7]. У 2–3% пациентов «спасительная» хирургия неосуществима из-за нерезектабельной местной инвазии [37].

При отказе от оперативного вмешательства требуется длительный и плотный динамический мониторинг в специализированных центрах, что не всегда удобно и доступно не всем пациентам.

В большинстве системных обзоров, посвящённых стратегии «Смотри и Жди», авторы осторожно ссылаются на отсутствие в настоящее время достаточного количества долгосрочных наблюдений и ратуют за увеличение количества проспективных исследований. Окончательное мнение о безопасности тактики «Смотри и Жди» могло бы сформулировать рандомизированное исследование. Однако маловероятно, что оно когда-либо будет осуществлено. Следует ожидать высокий уровень нарушений протокола подобного исследования вследствие отказа значительного количества пациентов с полным клиническим ответом от выполнения обширных операций.

Ещё одной проблемной стороной описываемой стратегии является невозможность на данном этапе развития диагностических технологий надёжно регистрировать полный регресс опухоли прямой кишки.

Так, эндоскопический метод не обладает достаточной чувствительностью [38–40]. Сомнительна польза рутинного выполнения биопсий. Проведённые исследования не демонстрировали преимущества данного подхода перед оптической оценкой эндоскописта [40]. Да и количество ложноотрицательных результатов велико [41].

Эталонным методом оценки постлучевого регресса в настоящее время стала магнитно-резонансная томография (МРТ). Однако результаты опубликованного в 2016 г. голландского метаанализа [42] показали, что МРТ может быть более полезной для исключения полного ответа, чем для его подтверждения. Самую серьёзную проблему представляет регистрация состояния лимфатического аппарата прямой кишки. По данным другого метаанализа (Нидерланды) чувствительность и специфичность МРТ при диагностике регионарных метастазов составляет 76,5 и 59,8% соответственно [43].

Позитронно-эмиссионная томография тоже не продемонстрировала лучших результатов, чувствительность при обнаружении полного регресса опухоли составила 67% [44]. Основным недостатком метода является невысокая специфичность, обусловленная накоплением радиофармпрепарата в тканях при наличии воспалительных изменений [45]. Другими словами, в настоящее время мы ограничены в возможностях диагностики полного клинического ответа.

А нужно ли добиваться полного ответа, если при «почти полном» возможно использование щадящих малоинвазивных технологий, дающих аналогичные онкологические результаты и позволяющих сохранить на высоком уровне качество жизни? Этот вопрос сейчас активно изучается [46]. Так, итальянское одноцентровое

проспективное рандомизированное исследование [47], результаты которого были опубликованы в 2012 г., не показало достоверных различий в общей и безрецидивной выживаемости, частоте локального рецидива и отдалённого метастазирования у облучённых больных раком прямой кишки cT2N0M0 после тотальной мезоректумэктомии и трансанальной эндоскопической микрохирургии. Аналогичные результаты отметило французское проспективное рандомизированное многоцентровое исследование GRECCAR2 [48] для пациентов категории cT2–3N0–1.

Всё же, в завершении, скажем слово в защиту тактики «Смотри и Жди». Впечатляют высокие показатели общей (91,7–93,8%) и безрецидивной (82,7–89,2%) выживаемости, которые демонстрирует, согласно опубликованным систематическим обзорам [36, 49, 50], настоящая лечебная тактика.

Заключение. Стратегия «Watch & Wait» («Смотри и Жди») в настоящий момент представляется довольно безопасной. Однако отсутствие достаточного количества долгосрочных наблюдений требует продолжения проспективных многоцентровых исследований, чтобы подтвердить эффективность данного подхода, не уступающего радикальному хирургическому лечению.

Требуется формулировка более чётких критериев отбора пациентов для тактики «наблюдения и ожидания», разработка надёжных технологий диагностики полного клинического ответа, определение оптимальных сроков регистрации регресса опухоли и режимов последующего наблюдения. Решение указанных проблем поможет ответить на вопрос — обязательно ли всякий раз добиваться полного ответа?

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma // *N Engl J Med.* 1985;312(23):1465–1472. doi:10.1056/NEJM198506063122301
2. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma // *N Engl J Med.* 1991;324(11):709–715. doi:10.1056/NEJM199103143241101
3. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer // *JAMA.* 1990;264(11):1444–1450.
4. Sauer R, Fietkau R, Wittekind C et al. Adjuvant vs. neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced

- rectal cancer: the German trial CAO/ARO/AIO-94 // *Colorectal Dis.* 2003;5(5):406–415. doi:10.1046/j.1463-1318.2003.00509.x
5. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03 // *J Clin Oncol.* 2009;27(31):5124–5130. doi:10.1200/JCO.2009.22.0467
 6. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results // *Ann Surg.* 2004;240:711–717. doi:10.1097/01.sla.0000141194.27992.32
 7. Lopez-Campos F, Martín-Martín M, Fornell-Perez R et al. Watch and wait approach in rectal cancer: Current controversies and future directions // *World J Gastroenterol.* 2020;26(29):4218–4239. doi:10.3748/wjg.v26.i29.4218
 8. Lim L, Chao M, Shapiro J et al. Long-term outcomes of patients with localized rectal cancer treated with chemoradiation or radiotherapy alone because of medical inoperability or patients refusal // *Dis Colon Rectum.* 2007;50(12):2032–2039. doi:10.1007/s10350-007-9062-x
 9. Habr-Gama A, São Julião GP, Vailati BB et al. Organ preservation in cT2N0 rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation therapy: the impact of radiation therapy dose-escalation and consolidation chemotherapy // *Ann Surg.* 2019;269(1):102–107. doi:10.1097/SLA.0000000000002447
 10. Appelt AL, Ploen J, Harling H et al. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study // *Lancet Oncol.* 2015;16(8):919–927. doi:10.1016/S1470-2045(15)00120-5
 11. Wegner RE, Hasan S, Renz PB et al. Definitive chemoradiation for rectal cancer: is there a role for dose escalation? A National Cancer Database Study // *Dis Colon Rectum.* 2019;62(11):1336–1343. doi:10.1097/DCR.0000000000001468
 12. Sun Myint A, Smith FM, Gollins S et al. Dose escalation using contact X-ray brachytherapy after external beam radiotherapy as nonsurgical treatment option for rectal cancer: outcomes from a single-center experience // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;100(3):565–573. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.10.022
 13. Grard JP, Barbet N, Gal J et al. Planned organ preservation for early T2–3 rectal adenocarcinoma: A French, multicentre study // *Eur J Cancer.* 2019;108:1–16. doi:10.1016/j.ejca.2018.11.022
 14. Garant A, Magnan S, Devic S et al. Image guided adaptive endorectal brachytherapy in the nonoperative management of patients with rectal cancer // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;105(5):1005–1011. doi:10.1016/j.ijrobp.2019.08.042
 15. Smith FM, Al-Amin A, Wright A et al. Contact radiotherapy boost in association with 'watch and wait' for rectal cancer: initial experience and outcomes from a shared programme between a district general hospital network and a regional oncology centre // *Colorectal Dis.* 2016;18(9):861–870. doi:10.1111/codi.13296
 16. Erlandsson J, Lörinc E, Ahlberg M et al. Tumour regression after radiotherapy for rectal cancer — Results from the randomised Stockholm III trial // *Radiother Oncol.* 2019;135:178–186. doi:10.1016/j.radonc.2019.03.016
 17. Rupinski M, Szczepkowski M, Malinowska M et al. Watch and wait policy after preoperative radiotherapy for rectal cancer; management of residual lesions that appear clinically benign // *EJSO.* 2016;42(2):288–296. doi:10.1016/j.ejso.2015.09.022
 18. Gerard J-P, Azria D, Gourgou-Bourgade S et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2 // *J Clin Oncol.* 2010;28(10):1638–1644. doi:10.1200/JCO.2009.25.8376
 19. Zhu J, Liu A, Sun X et al. Multicenter, randomized, phase III trial of neoadjuvant chemoradiation with capecitabine and irinotecan guided by UGT1A1 status in patients with locally advanced rectal cancer // *J Clin Oncol.* 2020;38(36):4231–4239. doi:10.1200/JCO.20.01932
 20. Bazarbashi S, Omar A, Aljubran A et al. Pre-operative chemoradiotherapy using capecitabine and cetuximab followed by definitive surgery in patients with operable rectal cancer // *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2016;9(4):147–153. doi:10.1016/j.hemonc.2016.08.004
 21. Salazar R, Capdevila J, Manzano JL et al. Phase II randomized trial of capecitabine with bevacizumab and external beam radiation therapy as preoperative treatment for patients with resectable locally advanced rectal adenocarcinoma: long term results // *BMC Cancer.* 2020;20(1):1164. doi:10.1186/s12885-020-07661-z
 22. Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD et al. Timing of Rectal Cancer Response to Chemoradiation Consortium. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* 2015;16(8):957–966. doi:10.1016/S1470-2045(15)00004-2
 23. Fernandez-Martos C, Garcia-Albeniz X, Pericay C et al. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial // *Ann Oncol.* 2015;26(8):1722–1728. doi:10.1093/annonc/mdv223
 24. Dewdney A, Cunningham D, Taberero J et al. Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT-C) // *J Clin Oncol.* 2012;30(14):1620–1627. doi:10.1200/JCO.2011.39.6036
 25. Uehara K, Hiramatsu K, Maeda A et al. Neoadjuvant oxaliplatin and capecitabine and bevacizumab without radiotherapy for poor-risk rectal cancer: N-SOG 03 phase II trial // *Jpn J Clin Oncol.* 2013;43(10):964–971. doi:10.1093/jjco/hyt115
 26. Fernandez-Martos C, Brown G, Estevan R et al. Preoperative chemotherapy in patients with intermediate-risk rectal adenocarcinoma selected by high-resolution magnetic resonance imaging: the GEMCAD 0801 phase II multicenter trial // *Oncologist.* 2014;19(10):1042–1043. doi:10.1634/theoncologist.2014-0233/
 27. Schrag D, Weiser MR, Goodman KA et al. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial // *J Clin Oncol.* 2014;32(6):513–518. doi:10.1200/JCO.2013.51.7904
 28. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized

- trial // *J Clin Oncol.* 1999;17(8):2396–2402. doi:10.1200/JCO.1999.17.8.2396
29. Sloothaak DA, Geijsen DE, van Leersum NJ et al. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer // *Br J Surg.* 2013;100(7):933–939. doi:10.1002/bjs.9112
 30. Evans J, Bhoday J, Sizer B et al. Results of a prospective randomised control 6 vs 12 trial: Is greater tumour downstaging observed on post treatment MRI if surgery is delayed to 12-weeks versus 6-weeks after completion of neoadjuvant chemoradiotherapy? // *Ann oncol.* 2016;27(suppl. 6). doi:10.1093/annonc/mdw370.01
 31. Lefevre JH, Mineur L, Kotti S et al. Effect of interval (7 or 11 weeks) between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathologic response in rectal cancer: a multicenter, randomized, controlled trial (GRECCAR-6) // *J Clin Oncol.* 2016;34(31):3773–3780. doi:10.1200/JCO.2016.67.6049
 32. Gambacorta MA, Masciocchi C, Chiloiro et al. Timing to achieve the highest rate of pCR after preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: a pooled analysis of 3085 patients from 7 randomized trials // *Radiother Oncol.* 2021;154:154–160. doi:10.1016/j.radonc.2020.09.026
 33. Dossa F, Chesney TR, Acuna SA, Baxter NN. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(7):501–513. doi:10.1016/S2468-1253(17)30074-2
 34. Dattani M, Heald RJ, Goussous G et al. Oncological and survival outcomes in Watch and Wait patients with a clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a systematic review and pooled analysis // *Ann Surg.* 2018;268(6):955–967. doi:10.1097/SLA.0000000000002761
 35. Smith JJ, Strombom P, Chow OS et al. Assessment of a watch-and-wait strategy for rectal cancer in patients with a complete response after neoadjuvant therapy // *JAMA Oncol.* 2019;5(4):e185896. doi:10.1001/jamaoncol.2018.5896
 36. van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E et al. CJH IWWD Consortium. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study // *Lancet.* 2018;391 (10139):2537–2545. doi:10.1016/S0140-6736(18)31078-X
 37. Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, São Julião GP et al. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(4):822–828. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.12.012
 38. Maas M, Lambregts DM, Nelemans PJ et al. Assessment of clinical complete response after chemoradiation for rectal cancer with digital rectal examination, endoscopy, and MRI: selection for organ-saving treatment // *Ann Surg Oncol.* 2015;22(12):3873–3880. doi:10.1245/s10434-015-4687-9
 39. Lim SG, Kim YB, Oh SY. Clinical significance of the endoscopic finding in predicting complete tumor response to preoperative chemoradiation therapy in rectal cancer // *World J Surg.* 2016;40(12):3029–3034. doi:10.1007/s00268-016-3661-4
 40. van der Sande ME, Maas M, Melenhorst J et al. Predictive value of endoscopic features for a complete response after chemoradiotherapy for rectal cancer // *Ann Surg.* 2021;274(6):e541–e547. doi:10.1097/SLA.0000000000003718
 41. Kawai K, Ishihara S, Nozawa H et al. Prediction of pathological complete response using endoscopic findings and outcomes of patients who underwent watchful waiting after chemoradiotherapy for rectal cancer // *Dis Colon Rectum.* 2017;60(4):368–375.
 42. de Jong EA, ten Berge JC, Dwarkasing RS et al. The accuracy of MRI, endorectal ultrasonography, and computed tomography in predicting the response of locally advanced rectal cancer after preoperative therapy: A metaanalysis // *Surgery.* 2016;159(3):688–699. doi:10.1016/j.surg.2015.10.019
 43. van der Paardt MP, Zagers MB, Beets-Tan RG et al. Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: a systematic review and meta-analysis // *Radiology.* 2013;269(1):101–112.
 44. van Stiphout RG, Valentini V, Buijsen J et al. Nomogram predicting response after chemoradiotherapy in rectal cancer using sequential PET-CT imaging: a multicentric prospective study with external validation // *Radiother Oncol.* 2014;113(2):215–222. doi:10.1016/j.radonc.2014.11.002
 45. Joye I, Deroose CM, Vandecaveye M, Haustermans K. The role of diffusion-weighted MRI and (18)F-FDG PET/CT in the prediction of pathologic complete response after radiochemotherapy for rectal cancer: a systematic review // *Radiother Oncol.* 2014;113(2):158–165. doi:10.1016/j.radonc.2014.11.026
 46. Карачун А.М., Самсонов Д.В. Хирургическая тактика при «почти полном» ответе рака прямой кишки на неоадьювантную терапию: тотальная мезоректумэктомия или локальное иссечение? // *Вопросы онкологии.* 2021;67(1):40–43. doi:10.37469/0507-3758-2021-67-1-40-43 [Karachun AM, Samsonov DV. Surgical tactics in the «almost complete» response of rectal cancer to neoadjuvant therapy: total mesorectumectomy or local excision? // *Voprosy onkologii.* 2021;67(1):40–43 (In Russ.)]. doi:10.37469/0507-3758-2021-67-1-40-43
 47. Lezoche E, Baldarelli M, Lezoche G et al. Randomized clinical trial of endoluminal locoregional resection versus laparoscopic total mesorectal excision for T2 rectal cancer after neoadjuvant therapy // *B J Surg.* 2012;99(9):1211–1218. doi:10.1002/bjs.8821
 48. Rullier E, Vendrely V, Asselineau J et al. Organ preservation with chemoradiotherapy plus local excision for rectal cancer: 5-year results of the GRECCAR 2 randomised trial // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(5):465–474. doi:10.1016/s2468-1253(19)30410-8
 49. Sammour T, Price BA, Krause KJ, Chang GJ. Nonoperative management or 'Watch and Wait' for rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a critical appraisal // *Ann Surg Oncol.* 2017;24(7):1904–1915. doi:10.1245/s10434-017-5841-3
 50. Dattani M, Heald RJ, Goussous G et al. Oncological and survival outcomes in watch and wait patients with a clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a systematic review and pooled analysis // *Ann Surg.* 2018;268(6):955–967. doi:10.1097/SLA.0000000000002761

Поступила в редакцию 13.05.2022 г.

D.V. Samsonov^{1,2}, A.B. Moiseenko¹, A.M. Karachun^{1,3}

Watch & Wait strategy in the radical treatment of rectal cancer: evoking a complete response by all means?

¹ N.N. Petrov NMRC of Oncology, Russian Federation, Saint Petersburg

² S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mecnikov, Saint Petersburg

During the last decade, the non-surgical for rectal cancer patients who have achieved complete tumor regres-

sion after neoadjuvant therapy have been widely accepted and approved by the clinical guidelines of leading cancer organizations. This strategy demonstrates good long-term results that prove its safety. However, the lack of sufficient long-term observations, the imperfection of the methods for registering a complete clinical response, disagreements about the optimal timing for assessing of the effect of the treatment performed stimulate the continuation of the research.

Key words: rectal cancer, neoadjuvant therapy, complete response, non-surgical strategy, Watch & Wait

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

Моисеенко Андрей Борисович, 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, anmoiseenko1974@gmail.com

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, 68 Leningradskaya str., St. Petersburg, Pesochny, 197758, Russia, desavl@mail.ru

Moiseenko Andrey Borisovich, Cand. Med. Sci., oncologist, department of abdominal oncology, National Medical Research Centre of Oncology named after N.N. Petrov, 68 Leningradskaya str., St. Petersburg, Pesochny, 197758, Russia, anmoiseenko1974@gmail.com

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

И.В. Вerveкин, А.А. Трушин, Р.В. Курсенко, Д.А. Зайцев, М.А. Беляев, А.А. Захаренко

Эмбрионально-ориентированная хирургия рака головки поджелудочной железы

ФПО ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Введение. Более чем у половины больных раком головки поджелудочной железы (РГПЖ) на момент постановки диагноза имеется местнораспространенная опухоль и/или отдаленные гематогенные метастазы. Таким образом, прогноз у большинства таких пациентов неблагоприятный, с 5-летней выживаемостью 8% на всех стадиях. Текущее десятилетие стало свидетелем бурной эволюции в хирургии поджелудочной железы, в частности, по сравнению с классическим подходом к панкреатодуоденальной резекции (ПДР) стали появляться альтернативные варианты, такие как Artery-first approach, Total Mesopancreas Excision (ТМрЕ), No-touch approach — все перечисленные методы своей главной целью ставят повышение резектабельности, частоты выполнения R0-резекции и улучшение отдаленных онкологических результатов. На основании проанализированной литературы мы пришли к выводу, что увеличение объема оперативного вмешательства у больных раком поджелудочной железы не улучшает онкологические результаты. Расширенная лимфодиссекция не продемонстрировала преимуществ в метаанализах. Отсутствуют исследования, доказывающие эффективность и целесообразность выполнения мезопанкреасэктомии.

Ключевые слова: mesopancreas, Artery-first approach, мезопанкреас, рак головки поджелудочной железы, панкреатодуоденальная резекция

Введение

Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы (pancreatic ductal adenocarcinoma — PDAC) в 2020 г. занимала 4-е место среди причин смерти от онкологических заболеваний как в США, так и в Европе [1, 2]. Более чем у 80% пациентов с PDAC на момент постановки диагноза имеется местнораспространенная опухоль и/или отдаленные гематогенные метастазы [2], а прогноз у большинства пациентов неблагоприятный, с 5-летней выживаемостью 8% на всех стадиях [2]. Панкреатодуоденальная резек-

ция (ПДР) является единственным радикальным способом лечения этого заболевания, и традиционно считается одним из самых технически сложных оперативных вмешательств в абдоминальной хирургии. Качество выполненной операции и онкологические результаты напрямую зависят от знания анатомии, особенностей строения фасциальных и клетчаточных пространств, которые определяют радикализм проведенного вмешательства. С момента выполнения первой ПДР [3] было внесено множество технических изменений, большинство из которых касалось типа реконструкции, выполняемой после резекции поджелудочной железы. Стали популярными расширенные лимфодиссекции и резекции смежных органов и сосудов. Однако, эти подходы не привели к существенному увеличению выживаемости [3].

Текущее десятилетие стало свидетелем бурной эволюции в хирургии рака головки поджелудочной железы (РГПЖ). Стали появляться альтернативы классическому подходу к ПДР, такие как Artery-first approach (артериальный подход), Total Mesopancreas Excision (тотальное иссечение мезопанкреаса), No-touch approach (бесконтактный подход), своей главной целью ставящие повышение резектабельности, частоты выполнения R0-резекции и улучшение отдаленных онкологических результатов.

Основная цель этой обзорной статьи — осветить и описать современные тренды в хирургии РГПЖ, их ликвидность и результаты применения на основании накопленного международного опыта.

При проведении литературного поиска использовались базы данных Pubmed, Cochrane, EMBASE, Google Scholar с применением ключевых слов MESH «Pancreaticoduodenectomy» в комбинации со словосочетаниями «Total Mesopancreas Excision», «Mesopancreas», «Extended lymphnodesdissection», «Artery-first approach».

Хирургическая эмбриология поджелудочной железы

Поджелудочная железа (ПЖ) в эмбриогенезе развивается из 2 зачатков: дорсального и вентрального [4]. В конце четвертой недели, на 26

день, из дорсальной стенки двенадцатиперстной кишки развивается дорсальный зачаток поджелудочной железы. Вентральный зачаток возникает несколько позже, на 32-е сутки, отделяясь от зачатка печени, желчного пузыря и желчевыводящих протоков. Дорсальный зачаток крупнее вентрального, он расположен между листками дорсальной брыжейки первичной кишки. Далее происходит вращение первичной кишки, в результате которого дорсальный компартмент смещается влево, а вентральный располагается сзади и книзу от дорсального. Из вентрального зачатка формируется нижняя часть головки и крючковидный отросток поджелудочной железы, из дорсального — верхняя часть головки, все тело и хвост поджелудочной железы [5]. Проксимальная часть протока дорсального зачатка подвергается атрофии, в то время как оставшаяся часть протока вместе с протоком вентрального зачатка образует главной проток поджелудочной железы (Вирсунгов), который сообщается с двенадцатиперстной кишкой через большой дуоденальный сосочек. Если проксимальный сегмент протока дорсального зачатка не регрессирует, он формирует дополнительный проток поджелудочной железы (Санториниев), который открывается через малый дуоденальный сосочек.

Фасции забрюшинного пространства. *Fusion fascia of Treitz* (сращивание фасции Трейца). В процессе формирования двенадцатиперстной кишки (ДПК) и ее ротации вправо зачатки железы движутся вместе с ней до слияния. В конце ротации ДПК и поджелудочная железа фиксируются к забрюшинному пространству, фиксация происходит за счет дорсальной эмбриологической брыжейки, которая сливается с соединительнотканными элементами, покрывающими переднюю поверхность нижней полой вены и аорты, формируя фасцию Трейца [6]. Термин «*Fusion fascia*» отражает процесс сращения соединительнотканых футляров нижней полой вены и аорты с соединительнотканными элементами дорсальной эмбриологической брыжейки ДПК. Фасция Трейца покрывает заднюю поверхность ПЖ на всем ее протяжении. Паренхима железы, ее артерии, вены, нервные сплетения, верхняя брыжечная артерия и воротная вена находятся на абдоминальной поверхности фасции Трейца, именно это и объясняет распространение опухолей головки поджелудочной железы по абдоминальной поверхности фасции Трейца и относительно редкую инвазию опухолей в нижнюю полую вену. В плоскости данного фасциального слоя следует проводить диссекцию при выполнении мобилизации по Кохеру.

Fusion fascia of Toldt (сращивание фасции Тольда). Если фасция Трейца — ретроперитонеальная соединительная ткань, распространяю-

щаяся позади головки и тела поджелудочной железы, то фасцией Тольда, в этом случае, следует считать правый и левый отроги фасции Трейца, вне проекции головки и тела поджелудочной железы. При слиянии фасции Тольда с брюшиной правого и левого боковых каналов формируется так называемая линия Тольда. Линия Тольда — место рассечения париетальной брюшины при мобилизации по Каттеллу или Магго.

Fascia of Fredet (фасция Фреде). В результате поворота корень брыжейки поперечной ободочной кишки располагается в направлении справа налево, снизу вверх, подразделяя пространство вокруг головки поджелудочной железы на суб- и супраезоколическую зоны. Субмезоколическая фасция Фреде — участок сращения брюшины, покрывающей крючковидный отросток железы и ДПК с нижним листком брюшины брыжейки поперечной ободочной кишки. С целью минимизации диссеминации опухолевых клеток во время ПДР необходимо обеспечить en-block резекцию фасции с комплексом.

Однако, неясным остается дальнейший путь развития вентральной брыжейки. По мнению некоторых авторов [7, 8] её соединительная ткань практически полностью подвергается атрофии, только частично принимая участие в формировании разделительного слоя между вентральным и дорсальным сегментами ПЖ, а также образуя слабо выраженную брыжейку нижней горизонтальной части ДПК. Кроме того, вентральная брыжейка может участвовать в формировании связки крючковидного отростка поджелудочной железы, соединяющего его с переднеправой полуокружностью верхней брыжечной артерии (ВБА) [9]. Вероятно, вентральная брыжейка принимает участие в формировании структуры «*mesopancreas*», под которой понимают клетчатку с лимфатическими, нервными и сосудистыми структурами между тканью железы и верхней брыжечной артерией.

«*Mesopancreas*». Достаточно большая доля микроскопически положительных (R1) краев резекций приходится на забрюшинную клетчатку и ложе поджелудочной железы — это связано с распространением опухолевых клеток за пределы капсулы поджелудочной железы. Соответственно местные рецидивы чаще возникают в описанных областях, что привело к поиску методик, обеспечивающих более радикальную резекцию за счет увеличения объема удаляемых тканей. Высокая частота местных рецидивов после выполненной ПДР, по мнению некоторых авторов, обусловлена ранним поражением лимфатических узлов и локальным распространением опухолевых клеток по лимфатическим сосудам, перипанкреатическим нервам и соединительным

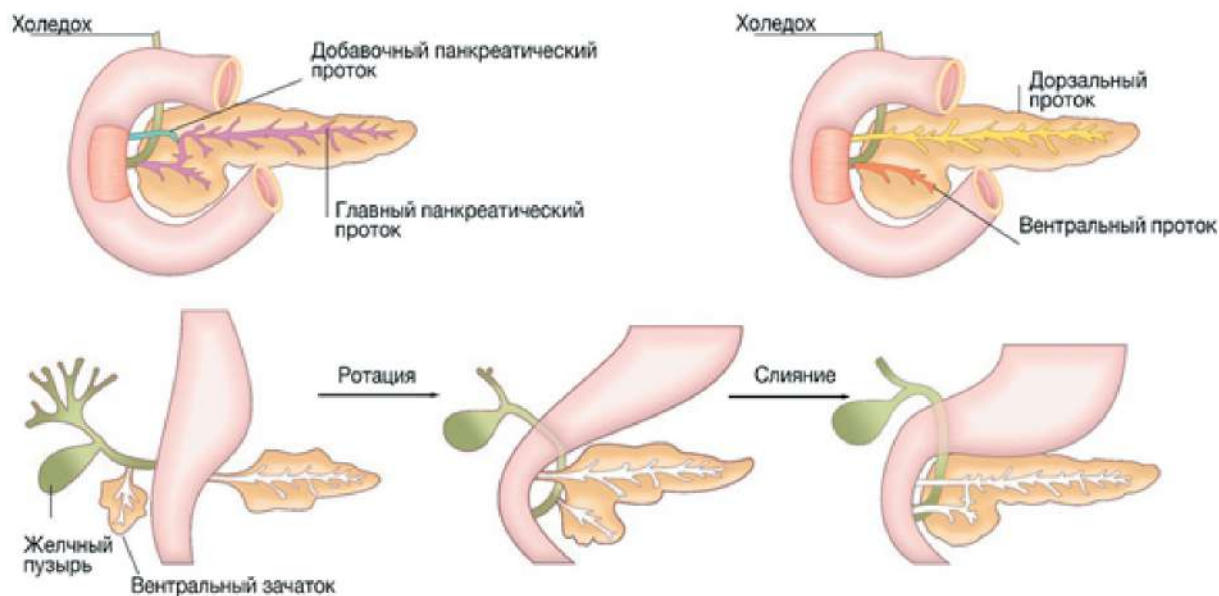


Рис. 1. Эмбриогенез поджелудочной железы

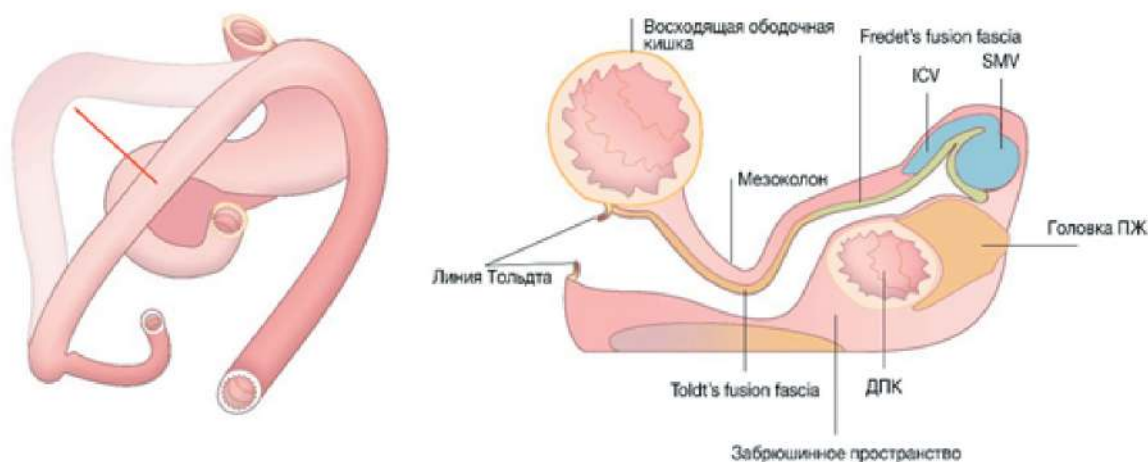


Рис. 2. Окончательное взаимоотношение органов после ротации первичной кишки

тканям вокруг ПЖ. Основываясь на этих предпосылках, японские авторы [10] предложили выполнять расширенную лимфодиссекцию узлов второго уровня и перипанкреатической клетчатки, достигнув улучшения результатов 5-летней выживаемости, особенно в отношении небольших и локализованных опухолей.

Borghì F. и соавт. (1998) [11] впервые описали морфогенетическую эволюцию поджелудочной железы, ее лимфатической и соединительной ткани в хронологическом порядке, в различные периоды эмбриогенеза. Было доказано, что ретропанкреатическая ткань, распространяющаяся кзади от головки поджелудочной железы, эмбриологически развивается вместе с чревным стволом, ВБА и верхней брыжеечной веной (ВБВ) из структур дорсального мезогастрия. Она содержит основные лимфатические протоки, дренирующие головку железы и нервы, иннервирующие

ее. Первоначально эта структура имеет свой собственный эмбриональный фасциальный футляр. После слияния зачатков поджелудочной железы фасциальный футляр реорганизуется. Авторами была доказана онтогенетическая связь головки поджелудочной железы с нервно-фиброзными структурами, находящимися позади ее. Позднее Nagai и соавт. [12] обнаружили, что краситель, введенный в заднюю область головки поджелудочной железы, дренировался по направлению к правой или задней стороне верхней брыжеечной артерии и, наконец, к парааортальным лимфатическим узлам.

Термин «Mesopancreas» впервые употребил Gockel [13], выполнив ИГХ исследование трупных тканей и подтвердив эмбриологическую связь этой структуры с головкой поджелудочной железы. Мезопанкреас представляет собой плотный слой, напоминающий жировую

клетчатку. Справа латерально он распространяется до нисходящего отдела ДПК, слева до ворот селезенки, краниально до места отхождения чревного ствола, отделяясь от него и аорты преаортальной фасцией. Гистологически мезопанкреас представляет собой фиброзную ткань, содержащую нервные волокна и лимфатические сосуды. Однако, хирургическое сообщество скептически восприняло выдвинутый Gockel термин «Mesopancreas». Так Agrawal, в своей статье [14] проводит аналогию между впервые сформулированной Heald и соавт. [15] концепцией мезоректума и «Mesopancreas». В своем исследовании он указывает на отсутствие единой фасциальной оболочки, окружающей головку поджелудочной железы и «Mesopancreas», это значит, что невозможно выполнить «en-block» резекцию головки поджелудочной железы с ретропанкреатической клетчаткой, соответственно, так же невозможно и стандартизовать выполнение «Total Mesopancreasectomy» (ТМрЕ), поскольку отсутствуют анатомические фасциальные ориентиры у данной структуры, как и отсутствует плоскость, в пределах которой необходимо проводить диссекцию. Автор считал, что нельзя исключать большое значение ретропанкреатической клетчатки, как потенциально-го источника местных рецидивов, но термин «Mesopancreas» является анатомически неправильным [14]. Процедура тотальной мезоректумэктомии (total mesorectumectomy — ТМЕ) стандартизирована, существуют критерии оценки ее полноты, чего невозможно добиться при оценке полноты тотальной мезопанкреатоэктомии (total mesopancreasectomy — ТмпЕ) из-за отсутствия фасциального футляра в зоне операции [16]. Хорошо известно, что головка поджелудочной железы снабжается кровью верхней панкреатодуоденальной артерией (ветвь гастродуоденальной артерии) и нижней панкреатодуоденальной артерией (ветвь верхней брыжеечной артерии). Панкреатодуоденальные вены сопровождают соответствующие артерии и впадают в верхнюю брыжеечную или воротную вены. Соединительная ткань, обозначенная как мезопанкреас, содержит только нижнюю панкреатодуоденальную артерию из этих четырех сосудов, кроме того она не содержит всех путей лимфодренажа от головки поджелудочной железы, некоторые авторы считают, что это дискредитирует понятие «мезопанкреас» [17].

Другие исследователи, поддерживают выделение этой области. Так, Inoue и соавт. в своем исследовании [18] подразделяет весь mesopancreas на 3 зоны, соответствующие 3 уровням лимфодиссекции: 1 уровень (Ca in situ, low grade,

IPMN) — сохранение футляра ВБА, еюнальных артерий и вен, брыжейки тощей кишки; 2 уровень (рак ампулы, ДПК) — сохранение футляра ВБА, пересечение нижней панкреатодуоденальной артерии (НПДА) у основания, пересечение еюнальных артерий и вен, резекция брыжейки; 3 уровень (РГПЖ) — скелетизация передне-правой полуокружности ВБА, пересечение НПДА у основания, пересечение еюнальных артерий и вен, резекция брыжейки. В цитируемое исследование были включены 162 пациента, 80 выполнялась стандартная ПДР, 82 — ПДР с резекцией «Mesopancreas» + «Artery-first approach». Длительность операции и объем кровопотери были достоверно выше в группе стандартной ПДР, как и частота развития панкреатической фистулы, а частота диареи статистически не различалась между группами.

Следует отметить, что пока отсутствуют исследования, обладающие в отношении обсуждаемой проблемы, высокой степенью доказательности. До 2021 г. в базах данных MEDLINE (PubMed), EMBASE and Cochrane database опубликованы результаты 17 ретроспективных исследований, посвященных концепции мезопанкреаса и ни одного проспективного. В единственном опубликованном систематическом обзоре авторы уделяют основное внимание методам выполнения операции, а не отдаленным результатам [19]. В наиболее крупном по объему выборки исследовании Sugiyama [20] авторы провели сравнение непосредственных результатов выполнения стандартной ПДР и ПДР+mesopancreasectomy. Частота послеоперационных осложнений статистически не различалась между двумя группами, частота резекции R0 была выше в группе ПДР+mesopancreasectomy (90% vs 78%), кроме того в этой же группе оказались меньше кровопотеря и продолжительность операции. Однако, удельный вес пациентов с РДАС среди всех прооперированных пациентов составляет менее 50%, кроме того, авторы не оценивали отдаленные результаты лечения. В другом ретроспективном исследовании Queiro и соавт. [21], используя метод псевдорандомизации, сравнили результаты лечения пациентов 2 групп, которые не различались по времени операции, кровопотере, количеству осложнений в послеоперационном периоде. Частота R1-резекций была выше в группе стандартной ПДР и составила 16,7% vs 5%. Количество лимфоузлов в препарате было выше в группе ПДР+mesopancreasectomy (18,9 vs 10,8). Частота рецидивов была значимо выше в группе стандартной ПДР — 85,2% vs 69,6%, в сравнении с группой ПДР+mesopancreasectomy, а 5-летняя летальность составила 77,8% vs 58,9%, соответственно, без различий в 5-летней общей выживаемости (ОВ).

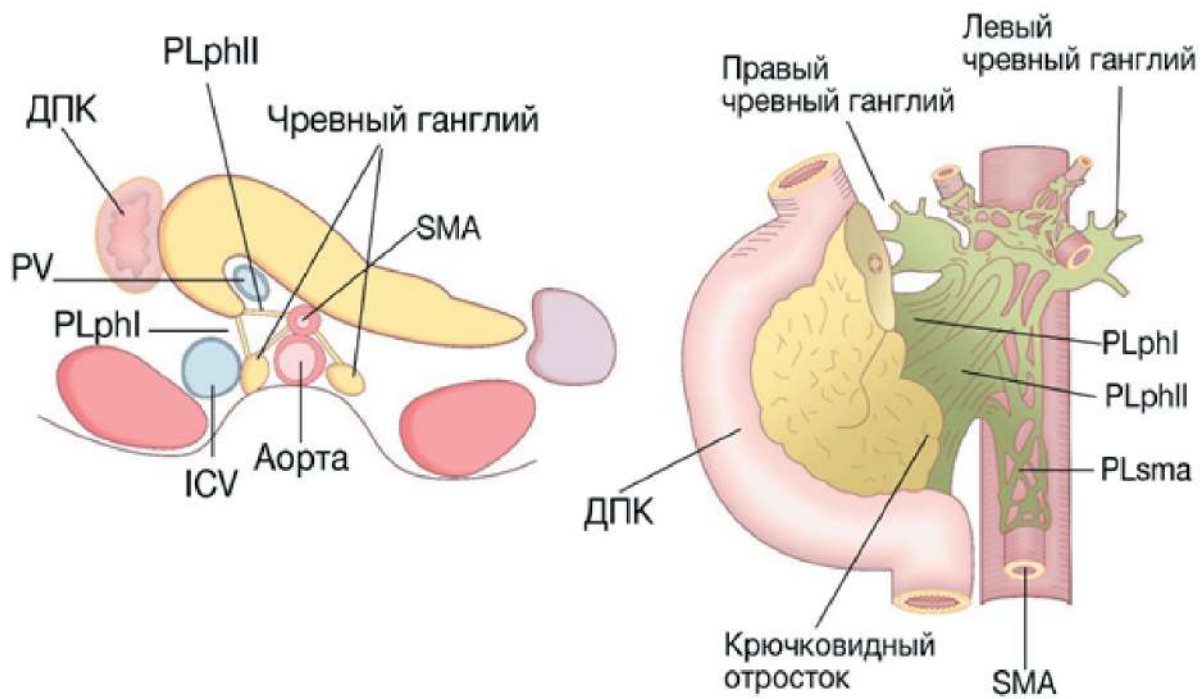


Рис. 3. Строение нервного сплетения поджелудочной железы

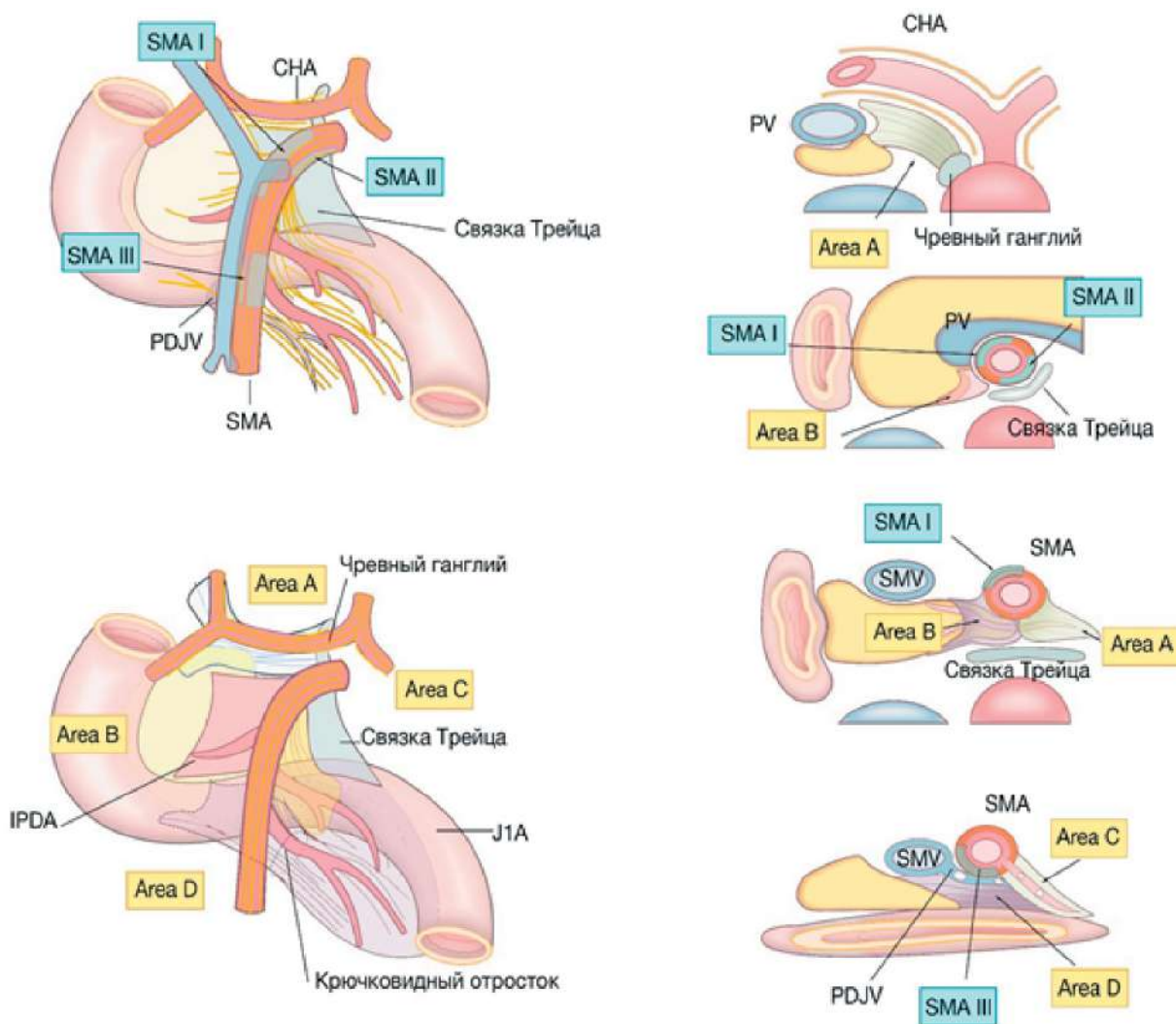


Рис. 4. Строение нервного сплетения поджелудочной железы и сплетения верхней брыжеечной артерии

Панкреатическое нервное сплетение. Впервые понятие «панкреатическое сплетение» появилось в работах Yoshioka [22], что было обусловлено идеей снижения болевого синдрома у больных хроническим панкреатитом. Особое внимание высокому значению инвазии в панкреатическое нервное сплетение уделяет Kayahara и соавт. Так, по его данным, периневральное распространение опухолевых клеток при РГПЖ наблюдается в 67% случаев при I и II стадиях и в 88% случаев при III и IV стадиях [23]. Автор выделяет неврогенное метастазирование как один из самых значимых механизмов местного распространения опухоли. Наличие онтогенетической связи нервных сплетений неоднократно демонстрировалась в японских исследованиях [24, 25]. Упоминания о панкреатическом сплетении встречается в рекомендациях Japanese Pancreas Society [26]. В области расположения поджелудочной железы выделяют 7 нервных сплетений: PLphI — pancreatic head nerve plexus I, PLsma — superior mesenteric nerve plexus, PLhdl — hepatoduodenal ligament nerve plexus, PLce — celiac plexus, PLphII — pancreatic head nerve plexus II, PLcha — common hepatic artery nerve plexus, PLspa — splenic artery nerve plexus. PLphI и PLphII включают не только нервную, но и фиброзную, жировую ткань, кровеносные и лимфатические капилляры. PLphI представляет собой область, которая в основном включает нервную ткань, между дорсальной поверхностью головки поджелудочной железы и чревным стволом, тогда как PLphII включает нервную ткань, между крючком и ВБА [27]. Согласно японским рекомендациям области мезопанкреаса наиболее точно соответствует PLphII.

Наличие инвазии панкреатического нервного сплетения значительно ухудшает прогноз больных РГПЖ [28]. Согласно исследованию [29] опухолевые клетки по PLphI распространяются от верхнего края крючковидного отростка краниально к правому чревному ганглию. При выраженной инвазии клетки могут распространяться и на переднеправую полуокружность SMA. В составе PLphII опухолевые клетки распространяются от нижнего края крючковидного отростка по ходу нижней панкреатодуоденальной артерии до переднелевой полуокружности SMA. У пациентов с микроскопической инвазией поражаются только PLphI и PLphII, при дальнейшем распространении возможно поражение PLsma, PLce, PLcha и адвентии ВБА, чревного ствола, общей печеночной артерии. Авторы продемонстрировали статистически значимую ассоциацию между эмбриологической локализацией опухоли и поражением того или иного сплетения. Так, опухоли, расположенные в вентральной части распространились только

по PLphI, PLphII и PLsma, а опухоли дорсальной части — по PLcha и PLhdl. Таким образом проясняется связь эмбрионального развития с эмбриональным путем распространения опухолевых клеток.

В исследовании Mochizuki [30] определены наиболее характерные МСКТ-признаки поражения нервного сплетения, подтвержденные патологоанатомическим исследованием. Типичными МСКТ-паттернами для опухолевого поражения нервного сплетения является неправильной формы массы более 2 мм в диаметре, веретеновидные структуры, связанные с опухолью — 92%, грубый ретикулярный фиброз — 63%. Дискутабельность и неоднозначность, связанная с данной анатомической областью, становится притягательной для многих исследователей, пытающихся ввести свое толкование и классификацию. Так, в исследовании Nagakawa [9], область, соответствующая PLphII подразделяется на 4 зоны А, В, С, D; а, собственно, PLsma состоит из 3-х участков, лишенных коллатералей (т. е. изолированных от окружающей клетчатки), вне этих участков происходит сообщение PLphII и PLsma — соответственно в зонах А, В, С, D. При этом, авторы считают наиболее важным удаление этих 4-х зон для обеспечения большей радикальности операции, в то время как сплетение вокруг ВБА должно остаться интактным для обеспечения лучших функциональных результатов (снижение диарейного синдрома). Область А — от верхнего края головки ПЖ до чревного ганглия позади гепато-дуоденальной связки, область В — от крючковидного отростка до переднеправой полуокружности ВБА, в ней проходит нижняя панкреатодуоденальная артерия, область С — до переднелевой полуокружности ВБА, в ней проходят 1 и 2 еюнальные ветви, область D — представляет собой связку крючковидного отростка. В описанных участках ВБА окружена клетчаткой с лимфатическими капиллярами и нервными волокнами, по которой чаще всего происходит распространение опухолевых клеток вплоть до вовлечения сплетения ВБА. PLsma имеет 3 зоны, лишенные связей с описанными выше областями, они прилежат к соседним органам: I — к телу поджелудочной железы, II — к связке трейца, III — к связке крючковидного отростка. На основании описанных анатомических ориентиров, авторы предлагают расширенную методику выполнения ПДР. Всего в исследование были включены 157 пациентов, перенесших ПДР: 20 — стандартная ПДР, 137 — расширенная ПДР. Авторы демонстрируют ожидаемо большее операционное время, большую кровопотерю в группе расширенной ПДР, большую частоту резекций R0 (90%) по сравнению со стандартной операцией (65%).

Кроме того, выполнение расширенной диссекции обеспечивает больший объем удаленных лимфатических узлов 40,3 vs 19,7. Однако, и послеоперационная диарея встречалась только у пациентов из групп расширенной диссекции. Опухолевая инвазия и метастатическое поражение лимфоузлов областей А, В, С, D встречалась в 79,5%, причем чаще поражалась область В — 61,5%, Медиана ОВ и безрецидивной выживаемости статистически значимо различалась между группами — 17,1 и 10,1 мес в группе стандартной диссекции, 49,6 и 21,7 мес в группе расширенной. Кроме того, частота местных рецидивов составила 10,3% в группе расширенной диссекции, vs 45% — в группе стандартной.

Artery-first approach. Одной из ключевых задач выполнения радикальной операции по поводу РГПЖ является обеспечение R0-резекции в том числе по ВБА [31, 32]. При этом, у большинства пациентов даже после радикального лечения развивается местный рецидив [33]. Частота R1-резекции колеблется от 20 до 85% в различных исследованиях. Авторы отмечают, что наиболее часто положительный край резекции наблюдался в месте контакта опухоли с ВБА [34]. Основываясь на данной особенности Weitz и соавт. в 2010 г. предложили метод «artery-first» approach как способ, обеспечивающий больший опухолевый клиренс в области ВБА. Суть этого метода заключается в ранней визуализации ВБА в месте ее отхождения от аорты с последующей мобилизацией. Операция начинается с выполнения маневра Кохера с широкой мобилизацией печеночного изгиба ободочной кишки или приема Кателя-Браша с визуализацией передней поверхности НПВ и аорты. Выделяется ВБА, выполняется диссекция в каудальном направлении для обеспечения контроля над артерией на всем ее протяжении. Используя данный подход, авторы преследуют 2 цели, во-первых — обеспечение раннего контроля над ВБА с целью оценки резектабельности опухоли на начальных этапах операции, до пересечения поджелудочной железы, во-вторых — снижение частоты R1-резекции в области ВБА. Рассуждая, о данном подходе, можно найти схожие методики в более ранних сообщениях, посвященных хирургическому лечению погранично-резектабельного рака головки поджелудочной железы [35]. В одном из обзоров литературы авторы [36] представляют описание 6 имеющихся доступов для выполнения «artery first» approach (Posterior, Medial uncinata, Inferior infracolic (mesenteric), Left posterior, Inferior supracolic (anterior), Superior. Авторы обращают внимание на возможность применения этой методики у ограниченного числа пациентов в экспертных центрах, акцентируя внимание на

немногочисленных доказательствах эффективности данного подхода.

В метаанализ 2018 г. [37] включено 13 исследований, посвященных сравнению результатов выполнения стандартной ПДР и «artery-first» approach-ПДР у онкологических больных. У пациентов группы «artery-first» approach-ПДР наблюдался меньший объем интраоперационной кровопотери, меньшая частота осложнений и смертность в послеоперационном периоде, ниже время госпитализации. Частота R0-резекций была статистически выше в группе «artery-first» approach-ПДР (76% vs 67%), как и ОВ (20,5 мес vs 18,3 мес).

В другом метаанализе [38] сообщается о большей частоте развития диареи у пациентов группы «artery-first» approach-ПДР в послеоперационном периоде и меньшей частоте развития гастростаза. При этом меньше была частота развития местных рецидивов и отдаленных метастазов у группы «artery-first» approach-ПДР, без различий в ОВ. Основным преимуществом выполнения «artery-first» approach-ПДР авторы считают раннюю перевязку ветвей ВБА, что обеспечивает меньшую кровопотерю и ассоциированных с ней осложнений, а также предположительно снижает циркуляцию опухолевых клеток, обусловленную манипуляциями с опухолью.

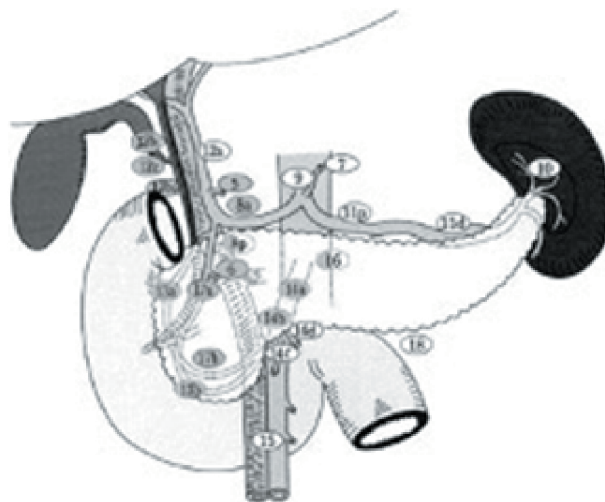


Рис. 5. Стандартный объем лимфодиссекции при PDAC

Расширенная лимфодиссекция. Положительный эффект расширенной лимфаденоктомии был продемонстрирован в исследованиях начала 90-х годов [10, 39] в виде увеличения 5-летней ОВ у пациентов. Два метаанализа начала 2000-х годов продемонстрировали отсутствие онкологических преимуществ выполнения расширенной лимфодиссекции, кроме того, сравнительно худшие непосредственные результаты лечения: большую интраоперационную кровопотерю, длительность операции, частоту

осложнений в послеоперационном периоде [40, 41]. Однако, следует обратить внимание, на различную трактовку понятия расширенная лимфодиссекция в разных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [42]. Консенсус International Study Group on Pancreatic Surgery [43] не рекомендует рутинное выполнение расширенной лимфодиссекции ввиду отсутствия онкологических преимуществ и наличия высокого риска осложнений в интра- и послеоперационном периоде. Таким образом стандартным объемом лимфодиссекции является удаление лимфоузлов под номерами 5, 6, 8а, 12b1, 12b2, 12с, 13а, 13b, 14а, 14b, 17а, 17b.

Выводы

На основании проанализированной литературы можно прийти к выводу о том, что тенденция к увеличению объема оперативного вмешательства с целью улучшения контроля за местным рецидивом и увеличения ОВ у пациентов с РГПЖ на данный момент времени несостоятельна. Расширенная лимфодиссекция не продемонстрировала преимуществ в многочисленных РКИ и метаанализах. Отсутствуют исследования, обладающие высшей степенью доказательности, посвященные концепции мезопанкреаса, хотя и имеются доказательства онтогенетического родства этой области с головкой ПЖ, однако место приложении этих фактов пока не ясно. Кроме того, термин «мезопанкреас» пока не является общепризнанным, вернее рассматривать эту область как PLphI и PLphII. Метод artery-first approach продемонстрировал свою безопасность и эффективность во многочисленных РКИ и метаанализах, однако, важно понимать, что это всего лишь подход, облегчающий визуализацию.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P et al. European cancer mortality predictions for the year 2020 with a focus on prostate cancer // *Annals of Oncology*. Elsevier Ltd. 2020;31(5):650–658.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020 // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. Wiley 2020;70(1):7–30.
- Griffin JF, Poruk KE, Wolfgang CL. Pancreatic cancer surgery: Past, present, and future // *Chinese Journal of Cancer Research*. AME Publishing Company, 2015;27(4):332–348.
- Skandalakis LJ, Rowe JS Jr, Gray SW et al. Surgical embryology and anatomy of the pancreas // *Surgical Clinics of North America*. 1993;73(4):661–697.
- Henry BM, Skinningsrud B, Saganiak K et al. Development of the human pancreas and its vasculature — An integrated review covering anatomical, embryological, histological, and molecular aspects // *Annals of Anatomy*. Elsevier GmbH. 2019;221:115–124.
- Kitagawa H, Tajima H, Nakagawara H et al. The retropancreatic fusion fascia acts as a barrier against infiltration by pancreatic carcinoma // *Molecular and Clinical Oncology*. Spandidos Publications. 2013;1(3):418–422.
- Reich P, Schreiber HW, Liese W et al. *Archiv Chirurgie: Mesoduodenum* // *Langenbecks Arch Chir*. 1988;373:182–188.
- Cho BH, Kimura W, Song et al. An investigation of the embryologic development of the fascia used as the basis for pancreaticoduodenal mobilization // *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. 2009;16(6):824–831.
- Nagakawa Y, Yi SQ, Takishita C et al. Precise anatomical resection based on structures of nerve and fibrous tissue around the superior mesenteric artery for mesopancreas dissection in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer // *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences* // Blackwell Publishing Asia. 2020;27(6):342–351.
- Ishikawa O, Ohhigashi H, Sasaki Y et al. Practical usefulness of lymphatic and connective tissue clearance for the carcinoma of the pancreas head // *Ann Surg*. 1988;208(2):215–220. doi:10.1097/0000658-198808000-00014
- Borghini F, Gattolin A, Garbossa D et al. Embryologic Bases of Extended Radical Resection in Pancreatic Cancer.
- Nagai H. An anatomical and pathological study of autopsy material on metastasis of pancreatic cancer to para-aortic lymph nodes // *Jpn J Surg*. 1987;88:308–317.
- Gockel I, Domeyer M, Wolloscheck T et al. Resection of the mesopancreas (RMP): A new surgical classification of a known anatomical space // *World Journal of Surgical Oncology*. 2007;5.
- Agrawal MK, Thakur DS, Somashekar U et al. Mesopancreas: myth or reality? // *JOP. Journal of the Pancreas*. 2010;11, № 3:230–233.
- Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery — the clue to pelvic recurrence? // *The British journal of surgery*. 69(10):613–616. doi:10.1002/bjs.1800691019.
- Peparini N, Caronna R, Chirletti P. The «meso» of the rectum and the «meso» of the pancreas: Similar terms but distinct concepts in surgical oncology // *Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International*. Elsevier (Singapore) Pte Ltd. 2015;14(5):548–551.
- Sharma D, Isaji S. Mesopancreas is a misnomer: time to correct the nomenclature // *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. Blackwell Publishing Asia. 2016;23(12):745–749.
- Inoue Y, Saiura A, Yoshioka R et al. Pancreatoduodenectomy with systematic mesopancreas dissection using a supracolic anterior artery-first approach // *Annals of Surgery*. Lippincott Williams and Wilkins. 2015;262(6):1092–1101.
- Ramia JM, De-la-Plaza R, Manuel-Vazquez A et al. Systematic review of the mesopancreas: concept and clinical implications // *Clinical and Translational Oncology*. Springer-Verlag Italia s.r.l. 2018;20(11):1385–1391.
- Ramia JM, De-la-Plaza R, Manuel-Vazquez A et al. Intestinal derotation procedure for facilitating pancreato-

- duodenectomy // Surgery (United States). Mosby Inc. 2016;159(5):1325–1332.
21. Quero G, Fiorillo C, Menghi R et al. Total mesopancreas excision for periampullary malignancy: a single-center propensity score-matched comparison of long-term outcomes // Langenbeck's Archives of Surgery. Springer. 2020;405(3):303–312.
 22. Yoshioka H, Wakabayashi T. Therapeutic Neurotomy on Head of Pancreas for Relief of Pain Due to Chronic Pancreatitis // A.M.A. Archives of Surgery. 1958;76(4).
 23. Kayahara M, Nagakawa T, Futagami F et al. Lymphatic flow and neural plexus invasion associated with carcinoma of the body and tail of the pancreas // Cancer. 1996;78:2485–2491.
 24. Yi SQ, Shimokawa T, Akita K et al. Anatomical Study of the Pancreas in the House Musk Shrew (*Suncus murinus*), with Special Reference to the Blood Supply and Innervation // Anatomical Record – Part A Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology. Wiley-Liss Inc. 2003;273(1):630–635.
 25. Yi SQ, Miwa K, Ohta T et al. Innervation of the Pancreas from the Perspective of Perineural Invasion of Pancreatic Cancer. 2003.
 26. Kondo S. Japanese Pancreas Society Staging Systems for Pancreatic Cancer // Pancreatic Cancer. Springer New York. 2010:1035–1050.
 27. Isaji S, Murata Y, Kishiwada M. New Japanese classification of pancreatic cancer // Pancreatic Cancer. Springer New York. 2018:1021–1037.
 28. Nagakawa T, Konishi I, Higashino Y et al. The spread and prognosis of carcinoma in the region of the pancreatic head // The Japanese Journal of Surgery. 1989;19(5).
 29. Makino I, Kitagawa H, Ohta T et al. Nerve Plexus Invasion in Pancreatic Cancer Spread Patterns on Histopathologic and Embryological Analyses // Pancreas &. 2008;37(4).
 30. Mochizuki K, Gabata T, Kozaka K et al. MDCT findings of extrapancreatic nerve plexus invasion by pancreas head carcinoma: Correlation with en bloc pathological specimens and diagnostic accuracy // European Radiology. 2010;20(7):1757–1767.
 31. Chang DK, Johns AL, Merrett ND et al. Margin Clearance and Outcome in Resected Pancreatic Cancer // Journal of Clinical Oncology. 2009;27(17):2855–2862.
 32. Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL et al. Borderline resectable pancreatic cancer: Definitions, management, and role of preoperative therapy // Annals of Surgical Oncology. 2006;13(8):1035–1046.
 33. Hishinuma S, Ogata Y, Tomikawa M et al. Patterns of Recurrence After Curative Resection of Pancreatic Cancer, Based on Autopsy Findings // Journal of Gastrointestinal Surgery. 2006;10(4):511–518.
 34. Weitz J, Rahbari N, Koch M et al. The «Artery First» Approach for Resection of Pancreatic Head Cancer // Journal of the American College of Surgeons. Elsevier Inc. 2010;210(2):e1.
 35. Pessaux P, Varma D, Arnaud JP. Pancreaticoduodenectomy: Superior Mesenteric Artery First Approach // Journal of Gastrointestinal Surgery. Elsevier Inc. 2006;10(4):607–611.
 36. Sanjay P, Takaori K, Govil S et al. «Artery-first» approaches to pancreatoduodenectomy // British Journal of Surgery. 2012;99(8):1027–1035.
 37. Ironside N, Barreto SG, Loveday B et al. Meta-analysis of an artery-first approach versus standard pancreatoduodenectomy on perioperative outcomes and survival // British Journal of Surgery. John Wiley and Sons Ltd. 2018;105(6):628–636.
 38. Negoi I, Hostiuc S, Runcanu A et al. Superior mesenteric artery first approach versus standard pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis // Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International. Elsevier (Singapore) Pte Ltd. 2017;16(2):127–138.
 39. Manabe T, Ohshio G, Baba N et al. Radical pancreatectomy for ductal cell carcinoma of the head of the pancreas // Cancer. 1989;64(5):1132–1137.
 40. Iqbal N, Lovegrove RE, Tilney HS et al. A comparison of pancreaticoduodenectomy with extended pancreaticoduodenectomy: A meta-analysis of 1909 patients // European Journal of Surgical Oncology. 2009;35(1):79–86.
 41. Michalsk CW, Kleeff J, Wente MN et al. Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer // British Journal of Surgery. 2007;94(3):265–273.
 42. Orci LA, Meyer J, Combescure C et al. A meta-analysis of extended versus standard lymphadenectomy in patients undergoing pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma // HPB. Blackwell Publishing Ltd. 2015;17(7):565–572.
 43. Tol JA, Gouma DJ, Bassi C et al. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: A consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS) // Surgery (United States). Mosby Inc. 2014;156(3):591–600.

Поступила в редакцию 22.03.2022 г.

*I.V. Vervekin, A.A. Trushin, R.V. Kursenko,
D.A. Zaitsev, M.A. Belyaev, A.A. Zakharenko*

Embryonal-based surgery for pancreatic head cancer

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University at the Ministry of Health of Russian Federation

Introduction. More than half of patients with pancreatic head cancer (PHC) have locally advanced tumor and/or distant hematogenous metastases at the time of diagnosis. Thus, the prognosis for most patients diagnosed with PHC is poor, with a 5-year survival rate of 8% at all stages. The current decade has witnessed a rapid evolution in pancreatic head cancer surgery. In particular, this, alternative as compared to the classical approach to pancreatoduodenal resection (PDR) treatments began appear, such as the Artery-first approach, Total Mesopancreas Excision (TMpE), No-touch approach. All of the above methods mainly aim to increase resectability and the frequency of R0 resection, and to improve long-term oncological outcome.

Based on the analyzed literature, we came to the conclusion that an increase in the volume of surgical intervention in patients with pancreatic cancer does not improve oncological outcomes. Extended lymph node dissection has not shown any benefit in meta-analyses. There are no studies proving the effectiveness and feasibility of performing mesopancreasectomy.

Keywords: mesopancreas, Artery-first approach, pancreatoduodenectomy, pancreatic cancer

Сведения об авторах

Вервекин Илья Валерьевич, клинический ординатор, ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, iivervekin@yandex.ru

Трушин Антон Александрович, заведующий онкологическим отделением № 1, ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, anton.trushin@rambler.ru

Курсенко Роман Вадимович, хирург, ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, romakurss@gmail.com

Зайцев Данила Александрович, хирург, ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, zaytsev.danila@gmail.com

Беляев Михаил Алексеевич, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, 8628926@mail.ru

Захаренко Александр Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, 9516183@mail.ru

Vervekin Ilya Valerievich, resident doctor, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, 6–8 Leo Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation, iivervekin@yandex.ru

Trushin Anton Aleksandrovich, Head of Oncology Department № 1, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, 6–8 Leo Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation, anton.trushin@rambler.ru

Kursenko Roman Vadimovich, surgeon, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, 6–8 Leo Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation, romakurss@gmail.com

Zaitsev Danila Alexandrovich, surgeon, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, 6–8 Leo Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation, zaytsev.danila@gmail.com

Belyaev Mikhail Alekseevich, Cand. Med. Sci., leading researcher, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, 6–8 Leo Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation, 8628926@mail.ru

Zakharenko Alexander Anatolyevich, Doctor of Medical Sciences, Professor, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, 6–8 Leo Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation, 9516183@mail.ru

Е.В. Кочурова¹, Е.О. Кудасова¹, В.Н. Николенко^{1,2}, О.И. Панферова¹

Роль биомаркеров ротовой жидкости в диагностике рака слизистой оболочки полости рта

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет)

² ФГОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

В обзоре представлена информация об основных биомаркерах слюны при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта. Плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта является самым распространенным заболеванием среди опухолевой патологии челюстно-лицевой области. При доступной визуализации пациенты все еще часто обращаются за помощью на последних стадиях опухолевого процесса. Первичным врачом, способным заподозрить опухолевый процесс, является стоматолог. Однако, для получения консультации онколога и постановки окончательного клинического диагноза пациенту необходимо обратиться в ряд дополнительных отделений. Свободная нестимулированная ротовая жидкость является прекрасным диагностическим материалом, в том числе для ранней диагностики заболеваний полости рта. Слюна имеет непосредственный контакт с патологией слизистой оболочки полости рта, для ее забора не требуется стерильного инструментария и специальных навыков, что повышает ее информативность.

Аналізу подлежала литература за последние 5 лет из баз данных PubMed MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health и платформ CyberLeninka, eLibrary.Ru. Литературные источники, взятые для обзора, индексированы в базах Scopus, Web of Science, РИНЦ.

Изученные на сегодняшний день биомаркеры не имеют достаточной специфичности для диагностики или дифференцирования заболеваний полости рта, что делает актуальным изучение экспрессии биомаркеров слюны у пациентов с отягощенным онкологическим анамнезом и корреляции с клиническим статусом в полости рта

Ключевые слова: маркер, ротовая жидкость, плоскоклеточный рак, слизистая оболочка полости рта, диагностика

Введение

Смешанная не стимулированная слюна человека содержит белки, пептиды, электролиты,

органические и неорганические соли, секретруемые слюнными железами, а также жидкость десневой борозды и транссудатов слизистой оболочки [1, 2]. Открытие в слюне биомаркеров рака полости рта сделало эту биологическую жидкость превосходным диагностическим методом в молекулярной биологии [3, 4]. Биомаркеры, как молекулярные сигнатуры, являются индикаторами нормального биологического или патологического процесса и служат ответом на фармакологическое лечение, поэтому биомаркеры предоставляют полезную информацию для обнаружения, диагностики и прогноза заболевания [5, 6].

Состав ротовой жидкости, а также содержание биомаркеров ротовой жидкости может меняться под воздействием внешних и внутренних факторов. Например, при высокой физической нагрузке наблюдается изменение кристаллической структуры слюны, во многом связанное с изменением белкового состава ротовой жидкости [7].

При стрессовой нагрузке происходит снижение pH слюны и увеличение содержания кортизола. Показана роль кортизола при размножении раковых клеток ротовой полости, и ингибировании химиотерапевтических агентов [8]. Также кристаллическая структура ротовой жидкости меняется при наличии кариозных поражений и воспалительных заболеваний пародонта. При кариозном процессе слюна обогащается минеральными компонентами, а при пародонтите — белками, например, лактоферрином, уровень которого достоверно соответствует степени пародонтита [9].

Влияние стоматологического здоровья на экспрессию биомаркеров

Ряд авторов доказали, что заболевание пародонта влияет на уровень экспрессии протеиназ и их ингибиторов [10], что говорит о чувствительности этих маркеров к уровню стоматологического здоровья. В свою очередь, возрастные изменения напрямую влияют на слюнные железы, и угнетение их функций выражается снижением

экспрессии биомаркеров в слюне [11]. Аналогичные данные приводят и другие исследователи после определения уровня IL-1 β в ротовой жидкости пациентов при пародонтите [12, 13].

При лечении пародонтита происходит снижение уровня ряда биомаркеров ротовой жидкости, таких как MMP 8 и 9, TIMP 1, лактоферрина и хитиназы [14, 15]. Для мониторинга эффективности безоперационного лечения пародонтита предложено использование хитотриозидазы в качестве биомаркера состояния пародонта [16, 17]. При пародонтите также отмечается усиление перекисного окисления липидов [18], а после лечения пародонтита установлено повышение уровня антиоксидантов в ротовой жидкости [19].

Также есть исследования, которые показывают при воспалительных заболеваниях пародонта наличие miRNA: miR-15a, miR-29b, miR-125a, miR-146a, miR-148/148a и miR-223, тогда как уровень miR-92 заметно снижался. Связь отдельных микроРНК с уникальными аспектами заболевания пародонта и их стабильность в десневой жидкости подчеркивает их потенциал в качестве маркеров прогрессирования заболеваний пародонта или восстановления здоровья [20].

В литературных источниках также описывают, что иммуногистохимический анализ показывает повышенное содержание кератина 10 (СК10) [21], а иммуноферментный — матриксинов [22] при таком предопухоловом заболевании как лейкоплакия.

Влияние стоматологического лечения на экспрессию биомаркеров

Разумеется, существенные изменения ротовой жидкости происходят при стоматологическом лечении. Отмечено, что после проведения скейлинга уменьшается содержание клеток слущенного эпителия и белков в слюне [23], особенно на этапах ортопедического лечения [24].

Альфа-амилаза слюны имеет прямую корреляцию и связь между нейрональной активностью симпатической и парасимпатической ветвей вегетативной нервной системы, доказана ее достоверная корреляционная реакция в зависимости от варианта протетической конструкции и этапом стоматологической реабилитации. После восстановления дефекта зубного ряда мостовидными металлокерамическими протезами наблюдали значительное уменьшение количества амилазы [25], хотя повышение активности амилазы связывают с активацией ресурсов организма, чтобы справиться со стрессовым событием, таким как потеря зуба для пережевывания пищи [26].

Биомаркеры в ранней диагностике

Использование слюны для раннего выявления рака в поисках новых клинических маркеров является многообещающим подходом из-за неинвазивного отбора проб и простых методов сбора [5, 27].

Определение специфических маркеров в ротовой жидкости относят к неинвазивным методам ранней диагностики, так как прямой контакт слюны с очагами злокачественной патологии в полости рта делает ее более специфичным и потенциально чувствительным инструментом скрининга [28]. Уже идентифицировано более 100 биомаркеров слюны (ДНК, РНК, мРНК, белковые маркеры), включая цитокины (IL-8, IL-1 β , PD-L1, TNF- α), дефенсин-1, P53, CYFRA 21-1, тканевый полипептид-специфический антиген, фосфатаза с двойной специфичностью, спермидин/сперминN1-ацетилтрансфераза, профилин, кофлин-1, трансферрин и многие другие [29–31].

Такие молекулярные биомаркеры как SEA, CA19-9, CA-128, CA-125, CYFRA 21-1, фактора некроза опухоли (TNF- α) [39], протеинов (MMP-2, MMP-8, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2) [32], генома (микро-РНК) [33], гормонального фона (кортизол) [8], иммунного статуса ротовой полости (IL-8, IL-10 β , s-IgA, IGF-1, лактоферрин, лизоцим) [34], микробиоты помогают в ранней диагностике, мониторинге и прогнозировании рака полости рта.

Опухолевые клетки плоскоклеточного рака (ПКР) не только экспрессируют высокий уровень miRNA, но также секретируют определенные miR-626 и miR-5100 во внеклеточную среду, предполагают, что эти miRNA могут происходить из опухолевых клеток [35, 36].

Также некоторые авторы определили взаимосвязь между уровнем N-ацетилнейраминовой кислоты и распространением новообразования [37, 38].

Ламинин является важным гликопротеином базальной мембраны, экспрессия которого отражает целостность базальной мембраны более точно, чем другие белки внеклеточного матрикса. Этот гликопротеин можно использовать в качестве полезного маркера при оценке гистологической дифференциации и агрессивности рака полости рта. Экспрессию ламинина определяют в любых ассоциациях с клинико-патологическими параметрами (статус хирургического края, поражение лимфатических узлов, выживаемость и рецидив) [39].

Одним из наиболее важных методов в диагностике ПКР является внутриклеточный сигнальный путь, центральными компонентами которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), киназы АКТ и mTOR. Согласно исследо-

ваниям, в половине случаев при ПКР существует по крайней мере одно молекулярное изменение в этом сигнальном пути. Подтверждена возможность использования микроРНК в качестве терапевтических инструментов для диагностики, а также лечения многих заболеваний [38, 40].

Ранняя диагностика опухолевого процесса органов полости рта позволяет повысить долгосрочную выживаемость пациентов, особенно при наличии злокачественного процесса. При обнаружении ПКР на ранней стадии выживаемость составляет до 80% по сравнению с обнаружением на более поздних стадиях [34, 38].

У пациентов с ПКР полости рта микробиота слюны также отличается от здоровых людей [41]: достоверное высокое содержание *P. melaninogenica*, *S. mitis* и *Campylobacterium gingivalis*, *F. periodonticum*. Бактериальные исследования слюны у пациентов с множественным кариозным поражением и с заболеванием пародонта показали увеличение количества бактерий (*Corynebacterium*, *Kingella*, *Fusobacterium nucleatum*) в слюне при ПКР [42, 43].

К сожалению, из-за длительности диагностических мероприятий и многоэтапности направлений поликлинического звена, ранняя диагностика оказывается эффективной лишь в трети случаев [5]. При этом диагностика злокачественного процесса на последних стадиях приближает смерть в течение года после установления диагноза.

Заключение

Таким образом, свободная нестимулированная ротовая жидкость является прекрасным диагностическим материалом, в том числе для ранней диагностики заболеваний полости рта. Непосредственная близость с опухолевым очагом позволяет учитывать слюну в комплексе онкологической диагностики.

Однако специфичность секреции слюнных желез, состояние стоматологического здоровья, вредные привычки и характер потребляемой пищи сдвигают изученные показатели, тем самым снижая диагностическую эффективность тестов. Изученные на сегодняшний день биомаркеры не имеют достаточной специфичности для диагностики или дифференцирования заболеваний полости рта, что делает актуальным изучение экспрессии биомаркеров слюны у пациентов с отягощенным онкологическим анамнезом и корреляции с клиническим статусом в полости рта.

Вклад авторов:

Кочурова Е.В., Николенко В.Н. — концепция и дизайн обзора;

Кудасова Е.О., Панферова О.И. — сбор и обработка источников;

Кудасова Е.О., Панферова О.И. — перевод иностранных источников литературы;

Кочурова Е.В., Николенко В.Н. — написание текста статьи, оформление.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ для молодых ученых — докторов наук (грант № МД-36.2020.7.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Proctor GB, Shaalan AM. Disease-Induced Changes in Salivary Gland Function and the Composition of Saliva // J Dent Res. 2021;100(11):1201–1209. doi:10.1177/00220345211004842
2. Мартусевич А.К., Ковалева Л.К., Козлова Л.М. и др. Изучение дегидратационной структуризации ротовой жидкости человека на твердой подложке // Клиническая стоматология. 2020;3(95):4–9. doi:10.37988/1811-153X_2020_3_4 [Martusevich AK, Kovaleva LK, Kozlova LM et al. Study of dehydration structuring of human oral fluid on a solid support // Clinical dentistry. 2020;3(95):4–9 (In Russ.)]. doi:10.37988/1811-153X_2020_3_4
3. Щубелко Р.В., Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е. и др. Рецидивирующие воспалительные заболевания ротоглотки Роль факторов мукозального иммунитета // Иммунология. 2019;1(40):35–43. doi:10.24411/0206-4952-2019-11004 [Shchubelko RV, Zuikova IN, Shulzhenko AE et al. Recurrent inflammatory diseases of the oropharynx The role of mucosal immunity factors // Immunology. 2019;1(40):35–43 (In Russ.)]. doi:10.24411/0206-4952-2019-11004
4. Rivera C, Oliveira AK, Costa RAP et al. Prognostic biomarkers in oral squamous cell carcinoma: A systematic review // Oral Oncol. 2017;72:38–47. doi:10.1016/j.oraloncology.2017.07.003
5. Максимов А.Ю., Костоев И.С., Демидова А.А. и др. Дифференциальная биоинформационная модель диагностики воспалительных и опухолевых заболеваний околоушной слюнной железы // Стоматология. 2021;1(100):24–29. doi:10.17116/stomat202110001124 [Maksimov AYU, Kostoev IS, Demidova AA et al. Differential bioinformation model for the diagnosis of inflammatory and tumor diseases of the parotid salivary gland // Dentistry. 2021;1(100):24–29 (In Russ.)]. doi:10.17116/stomat202110001124
6. Yang Z, Liang X, Fu DOI et al. Identification of AUNIP as a candidate diagnostic and prognostic biomarker for oral squamous cell carcinoma // EBioMedicine. 2019;47:44–57. doi:10.1111/jop.12660
7. Alsarraf A, Kujan O, Farah CS. The utility of oral brush cytology in the early detection of oral cancer and oral potentially malignant disorders: A systematic review // J Oral Pathol Med. 2018;47(2):104–116. doi:10.1111/jop.12660
8. Celentano A, McCullough M, Cirillo N. Glucocorticoids reduce chemotherapeutic effectiveness on OSCC

- cells via glucose-dependent mechanisms // *J Cell Physiol.* 2019;234(3):2013–2020. doi:10.1371/journal.pone.0191683
9. Chea C, Miyauchi M, Inubushi T et al. Molecular mechanism of inhibitory effects of bovine lactoferrin on the growth of oral squamous cell carcinoma // *PLoS One.* 2018;13(1):e0191683. doi:10.1371/journal.pone.0191683
 10. Chattopadhyay I, Verma M, Panda M. Role of Oral Microbiome Signatures in Diagnosis and Prognosis of Oral Cancer // *Technol Cancer Res Treat.* 2019;18. doi:10.1177/1533033819867354
 11. Nikolenko VN, Kozlov SV, Kochurova EV. The effect of risk factors for a malignant neoplasm in the maxillofacial region on the expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in elderly and old patients // *Advances in Gerontology.* 2015;1(5):50–53. doi:10.1134/S2079057015010087
 12. Wen B, Tsai CS et al. Cancer risk among gingivitis and periodontitis patients: A nationwide cohort study // *QJM.* 2014;107:283–290. doi:10.1093/qjmed/hct248
 13. Afacan B, Çınarcık S, Gürkan A et al. Full-mouth disinfection effects on gingival fluid calprotectin, osteocalcin, and N-telopeptide of Type I collagen in severe periodontitis // *J Periodontol.* 2020;91(5):638–650. doi:10.1002/JPER.19-0445
 14. Romano F, Bongiovanni L, Bianco L et al. Biomarker levels in gingival crevicular fluid of generalized aggressive periodontitis patients after non-surgical periodontal treatment // *Clin Oral Investig.* 2018;22(2):1083–1092. doi:10.1007/s00784-017-2192-1
 15. Khalid DOI, Varghese SS, Sankari M, Jayakumar N.D. Comparison of Serum Levels of Endothelin-1 in Chronic Periodontitis Patients Before and After Treatment // *J Clin Diagn Res.* 2017;11(4):ZC78–ZC81. doi:10.7860/JCDR/2017/24518.9698
 16. Базарный В.В., Полушина Л.Г., Семенцова Е.А. и др. Являются ли слюварные цитокины семейства ИЛ-1 биомаркерами хронического пародонтита? // *Проблемы стоматологии.* 2020;3(16):18–22. doi:10.18481/2077-7566-2020-16-3-18-22 [Bazarny VV, Polushina LG, Sementsova EA et al. Are salivary cytokines of the IL-1 family biomarkers of chronic periodontitis? // *Dentistry problems.* 2020;3(16):18–22 (In Russ.)]. doi:10.18481/2077-7566-2020-16-3-18-22
 17. Базарный В.В., Мандра Ю.В., Полушина Л.Г. и др. Клиническая информативность хемокинов ротовой жидкости при хроническом пародонтите // *Медицинская иммунология.* 2021;2(23):345–352. doi:10.15789/1563-0625-CVO-2162 [Bazarny VV, Mandra YuV, Polushina LG et al. Clinical information content of oral fluid chemokines in chronic periodontitis // *Medical immunology.* 2021;2(23):345–352 (In Russ.)]. doi:10.15789/1563-0625-CVO-2162
 18. Успенская О.А., Кондюрова Е.В., Спиридонова С.А. Динамика маркеров перекисного окисления липидов ротовой жидкости при хроническом пародонтите // *Институт стоматологии.* 2021;2(91):74–75 [Uspenskaya OA, Kondyurova EV, Spiridonova SA. Dynamics of markers of lipid peroxidation of the oral fluid in chronic periodontitis // *Institute of Dentistry.* 2021;2(91):74–75 (In Russ.)].
 19. Popov K, Vykova N, Shvets O et al. Peculiarities of evaluation of the oral fluid antioxidant activity in patients with local or systemic diseases // *Georgian Med News.* 2021;(311):68–73.
 20. Luan X, Zhou X, Naqvi A et al. MicroRNAs and immunity in periodontal health and disease // *Int J Oral Sci.* 2018;10(3):24. doi:10.1038/s41368-018-0025
 21. Camisasca DR, da Rós Gonçalves L, Soares MR et al. A proteomic approach to compare saliva from individuals with and without oral leukoplakia // *J Proteomics.* 2017;151:43–52. doi:10.1016/j.jprot.2016.07.029
 22. Kochurova EV, Nikolenko VN. Estimation of expression of oral fluid biomarkers in the diagnosis of pretumor diseases of oral mucosa // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2017;163(1):87–91. doi:10.1007/s10517-017-3744-8
 23. Boia S, Stratul ŞI, Boariu M et al. Evaluation of antioxidant capacity and clinical assessment of patients with chronic periodontitis treated with non-surgical periodontal therapy and adjunctive systemic antibiotherapy // *Rom J Morphol Embryol.* 2018;59(4):1107–1113.
 24. Kochurova EV, Nikolenko VN. Matrixins in the Salivary Fluid of Patients with Tumors of the Maxillofacial Region during Orthopedic Rehabilitation with Different Prosthetic Structures // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2017;163(5):663–666. doi:10.1007/s10517-017-3874-z
 25. Rajagopal S, Chander NG, Anitha KV, Balasubramaniam M. Evaluation of Psychological Stress Marker in Partially Edentulous Indian Adults Restored with Fixed Dental Prosthesis — A Prospective Cohort Study // *Contemp Clin Dent.* 2020;11(2):116–120. doi:10.4103/ccd.ccd_63_20
 26. Petrakova L, Doering BK, Vits S et al. Psychosocial stress increases salivary alpha-amylase activity independently from plasma noradrenaline levels // *PLoS One* 2015;10:e0134561. doi:10.1371/journal.pone.0134561
 27. Бельская Л.В., Косенок В.К. Уровень цитокинов в слюне при раке молочной железы // *Вопросы онкологии.* 2019;6(65):825–831. doi:10.37469/0507-3758-2019-65-6-825-831 [Belskaya LV, Kosenok VK. The level of cytokines in saliva in breast cancer // *Oncology issues.* 2019;6(65):825–831 (In Russ.)]. doi:10.37469/0507-3758-2019-65-6-825-831
 28. Shi J, Bao X, Liu Z et al. Serum miR-626 and miR-5100 are promising prognosis predictors for oral squamous cell carcinoma // *Theranostics.* 2019;9(4):920–931. doi:10.7150/thno.30339
 29. Кочурова Е.В., Николенко В.Н., Муханов А.А., Деменчук П.А. Стоматологический статус как прогностический фактор развития плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта // *Стоматология.* 2019;4(98):34–37. doi:10.17116/stomat20199804134 [Kochurova EV, Nikolenko VN, Mukhanov AA, Demenchuk PA. Dental status as a prognostic factor for the development of squamous cell carcinoma of the oral mucosa // *Dentistry.* 2019;4(98):34–37 (In Russ.)]. doi:10.17116/stomat20199804134
 30. Джурова Ш.Ф., Чистенко Г.Н., Терехова Т.Н., Иконникова А.В. Рак полости рта: факторы риска и скрининг // *Современная стоматология.* 2020;2(79):3–7 [Dzhurava ShF, Chistenko GN, Terekhova TN, Ikonnikova AV. Oral cancer: risk factors and screening // *Modern dentistry.* 2020;2(79):3–7 (In Russ.)].
 31. Кутукова С.И., Беляк Н.П., Раскин Г.А. и др. Анализ выживаемости больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в зависимости от экспрессии PD-L1 // *Пародонтология.* 2020;4(25):287–294. doi:10.33925/1683-3759-2020-25-4-287-294 [Kutukova SI, Belyak NP, Raskin GA et al. Analysis of the survival rate

- of patients with squamous cell carcinoma of the oral mucosa depending on the expression of PD-L1 // *Periodontics*. 2020;4(25):287–294 (In Russ.). doi:10.33925/1683-3759-2020-25-4-287-294
32. Khurshid Z, Zafar MS, Khan RS et al. Role of salivary biomarkers in oral cancer detection // *Adv Clin Chem*. 2018;86:23–70. doi:10.1016/bs.acc.2018.05.002
 33. Aali M, Mesgarzadeh AH, Najjary S et al. Evaluating the role of microRNAs alterations in oral squamous cell carcinoma // *Gene*. 2020;757:144936. doi:10.1016/j.gene.2020.144936
 34. Shinn JR, Davis SJ, Lang-Kuhs KA et al. Oropharyngeal squamous cell carcinoma with discordant p16 and hpv mrna results: incidence and characterization in a large, contemporary united states cohort // *Am J Surg Pathol*. 2021;45(7):951–961. doi:10.1097/PAS.0000000000001685
 35. Kim J., Park, Roh JL et al. Prognostic value of glucosylceramide synthase and P-glycoprotein expression in oral cavity cancer // *Int. J. Clin. Oncol*. 2016;21:883–889. doi:10.1007/s10147-016-0973-1
 36. Sasahira T, Bosserhoff AK, Kirita T. The importance of melanoma inhibitory activity gene family in the tumor progression of oral cancer // *Pathol. Int*. 2018;68:278–286. doi:10.1111/pin.12672
 37. Gonzalez-Garcia R, Naval-Gias L, Rodriguez-Campo FJ et al. Contralateral lymph neck node metastasis of squamous cell carcinoma of the oral cavity: a retrospective analytic study in 315 patients // *J. Oral Maxillofac. Surg*. 2008;66:1390–1398. doi:10.1016/j.joms.2008.01.012
 38. Sasahira T, Kirita T. Hallmarks of Cancer-Related Newly Prognostic Factors of Oral Squamous Cell Carcinoma // *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):2413. doi:10.3390/ijms19082413
 39. Yellapurkar S, Natarajan S, Boaz K et al. Expression of Laminin in Oral Squamous Cell Carcinomas // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(2):407–413. doi:10.22034/APJCP.2018.19.2.407
 40. Dumache R. Early Diagnosis of Oral Squamous Cell Carcinoma by Salivary microRNAs // *Clin Lab*. 2017;63(11):1771–1776. doi:10.7754/Clin.Lab.2017.170607
 41. Granato DC, Neves LX, Trino LD et al. Meta-omics analysis indicates the saliva microbiome and its proteins associated with the prognosis of oral cancer patients // *Biochim Biophys Acta Proteom*. 2021;1869(8):140659. doi:10.1016/j.bbapap.2021.140659
 42. Hayes RB, Ahn J, Fan X et al. Association of oral microbiome with risk for incident head and neck squamous cell cancer // *JAMA Oncol*. 2018;4(3):358–365. doi:10.1001/jamaoncol.2017.4777
 43. Gholizadeh P, Eslami DOI, Yousefi M et al. Role of oral microbiome on oral cancers, a review // *Biomed Pharmacother*. 2016;84:552–558. doi:10.1016/j.biopha.2016.09.082

Поступила в редакцию 29.11.2021 г.

E.V. Kochurova¹, E.O. Kudasova¹, V.N. Nikolenko^{1,2}, O.I. Panferova¹

The role of the saliva biomarkers in the diagnostics of the oral mucosal cancer

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Russian Federation (Sechenov University)

² Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Fundamental Medicine

The review provides information on the main saliva biomarkers in squamous cell carcinoma of the oral mucosa. Squamous cell carcinoma of the oral mucosa is the most common among the oncologic diseases of the maxillofacial region. Patients still appeal for help at the last stages of neoplastic process despite accessible visualization. The dentist is the first physician who can suspect a neoplastic process. However, in order to receive advice from oncologists and to have a final clinical diagnosis made, the patient needs to visit a number of extra hospital departments. Free unstimulated oral fluid is an excellent diagnostic material, in particular, for the early diagnosis of diseases of the oral cavity. Saliva has a direct contact with the pathology of the oral mucosa; its sampling does not require sterile instrumentation and special skills, which increases its informational value.

The literature published over the last 5 years originated from the databases PubMed MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health and CyberLeninka platforms, and eLibrary.Ru has been analyzed. The biomarkers that have been studied for the moment has insufficient specificity for diagnostics or differentiation of the oral cavity diseases. This makes it relevant to study to investigate the expression of saliva biomarkers in patients with burdened tumor history as well as correlations with clinical state of the patient's oral cavity.

Key words: marker, saliva, squamous cell, oral mucous membrane, diagnostics

Сведения об авторах

Кочурова Екатерина Владимировна, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры ортопедической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, evkochurova@mail.ru

Кудасова Екатерина Олеговна, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры ортопедической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, kudasovakat@yahoo.com

Николенко Владимир Николаевич, д-р мед. наук, профессор, заслуженный работник высшей школы Российской Федерации, заведующий кафедрой анатомии человека Института клинической медицины им. Н.Ф. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, vn.nikolenko@yandex.ru

Панферова Ольга Игоревна, ассистент кафедры анатомии человека Института клинической медицины им. Н.Ф. Склифосовского ФГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, olickapanferova@gmail.com

Kochurova Ekaterina Vladimirovna, MD, DMD, PhD, Professor of the Department of Prosthetic Dentistry, FSAEI HE I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), 8 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia, evkochurova@mail.ru

Kudasova Ekaterina Olegovna, PhD, DMD, DDS, Professor of the Department of Prosthetic Dentistry, Institute of Dentistry, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenovskiy University), 8 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia, kudasovakat@yahoo.com

Panferova Olga Igorevna, department assistant of the Department of Prosthetic Dentistry, Institute of Dentistry, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenovskiy University) Russian Federation, 8 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia, olickapanferova@gmail.com

Nikolenko Vladimir Nikolaevich, DMD, Professor, Honored Worker of Higher Education, Head of the Department of Human Anatomy, FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russia, 8 Trubetskaya str., Moscow, 119991, vn.nikolenko@yandex.ru

Н.Н. Бурлов¹, Г.Н. Хрыков¹, С.М. Алексеев²

Доказательная медицина сегодня — преимущества и недостатки

¹ ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер им. Л.Д. Романа», Санкт-Петербург
² ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург

Термин «Доказательная медицина» и ее правила применения в практике известны уже более 30 лет. Однако в настоящее время, с учетом развития интернета и социальных сетей, это словосочетание приобрело больше маркетинговый характер. При этом нередко такие заявления не соответствуют реальной практике использования доказательной медицины. Основной причиной является малая осведомленность в основных понятиях, преимуществах и недостатках среди врачей.

Ключевые слова: обзор, доказательная медицина, достижения, ограничения

Введение

В современных условиях клинические исследования занимают очень важное место, а навык критического чтения становится всё более востребованным в медицинском обществе. Использование «наилучших доказательств» входит в концепцию «доказательной медицины», которая в течение последних лет стала очень популярна в России.

История доказательной медицины (ДМ) насчитывает не одну сотню лет, но только в 1992 г. Evidence-Based Medicine Working Group сформулировала ее как новую парадигму для принятия решений и описала методы обучения. Г. Гайятт и Д. Саккет с соавт. описали положения прежней модели медицинской практики с указанием ее недостатков, представили рекомендации по внедрению нового подхода и его преподавания, а также указали на проблемы, с которыми сталкиваются врачи и резиденты при внедрении этой программы [1]. В условиях российского медицинского образования эти положения остаются особенно актуальными.

В эпоху развития социальных сетей данная область не осталась без внимания. На различных площадках можно встретить диаметрально противоположные взгляды. Медицинские специалисты в описании своего профиля в социальных сетях нередко стали использовать такие термины, как «доказательный», «за доказательную медицину», «следую принципам доказательной медицины» и прочие. При этом сложно оценить соответствие между данным дополнением и решениями врача. Другие авторы стали транс-

лировать идею «отрицания доказательной медицины», при котором, по их мнению, отход от стандартов приносит максимальную пользу пациентам. Оба этих взгляда встречаются как проблемы/барьеры на пути развития доказательной медицины в вышеупомянутой статье Г. Гайятта и Д. Саккета [1].

Учитывая растущий интерес к данной теме, в этом обзоре будут рассмотрены необходимые термины, основы, возможности, достоинства и недостатки доказательной медицины.

Материалы и методы

Поиск литературы проводился в базах данных PubMed и Scopus с использованием следующих ключевых слов: «evidence-based medicine», «achievements», «limitations». Анализируемые работы в основном были представлены обзорами литературы или учебными пособиями. Все публикации были проанализированы авторами, определены ключевые положения и сформулированы выводы по данной проблеме.

Результаты

Основные положения. В первую очередь необходимо рассмотреть базовые позиции и определения. «Доказательная медицина» (англ. Evidence-based medicine, EBM) — это метод для принятия решений. Он состоит из следующих пунктов:

1) *наилучшее доказательство* — это какие-либо исследования важные для медицинской практики. Они основаны на данных, полученных от пациентов;

2) *клинический опыт* — это знания и навыки медицинского специалиста. Они необходимы для оценки здоровья пациента, постановки диагноза, определения индивидуальных рисков и прочее;

3) *ожидания и особенности пациента* — это индивидуальные предпочтения, опасения, предложения, настрой и даже анатомо-физиологические отличия больного.

Стоит отметить, что все эти пункты равны по своей значимости [2, 3].

Иногда можно встретить выражение «принципы доказательной медицины». Обычно под этим подразумеваются три компонента, указанные выше. Однако в международных учебных пособиях они четко обозначены как:

- иерархия доказательств;
- недостаточность лишь одних доказательств.

Иерархия подразумевает, что доказательства, доступные для принятия решений, могут быть расположены в порядке «силы», которая основана на вероятности отсутствия систематических ошибок. Графически это представляют в виде пирамиды ДМ (рисунок). Например, для принятия решения о лечении наиболее убедительными доказательствами являются метаанализы, затем (при отсутствии предыдущих) следуют крупные много- или одноцентровые рандомизированные исследования, наблюдательные исследования, клинический опыт или фундаментальные научные исследования.

Второй фундаментальный принцип заключается в том, что для обоснования решений одних доказательств никогда не бывает достаточно. Они должны всегда использоваться в совокупности с клиническим опытом специалиста, а также ожиданиями и ценностями пациентов. Только сочетание всех трех компонентов дает возможность применять ДМ в реальной клинической практике [4].

Достижения (плюсы). Чтобы ДМ была принята как новая парадигма, она должна иметь существенные преимущества в сравнении с традиционным подходом, ориентирующимся на мнение авторитетов. Рассмотрим основные из них:

1) *Решение проблем.* Каждый день врач должен принимать решения о назначении диагностического теста или лечения. Руководитель медицинского учреждения обязан решать вопросы

приобретения какой-либо технологии. Чтобы это осуществить им всем нужна информация, которая поможет делать выводы о пользе и эффективности вариантов лечения или технологий. Необходимо изучить и оценить достоверность, необходимость и применимость имеющихся данных в конкретной ситуации. ДМ предоставляет навыки эффективного поиска и оценки информации для выполнения этих задач. При этом для удобного и быстрого использования основные принципы направлены на объединение наилучших имеющихся данных по конкретным темам [4, 5].

2) *Расширение прав и возможностей.* ДМ расширяет кругозор пациентов, позволяя уточнить в доступной литературе и интернете, имеются ли четкие доказательства в пользу вмешательства. Следовательно, предпочтения больного в выборе лечебной тактики будут иметь существенное значение при принятии решений. Также молодым врачам, медицинским сестрам и даже студентам ДМ позволяет подкрепить их утверждения доказательствами, а не слепо следовать за своими старшими коллегами [2, 4].

3) *Ограничение трат и повышение качества.* Поднимая вопросы о балансе пользы и риска, а также затрат в отношении некоторых процедур, ДМ может помочь сократить излишние расходы. При отсутствии доказательств эффективности некоторые диагностические тесты могут быть отменены, что приведет к экономии средств как для пациентов, так и для больницы. Подтверждение и уточнение показаний позволяет повысить качество оказываемой медицинской помощи [4].



4) *Защита от некачественной информации.* Представители фармацевтических компаний часто предоставляют медицинским работникам некачественные данные, которые вводят в заблуждение. Проблема достоверности информации возникает и при использовании традиционных источников (учебные пособия, книги). Знание основ ДМ заставляет врачей с осторожностью относиться к любым утверждениям и более прецизионно делать выводы о целесообразности применения подобных доказательств [2, 6].

5) *Коммуникация.* Медицинские работники при решении проблем пациентов часто расходятся в своих мнениях. В условиях междисциплинарного подхода общение является ключом к успеху. Однако, точки зрения могут отличаться из-за различий в подходах к лечению или приоритетах. ДМ позволяет систематизировать накопленные знания с четким описанием методологии и результатов доказательств. Также из-за того, что отношения между врачом и пациентом были слишком патриархальными, ДМ внесла свой вклад в реформирование медицинской этики и профессионализма в виде формирования протоколов общения и пациентоориентированной модели [5].

6) *Анализ информации.* По различным оценкам ежегодно публикуется более двух миллионов статей. И, к сожалению, невозможно прочитать их все. Медицинские специалисты могут быть сбиты с толку, если потребуется изучать всю имеющуюся информацию по конкретной теме. Необходимо уметь отделять незначительные и необоснованные исследования от важных для клинической практики, а также знать достоверные источники, в которых будут представлены актуальные данные. ДМ обеспечивает знание базовых принципов для развития навыков оценки и отбора доказательств [2].

7) *Продвижение публикаций.* Поиск и оценка статей часто приводит к выявлению недостатков в существующих исследованиях и отсутствия качественных публикаций по конкретной теме/области. Это может стать причиной для многих студентов, ординаторов и врачей для проведения собственных исследований. Также ДМ помогает понимать многие термины и концепции, которые необходимы для изучения методологии и формирования мотивации для осуществления дальнейших шагов по планированию исследований в области, где нет качественных доказательств [2, 4].

Ограничения (минусы). Так же, как у любого метода, имеющего положительные стороны, у ДМ присутствуют и определенные недостатки.

1) *Качество доказательств.* Не во всех исследованиях используется дизайн, соответствующий

требуемому уровню доказательств [7]. Иногда авторы неверно используют методы статистического анализа, а также в каждой публикации могут присутствовать систематические ошибки [5, 8].

2) *Не всегда применим «золотой стандарт».* К сожалению, не всегда возможно оценить эффективность вмешательства в рандомизированных исследованиях. Причины в основном заключаются в незнании, сложности или невозможности выполнения вмешательства (например, изучение здорового образа жизни или курения). Поэтому иногда приходится принимать решения на основании наблюдательных «низкокачественных» исследований [9–11].

3) *Недостаточно доказательств.* Для многих вопросов, с которыми приходится сталкиваться в клинической практике, существует недостаточно данных, а тем более очень мало качественных исследований. В доступной литературе имеются публикации, которые часто противоречивы и непоследовательны [4]. Поэтому в некоторых ситуациях врачу приходится полагаться только на свой опыт и знания. Но, к сожалению, не всё работает так, как предполагается. Иногда наши заключения могут быть ошибочны [5]. В последнее время также стали выявлять такую систематическую ошибку, как publication bias. В основном это связано с тем, что в журналах не публикуются отрицательные результаты исследований. Более подробно конкретизировать причины непросто. Периодически возникают ситуации, когда есть 4 статьи, что препарат № 1 работает лучше, чем № 2. На самом деле оказывается, что есть еще 8 неопубликованных исследований о том, что разницы между ними нет. В итоге опубликованные данные не соответствуют реальной практике (недостовверны) [3, 5, 12].

4) *Слишком много публикаций.* Может показаться, что данный пункт противоречит предыдущему, но это не совсем так. Каждый год, месяц и даже день в мире увеличивается количество публикаций [13]. По самым оптимистичным оценкам только 5–10% из них будут иметь влияние и менять реальную клиническую практику или помогут в проведении дальнейших исследований. Прочесть все исследования, опубликованные даже по одной конкретной теме, невозможно [14].

5) *Применение к отдельному пациенту.* Доказательства, которые применимы к пациенту наилучшим образом — это те, которые получены в результате исследования данного больного. Такие протоколы возможны и обычно называются N-of-1 trial. Но их масштабы очень ограничены. Для таких исследований подходят только хронические орфанные состояния с повторяемыми исходами. Таким образом — мы используем

доказательства, которые получены в результате усреднений. У некоторых пациентов отмечаются положительные эффекты, у других — побочные, а у третьих и то и другое. Но наиболее важным остается вопрос, применим ли этот средний эффект к вашему пациенту? Ответ, к сожалению, никто не знает. Это, вероятно, самое большое ограничение ДМ. Однако есть ли у нас альтернатива? Иметь некоторое представление о том, что происходит чаще всего обычно лучше, чем вообще ничего не знать [4, 5, 8, 11, 15, 16].

6) *Репрезентативность выборки*. В каждое исследование проводится набор участников по критериям включения (должны быть все) и исключения (не должно быть ни одного). В ряде публикаций отмечается, что в онкологических исследованиях участники примерно на 7 лет моложе основной популяции [17]. Также по различным оценкам до 95% целевой популяции больных, например, с бронхиальной астмой, не совпадают с пациентами из выборок [18]. Вот еще один пример несоответствия: 37% всех пациентов с инфарктом миокарда в США старше 75 лет, но на их долю приходилось только 2–9% пациентов с острым коронарным синдромом в исследованиях [5, 15, 19].

7) *«Фанатизм»*. В литературе можно встретить термин «внутренние враги». Он относится к тем, кто основывает всё лечение на результатах клинических исследований и сводит к минимуму важность нематериальных физических, эмоциональных и духовных аспектов болезни (словно человек является изученной машиной). «Фанатики» часто возмущаются, если не находят доказательства для какого-то метода (особенно, рандомизированного контролируемого исследования). При этом сложно оценить их действительную приверженности к ДМ, а также соответствует ли выбор диагностики и лечения имеющимся доказательствам [8, 14, 15].

8) *Необходимость изучения нового*. Многие концепции в ДМ трудны для изучения. Одно или двух семинаров недостаточно, чтобы объяснить и понять даже основы. Многие новые термины являются ненужными и запутанными. Например, простые понятия, такие как разница в риске и отношении рисков, названы абсолютным и относительным риском соответственно. Эти повторяющиеся термины сбивают с толку и отталкивают многих клиницистов, которые еще не очень хорошо разбираются в статистике. В результате развивается негативное отношение к ДМ [4].

Выводы

В итоге, для принятия решений ДМ является методом, не лишённым недостатков. Но это

лучшее, что у нас есть на сегодняшний день. Именно поэтому данное направление лучше начинать изучать, когда вы студент, ординатор или начинающий врач. Так больше шансов лучше понять все основы. Главное, не стоит забывать, что, даже применяя международный опыт из исследований, нужно мыслить критически и постоянно продолжать этому учиться. Завершить хочется словами американского комика Джорджа Карлина: «Главное — не научиться читать. Гораздо важнее научиться сомневаться в прочитанном».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine // JAMA. 1992;268(17):2420–5. doi:10.1001/jama.1992.03490170092032
2. Sharon E Straus et al. Evidence-Based Medicine. How to practice and teach EBM // Elsevier. 2019.
3. Knottnerus JA, Tugwell P. Evidence-based medicine: achievements and prospects // J Clin Epidemiol. 2017;84:1–2. doi:10.1016/j.jclinepi.2017.02.006
4. Kameshwar Prasad. Fundamentals of Evidence-Based Medicine // Springer. 2013. doi:10.1007/978-81-322-0831-0
5. Sheridan DJ, Julian DG. Achievements and Limitations of Evidence-Based Medicine // J Am Coll Cardiol. 2016;68(2):204–13. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.600
6. Covell DG, Uman GC, Manning PR. Information needs in office practice: are they being met? // Ann Intern Med. 1985;103(4):596–9. doi:10.7326/0003-4819-103-4-596
7. OCEBM Levels of Evidence Working Group. «The Oxford 2011 Levels of Evidence». Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. doi:www.cebm.net/index.aspx?o=5653
8. Freddi G, Romàn-Pumar JL. Evidence-based medicine: what it can and cannot do // Ann Ist Super Sanita. 2011;47(1):22–5. doi:10.4415/ANN_11_01_06
9. Bach JR, Chiou M. Limitations of evidence-based medicine // Rev Port Pneumol (2006). 2016;22(1):4–5. doi:10.1016/j.rppnen.2015.12.007
10. Rhee JS, Daramola OO. No need to fear evidence-based medicine // Arch Facial Plast Surg. 2012;14(2):89–92. doi:10.1001/archfacial.2011.1182
11. Horwitz RI, Singer BH. Why evidence-based medicine failed in patient care and medicine-based evidence will succeed // J Clin Epidemiol. 2017;84:14–17. doi:10.1016/j.jclinepi.2017.02.003
12. Song F, Parekh-Bhurke S, Hooper L et al. Extent of publication bias in different categories of research cohorts: a meta-analysis of empirical studies // BMC Med Res Methodol. 2009;9:79. doi:10.1186/1471-2288-9-79

13. Abdalla SM, Solomon H, Trinquart L et al. What is considered as global health scholarship? A meta-knowledge analysis of global health journals and definitions // *BMJ Glob Health*. 2020;5(10):e002884. doi:10.1136/bmjgh-2020-002884
14. Greenhalgh T, Howick J, Maskrey N. Evidence Based Medicine Renaissance Group. Evidence based medicine: a movement in crisis? // *BMJ*. 2014;348:g3725. doi:10.1136/bmj.g3725
15. Horwitz RI, Hayes-Conroy A, Caricchio R et al. From Evidence Based Medicine to Medicine Based Evidence // *Am J Med*. 2017;130(11):1246–1250. doi:10.1016/j.amjmed.2017.06.012
16. Blackstone EH. Precision Medicine Versus Evidence-Based Medicine: Individual Treatment Effect Versus Average Treatment Effect // *Circulation*. 2019;140(15):1236–1238. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043014
17. Ludmir EB, Mainwaring W, Lin TA et al. Factors Associated With Age Disparities Among Cancer Clinical Trial Participants // *JAMA Oncol*. 2019;5(12):1769–1773. doi:10.1001/jamaoncol.2019.2055
18. Herland K, Akselsen JP, Skjønberg OH et al. How representative are clinical study patients with asthma or COPD for a larger «real life» population of patients with obstructive lung disease? // *Respir Med*. 2005;99(1):11–9. doi:10.1016/j.rmed.2004.03.026
19. Lee PY, Alexander KP, Hammill BG et al. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes // *JAMA*. 2001;286(6):708–13. doi:10.1001/jama.286.6.708

Поступила в редакцию 14.02.2022 г.

N.N. Burlov¹, G.N. Khrykov¹, S.M. Alekseev²

Today's evidence-based medicine: advantages and disadvantages

¹ Leningrad Regional Clinical Oncological Dispensary named after L.D. Roman

² Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg

The term «Evidence-based medicine» and the rules of its use in practice have been known for more than 30 years. However, in view of the development of the Internet and social media, this word combination has recently come to mean more of a marketing direction. At the same time, such statements are often not consistent with the current clinical practice of using evidence-based medicine. The main reason is a low awareness of the basic concepts, advantages and disadvantages among the medical community.

Key words: review; evidence-based medicine; advantages; limitations

Сведения об авторах

Бурлов Никита Николаевич, клинический ординатор онкологического отделения хирургических методов лечения (ООХМЛ) № 6 ГБУЗ ЛОКОД им. Л.Д. Романа, 191014, Санкт-Петербург, Литейный проспект, 37–39, dikefsound@gmail.com

Хрыков Глеб Николаевич, д-р мед. наук, заведующий онкологического отделения хирургических методов лечения (ООХМЛ) № 6 ГБУЗ ЛОКОД им. Л.Д. Романа, 191014, Санкт-Петербург, Литейный проспект, 37–39, ghrykov@mail.ru

Алексеев Сергей Михайлович, канд. мед. наук, главный врач ГБУЗ Ленинградской областной клинической больницы. 194291, Санкт-Петербург, пр. Луначарского, 45, к. 2, bmt312@gmail.com

Burlov Nikita, Resident of the 6th Department of Surgical Oncological Treatment Methods, Leningrad Regional Clinical Oncological Dispensary, 37–39 Liteyny Avenue, Saint Petersburg, 191014, Russia, dikefsound@gmail.com

Khrykov Gleb, Doc. Med. Sci., Head of the 6th Department of Surgical Oncological Treatment Methods, Leningrad Regional Clinical Oncological Dispensary, 37–39 Liteyny Avenue, Saint Petersburg, 191014, Russia, ghrykov@mail.ru

Alekseev Sergey, Cand. Med. Sci., Head physician of Leningrad Regional Clinical Hospital. 45 Lunacharsky Avenue, Saint Petersburg, 194291, Russia, bmt312@gmail.com

Ю.П. Юркова, В.М. Мерабишвили, Е.В. Левченко

Эпидемиология и выживаемость больных раком легкого, влияние COVID-19 (клинико-популяционное исследование)

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

Цель исследования — изучение распространенности РЛ на популяционном уровне с анализом ключевых аналитических показателей в условиях коронавируса.

Материалы и методы. Для исследования использовались данные МАИР, статистические справочники Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена (МНИОИ им. П.А. Герцена), данные Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Петрова (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова) и база данных Популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга (БД ПРР СПб).

Результаты. Исследованием установлено стойкое снижение заболеваемости РЛ среди мужского населения в мире в целом, в России и в Санкт-Петербурге. Среди женского населения выявлен существенный рост заболеваемости. На основе БД ПРР СПб были проанализированы закономерности возрастного-половых показателей заболеваемости РЛ. Установлено, что наибольшее число заболевших регистрируется в возрастной группе больных старше 70 лет, здесь же выявлены наибольшие потери в связи с коронавирусом. Отмечен рост удельного веса ранних стадий заболевания. Индекс достоверности учета уменьшился с 2000 до 2019 г., исключение составил 2017 г. Сравнение погодичной летальности БД ПРР СПб показало существенное различие данных. Изучена детальная локализационная структура РЛ, где первое место занимает рак верхней доли, бронхов или легкого, хотя за 19 лет наблюдения отмечено снижение удельного веса данной локализации в общем объеме СЗ4. Снижился удельный вес больных РЛ без гистологической верификации. Изучено влияние фактора курения на повышенный риск возникновения рака легкого.

Ключевые слова: рак легкого, заболеваемость, смертность, достоверность учета, курение, COVID-19

Злокачественные новообразования (ЗНО) легких является одним из наиболее часто встречающихся ЗНО. В мире раком легких (РЛ) ежегодно заболевает более 2 млн человек, а умирает почти 1,8 млн человек (рис. 1, 2) [1].

Многие авторы описывают клинические, диагностические аспекты этого заболевания, разбирают причины, способствующие развитию болезни. Большое значение имеют публикации, описывающие аналитические показатели, по которым можно проследить изменения детальной структуры данного заболевания.

Лечение РЛ связано с развитием хирургии органов дыхания еще до 1941 г. С 1945 г. хирургия РЛ начала выделяться в отдельное направление, большое значение имел опыт, накопленный во время Великой отечественной войны. Первое в стране онкологическое торакальное отделение было создано в 1966 г. в Ленинграде на базе городского онкологического диспансера. Возглавил это отделение и руководил им 37 лет доктор медицинских наук Н.Я. Друкин.

С 1968 г. доктором медицинских наук Р.И. Вагнером в Ленинграде разрабатывается система ранней диагностики РЛ, объединившая в себе НИИ онкологии Н.Н. Петрова, НИИ фтизиопульмонологии и городской онкологический диспансер Ленинграда [2–4].

Заболеваемость населения раком легкого в мире

Данные, опубликованные в последнем XI томе МАИР «Рак на пяти континентах», отражают существенное отличие в стандартизованных показателях заболеваемости РЛ среди мужского и женского населения в различных странах мира. (рис. 3, 4) [5].

Среди мужского населения максимальные показатели заболеваемости РЛ зарегистрированы Турции (Измир) — $82,6\%_{0000}$, минимальные $9,8\%_{0000}$ — в Индии.

Среди женского населения максимальный уровень заболеваемости РЛ выявлен в Дании — $36,8\%_{0000}$, минимальный — в Индии (Мумбай) $4,1\%_{0000}$ [5].



Рис. 1. GLOBOCAN: Структура онкологической заболеваемости населения в мире, 2020 г. (число случаев) оба пола [1]

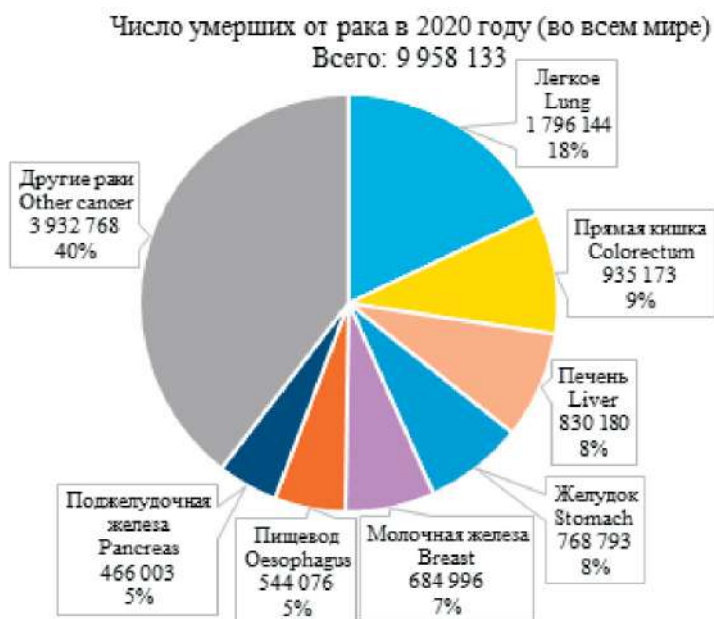


Рис. 2. GLOBOCAN: Структура смертности населения от онкологических заболеваний в мире, 2020 г. (число случаев) оба пола [1]

На рис. 5 представлены повозрастные показатели заболеваемости РЛ населения США, России, Белоруссии и Санкт-Петербурга. Обращает на себя внимание многократное различие в уровнях заболеваемости населения США и других территорий, особенно среди женского населения.

Стандартизованный показатель заболеваемости РЛ в целом по России среди мужского населения на основании данных МНИОИ им. П.А. Герцена в 2010 г. составил 53,97⁰/₀₀₀₀ в 2019 г. — 45,42⁰/₀₀₀₀. Высокая заболеваемость РЛ отмечена на территориях России представлен-

ных в XI томе МАИР (Архангельская область, Карелия, Челябинская и Самарская область). Заболеваемость РЛ в Санкт-Петербурге среди мужского населения ниже среднероссийской в 2010 г. — 40,04⁰/₀₀₀₀, в 2019 г. — 38,08⁰/₀₀₀₀. Заболеваемость в России и в Санкт-Петербурге имеет средний уровень относительно мировых данных, в 2020 г по России составила 40,22⁰/₀₀₀₀, в Санкт-Петербурге — 32,86⁰/₀₀₀₀.

Среди женского населения на территориях России, включенных в XI том МАИР, отмечены одни из самых низких стандартизованных показателей заболеваемости РЛ — 6,4–8,7⁰/₀₀₀₀,

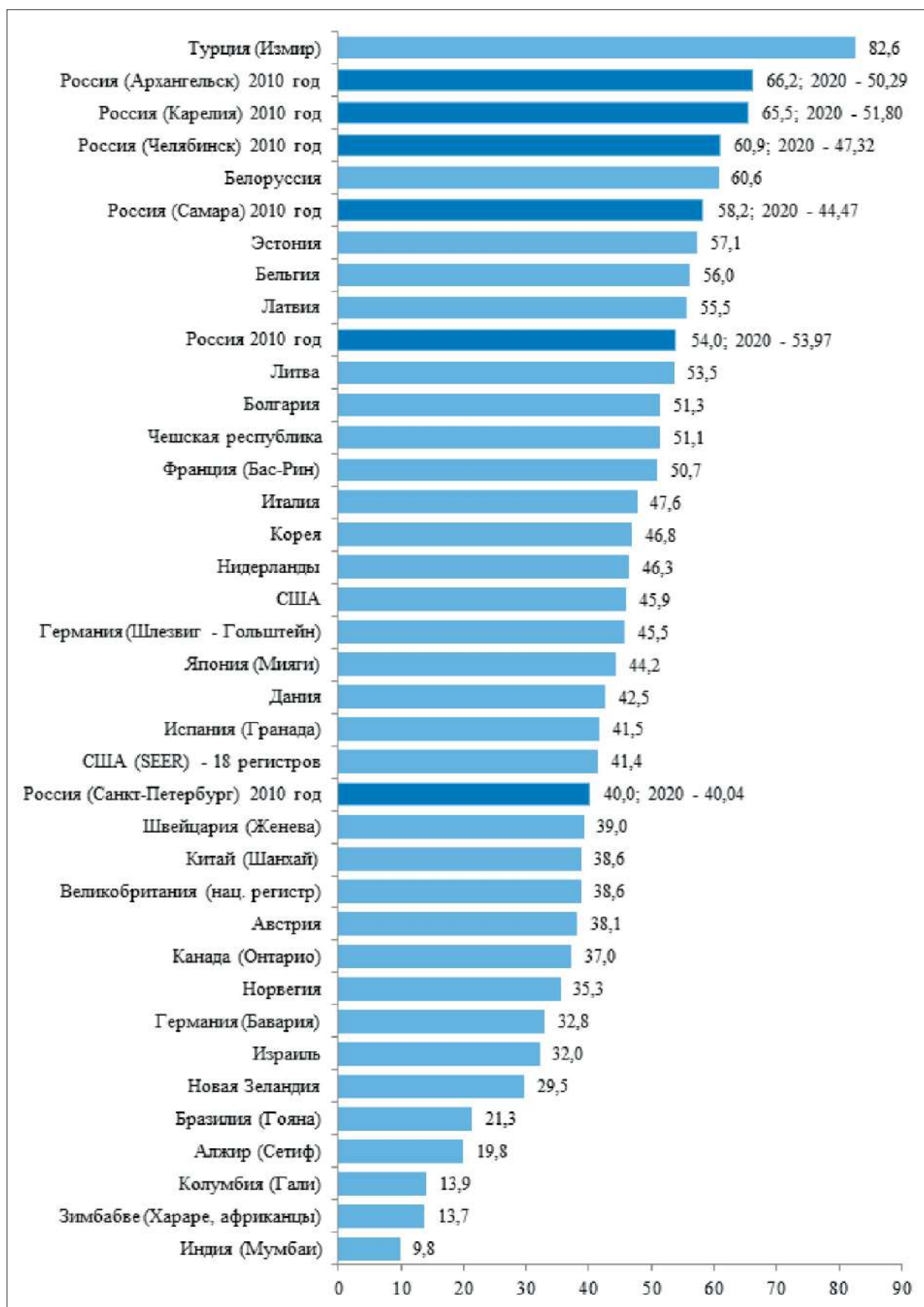


Рис. 3. Злокачественные новообразования в некоторых странах мира (С33, 34). Мужчины 2008–2012. МАИР «Рак на пяти континентах», XI том [5–7]

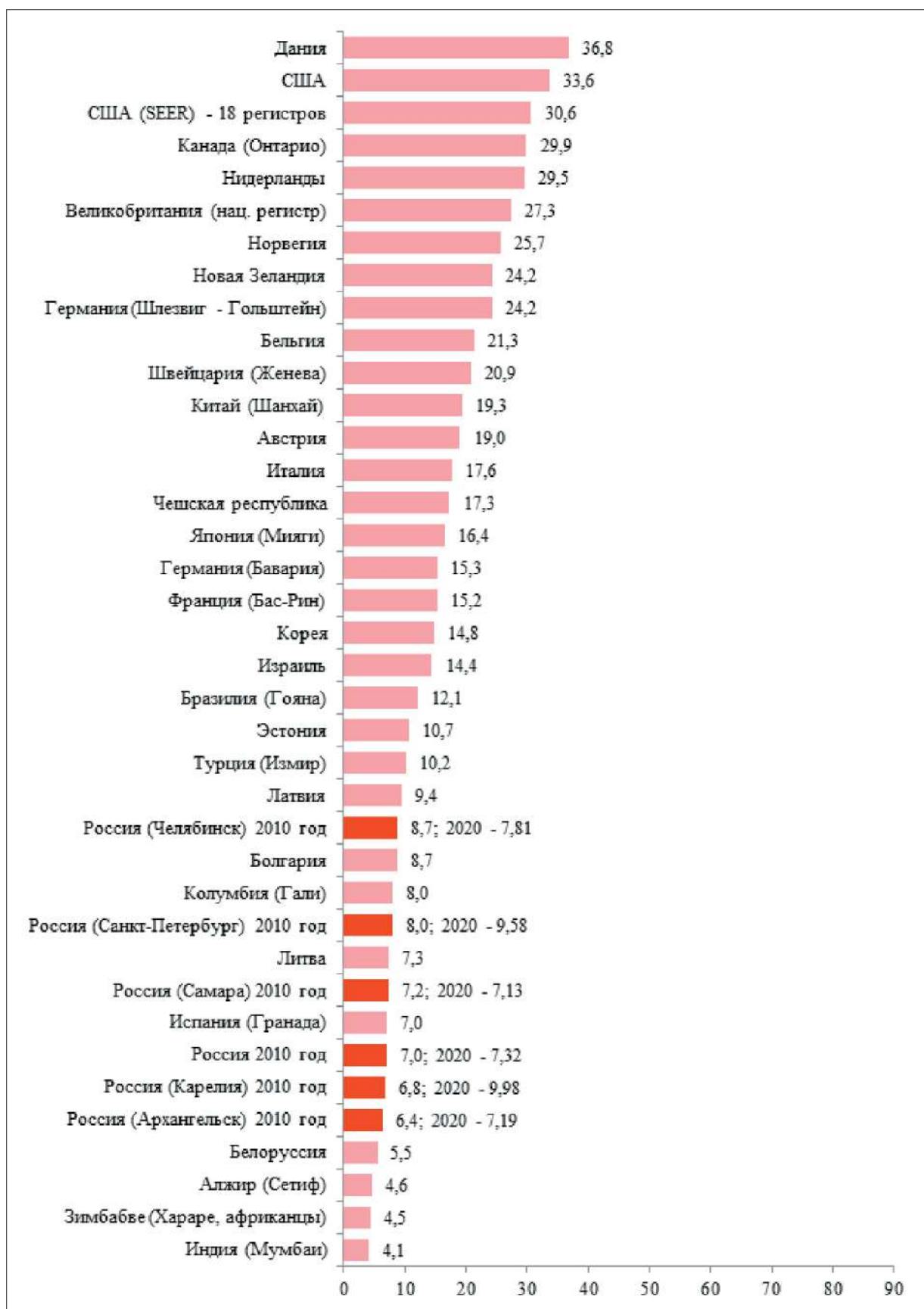


Рис. 4. Злокачественные новообразования в некоторых странах мира (С33, 34). Женщины 2008–2012. МАИР «Рак на пяти континентах», XI том [5–7]

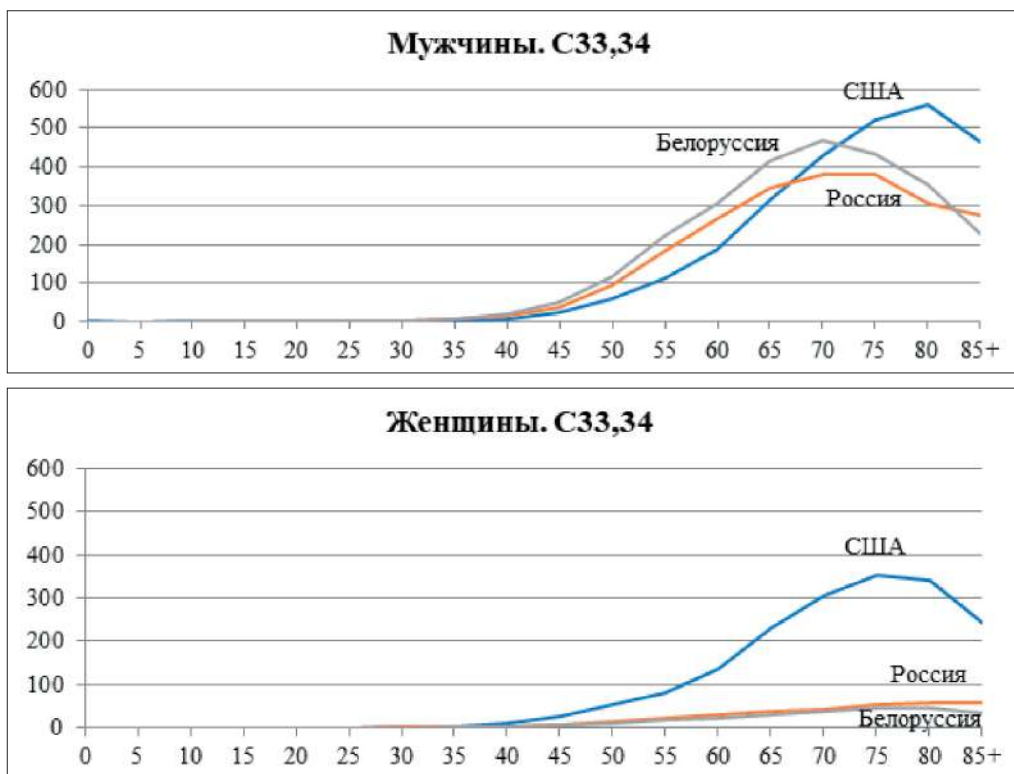


Рис. 5. Повозрастные показатели заболеваемости населения США, Белоруссии и Санкт-Петербурга раком легкого усредненные к 2010 г. [5, 6, 8]

по данным МНИОИ им. П.А. Герцена в России в 2010 г. он составил $7,13\%_{0000}$, в 2019 — $7,97\%_{0000}$, в 2020 — $7,32\%_{0000}$, в Санкт-Петербурге 2010 г. — $7,58\%_{0000}$, в 2019 г. — $10,92\%_{0000}$, в 2020 — $9,58\%_{0000}$.

Показатели заболеваемости в 2020 г. в связи с вирусом SARS-CoV-2 переходят в понятие «выявляемость». Снижение показателя связано с предпринятыми мерами по борьбе с распространением COVID-19. Используя в сравнении, цифры 2020 г. может возникнуть ошибочное заблуждение об улучшении состояния онкологической заболеваемости.

Сопоставим данные 2020 г. по сравнению с 2019 г.

Заболеваемость раком легкого в России

В табл. 1 отражена динамика заболеваемости РЛ в абсолютных числах, «грубых» и стандартизованных величинах среди мужчин и женщин России. Наблюдается постоянная положительная динамика в снижении заболеваемости РЛ среди мужского населения России, которое четко прослеживается при сравнении стандартизованных показателей с 2000 г. по 2019 г., снижение более чем на 29%. Среди женского населения России имеется обратная тенденция, за 20 лет наблюдения стандартизованный показатель заболеваемости увеличился на 12,7% [6, 7, 9-11]. В 2020 г. в России мы потеряли практически

10% больных (5738 человек) не дошедших из-за коронавируса до специализированных медицинских учреждений.

Таблица 1. Динамика заболеваемости РЛ в России [6, 7, 9-11]

Мужчины			
Год	Абсолютное число	«Грубый» показатель	Стандартизованный показатель
2000	52 961	77,89	64,17
2010	46 407	70,7	53,97
2015	48 139	70,97	49,88
2019	47 005	69,01	45,42
2020	42 303	62,22	40,22
Женщины			
2000	10 164	13,17	7,07
2010	10 578	13,87	7,13
2015	12 212	15,54	7,72
2019	13 108	16,67	7,97
2020	12 072	15,38	7,32

На рис. 6 отражена динамика заболеваемости РЛ (С33, 34) в России и Санкт-Петербурге с 2000 по 2020 г. Отмечен всплеск уровня заболеваемости в Санкт-Петербурге в 2014 г., когда МИАЦ СПб перешел на новый порядок учета (сбор данных из ЛПУ в электронном виде, затруднивших исключение дублей в базе данных) и резкое падение показателя по России и Санкт-

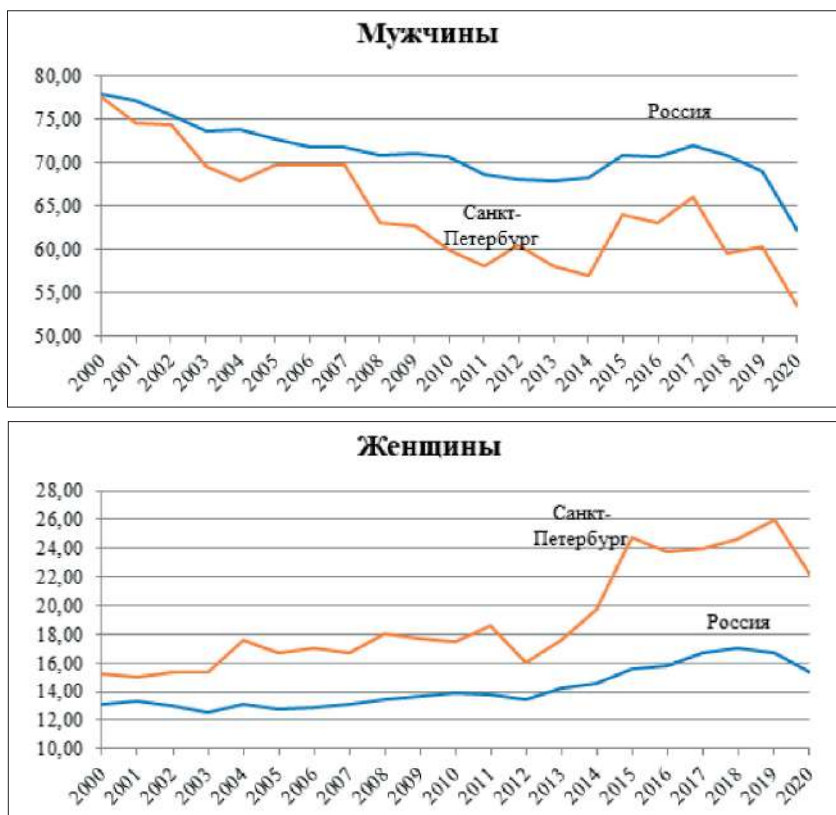


Рис. 6 Заболеваемость раком легкого (С33, С34) в России и Санкт-Петербурге [6–11]

Таблица 2. Заболеваемость РЛ (С33, С34) в Санкт-Петербурге, с учетом возрастно-половых показателей 2000–2021 г. (БД ПРР)

Период наблюдения, год	Возраст					
	0–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70+
Мужчины						
2000	0,48	1,66	30,59	137,51	327,28	438,17
2019	0,12	2,05	17,42	85,26	226,98	306,83
2020	0	1,61	16,28	69,15	194,59	275,04
2021	0	1,01	11,74	78,56	214,37	304,22
Женщины						
2000	0,25	1,7	5,32	13,97	26,09	70,31
2019	0,12	2,77	7,06	22,72	58,39	93,11
2020	0,12	1,17	7,65	26,08	47,5	73,74
2021	0	1,37	9,38	23,73	54,8	81,5

Петербургу к 2020 г. в связи с ограничением доступа больных в специализированные онкологические учреждения.

Злокачественное новообразование легкого в Санкт-Петербурге

Благодаря создаваемой в Санкт-Петербурге с 1968 г. системе ранней диагностики РЛ, обеспечению преемственности между лечебными учреждениями города, а также развитию системы госпитальных раковых регистров имеется возможность формирования более четкого представления о структуре заболеваемости РЛ,

динамике распределения больных по стадиям, возрастным и половым особенностям заболевания. В рамках этой системы также проводится анализ погодичной летальности, изучаются особенности локализационной и гистологической структуры.

Динамика повозрастных показателей заболеваемости раком легкого в Санкт-Петербурге

С 2000 по 2021 г. в Санкт-Петербурге число первичных случаев рака легкого уменьшилось среди мужского населения с 1623 до 1417 или

на 206 случаев (на 12,7%), среди женского населения возросло с 390 до 718 на 328 (на 84,1%) (табл. 2).

При среднегодовом снижении заболеваемости мужчин РЛ 0,6% за период с 2020 по 2021 г. заболеваемость РЛ в Санкт-Петербурге снизилась на 11,4%, у женщин заболеваемость РЛ продолжает расти.

В табл. 2 представлены повозрастные показатели заболеваемости РЛ в Санкт-Петербурге за 2000, 2019, 2020 и 2021 г. Во всех возрастных группах заметно влияние коронавируса, в меньшей мере среди женского населения.

Изучена динамика распределения больных 2021 г. РЛ в Санкт-Петербурге по стадиям заболевания. Наиболее часто диагноз РЛ устанавливается на III стадии заболевания. По данным государственной отчетности ранние стадии РЛ в Санкт-Петербурге (I–II) составляют 19–23%. Нами установлено, что их доля существенно завышена. Реальное распределение больных по стадиям заболевания, может быть проверено только на основе БД ПРР после расчета одно- и пятилетней выживаемости больных [8].

Смертность

Ежегодно в России от РЛ погибает около 50 тыс. больных, в Санкт-Петербурге — более 1700.

При снижении смертности населения России от ЗНО с 2000 по 2020 г. на 2,1% ($203,41^{0/0000}$ — 2000 г., $199,0^{0/0000}$ — 2020 г.), смертность от РЛ уменьшилась на 17,2% ($40,55^{0/0000}$ — 2000 г., $33,56^{0/0000}$ — 2020 г.), в Санкт-Петербурге эти показатели составили соответственно 15,1% ($280,95^{0/0000}$ — 2000 г., $238,69^{0/0000}$ — 2020 г.) и 27,6% ($44,2^{0/0000}$ — 2000 г., $31,98^{0/0000}$ — 2020 г.) [11, 12].

Более быстрыми темпами снижается смертность в России среди мужского населения, в том числе и за последний год — на 4,4 и 1,6%. В Санкт-Петербурге эти показатели составили 1,1 и 0,5%. Среди женского населения наблюдается рост показателя смертности от РЛ в России, в Санкт-Петербурге отмечено существенное ее снижение за последний год, в связи с недоучетом первичных больных (рис. 7).

Стандартизованные показатели смертности от РЛ в России были на 53,2% ниже грубых, в Санкт-Петербурге — на 48,4%.

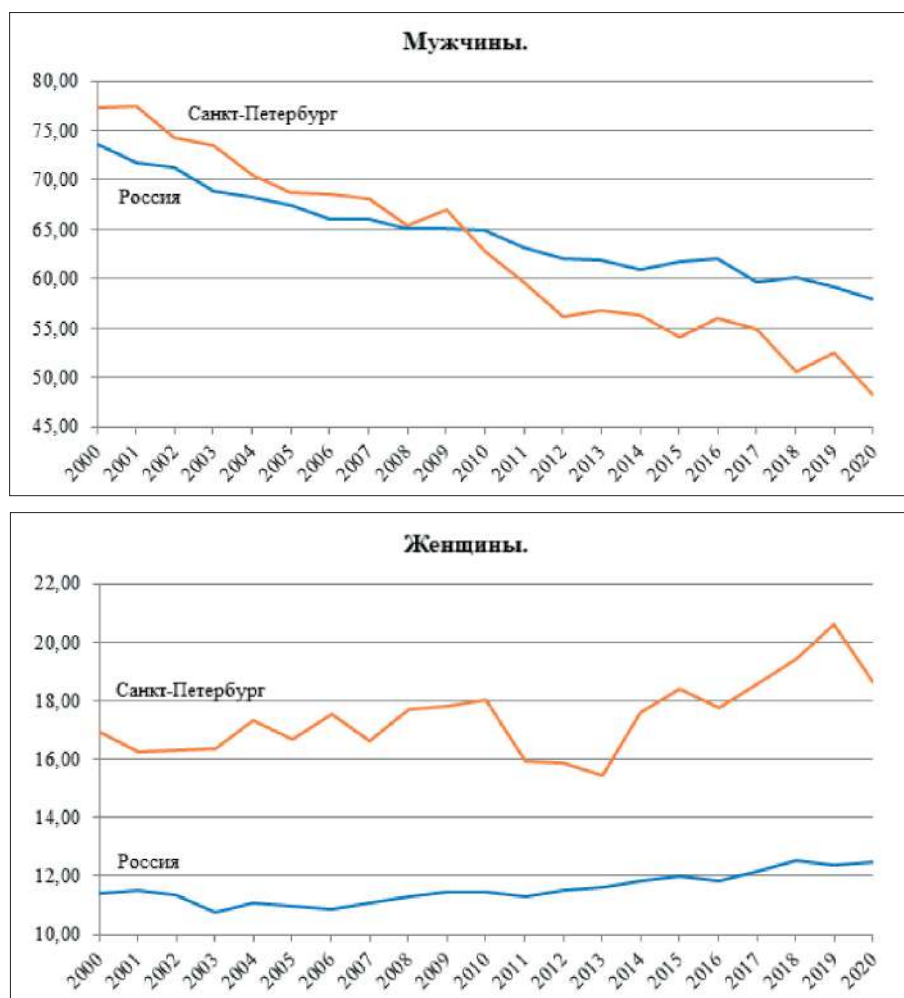


Рис. 7. Смертность населения от рака легкого (С33, 34) в России и Санкт-Петербурге (грубые показатели) [7, 8, 10, 11]

Индекс достоверности учета

Важным показателем контроля качества первичного учета ЗНО является показатель достоверности учета, исчисляемый с помощью индекса достоверности учета (ИДУ).

ИДУ — это отношение числа умерших к числу первично учтенных больных [13].

РЛ входит в группу ЗНО с высоким уровнем летальности, ИДУ для них не должен превышать 0,7. В настоящей работе нами были рассчитаны ИДУ РЛ по России и Санкт-Петербургу с 2000 по 2020 г. В целом отмечена положительная динамика, т. к. ИДУ РЛ за 20 лет наблюдения снизился с 0,93 до 0,83 в России, с 1,02 до 0,85 — в Санкт-Петербурге. Рекомендуемое значение не более 0,7 в 2020 г. не было достигнуто, что свидетельствует о недоучете больных.

Методология оценки величины ИДУ для локализаций ЗНО с высоким, средним и низким показателем летальности изложены нами ранее [13, 14].

Среди мужского населения ИДУ по России уменьшился на 0,09, а по Санкт-Петербургу на 0,13, среди женского 0,12 и 0,32 соответственно.

По Санкт-Петербургу уменьшение ИДУ за 21 год более существенное, чем по России.

На рис. 8 представлена динамика ИДУ РЛ с 2000 по 2019 г., стоит отметить, что в 2019 г. ИДУ среди мужского населения в России и в Санкт-Петербурге очень схожи. В 2017 г. был выявлен большой подъем ИДУ среди мужского и женского населения, у женщин он составил 1,14, что выше даже максимального показателя по Санкт-Петербургу, который был зафиксирован в 2000 г. — 1,11. Разница между ИДУ по России и по Санкт-Петербургу среди женского населения в 2019 г. минимальна и составляет 0,05. Объяснения резкого скачка ИДУ в 2017 г. нами не были найдены, что могло спровоцировать увеличение числа умерших от РЛ в 2017 г. (62 175 чел.) (в 2016 г. — 60 467, а в 2018 — 61 686) и снижение числа впервые учтенных 50 186 чел. (в 2016 — 51 476, а в 2018 — 50 774 чел.).

Ранговое распределение ИДУ для больных РЛ для различных территорий РФ представлено следующим образом: Санкт-Петербург находится на 37 месте, лидером с максимальным значением ИДУ равным 1,12 является Москва,

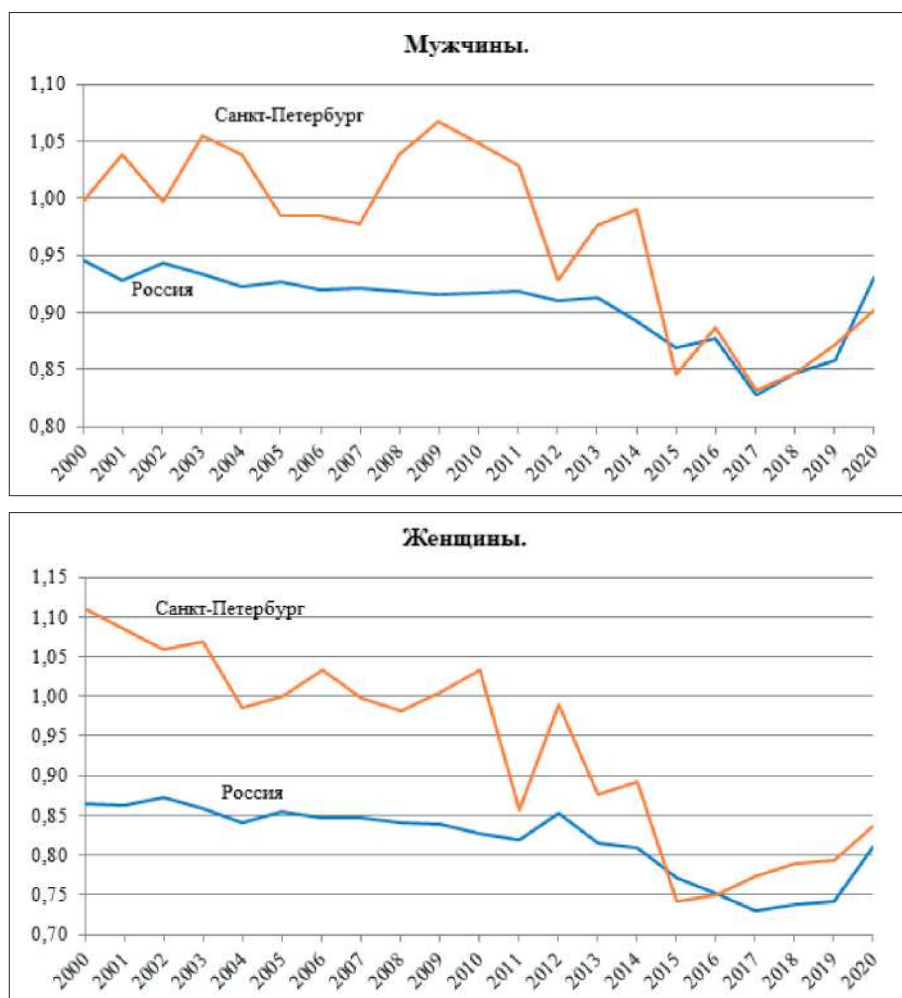


Рис. 8. Индекс достоверности учета рака легкого (С33, 34) в России и Санкт-Петербурге 2000–2020 г.

на втором месте Ленинградская область — 1,08, что отражает существенный недоучет больных в этих субъектах. Минимальные значения ИДУ отмечены: республика Чечня — 0,37, Ненецким а. о. — 0,41, Тюменская обл. — 0,52.

Одногодичная летальность больных раком легкого

Возможности БД ПРР позволяют проанализировать долю умерших больных РЛ отдельно для мужского и женского населения с учетом пола и стадии заболевания.

Оценивая динамику показателя одногодичной летальности больных РЛ с 2000 по 2020 г. по данным полученным из БД ПРР и форм статистической отчетности № 7, было выявлено, что летальность по форме № 7 всегда значительно ниже, чем по БД ПРР. Начиная с 2019 г. по данным ракового регистра Санкт-Петербурга отмечается значительный рост одногодичной летальности, в 2020 г. он составил 65% в то время, как по форме 7 в Санкт-Петербурге и России в целом с 2018 г. этот показатель остается без изменений. В 2015 г. по статистической отчетности в Санкт-Петербурге отмечен самый низкий уровень одногодичной летальности у больных РЛ — 36,5%, в то время как ни по данным из

ПРР СПб, ни по данным статистической отчетности по России таких изменений не прослеживается, поэтому мы можем предположить, что в Санкт-Петербурге в этот год имелись какие-то сложности с учетом умерших или технический программный сбой (рис. 9).

За 21 год наблюдения одногодичная летальность у больных РЛ по форме № 7 в России уменьшилась с 58,0 до 48,8%, в Санкт-Петербурге с 58,3 до 45,0% и только по данным БД ПРР практически не изменилась 65,8% в 2000 г. к 64,8% в 2020 г. (табл. 3) Относительно низкий уровень одногодичной летальности по форме № 7 государственной отчетности связан в основном с порядком ее формирования к 20 января за предыдущий год, когда данные об умерших за IV квартал еще не поступают к онкологам, в связи с чем эти данные не могут быть учтены при планировании развития онкологической службой [7, 8, 10, 11].

Динамика локализационной структуры и выживаемости больных раком легкого в Санкт-Петербурге

БД ПРР Санкт-Петербурга позволяет оценить структуру заболеваемости населения РЛ с учетом распределения по 4 знаку МКБ-10 (табл. 4).



Рис. 9. Одногодичная летальность больных раком легкого с 2000 по 2020 г. наблюдения (форма государственной отчетности № 7 СПб и Россия, БД ПРР СПб)

Таблица 3. Данные одногодичной летальности больных раком легкого с 2000 по 2020 г. наблюдения (форма государственной отчетности № 7 СПб и Россия, БД ПРР СПб)

Одногодичная летальность. С33, 34									
	2000	2005	2010	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Россия ф7	58,0	57,0	54,2	50,5	50,6	46,9	49,0	48,4	48,8
СПб ф7	58,3	57,2	44,1	36,5	43,1	49,4	44,5	44,2	45,0
СПб БД	65,8	64,1	62,7	56,1	54,6	58,8	54,8	52,3	64,8

Таблица 4. Динамика структуры заболеваемости населения Санкт-Петербурга раком легкого с учетом четвертого знака МКБ-10 (БД ПРР СПб)

Нозология		Годы							
		2000–2004		2005–2009		2010–2014		2015–2018	
		Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
С33, 34.		8613		7894		7349		7510	
33	0.9	31	0,4	33	0,4	23	0,3	25	0,3
34	.0-.9	8582	99,6	7861	99,6	7326	99,7	7485	99,7
	0	506	5,9	602	7,6	431	5,9	538	7,2
	0.1	3455	40,0	3193	40,5	2917	39,7	2727	36,3
	0.2	375	4,4	325	4,1	312	4,2	290	3,9
	0.3	1739	20,2	1564	19,8	1506	20,5	1492	19,9
	0.8	6	0,1			5	0,1	48	0,6
	0.9	2501	29,0	2177	27,6	2155	29,3	2390	31,8

Удельный вес ЗНО трахеи (С33) и ЗНО бронхов и легкого (С34) составляет 0,3–0,4% и 99,6–99,7% соответственно. Подавляющая часть РЛ за 4 периода наблюдения относится к рубрике С34.1 — рак верхней доли, бронхов или легкого и составляет 36,3–40,5%. Наименьший удельный вес локализованного РЛ приходится на С34.2 — рак средней доли, бронхов или легкого — 3,9–4,4%. Анализируя рубрику С34.9 — рак бронхов или легкого неуточненной локализации, с 2000–2004 г. этот показатель — 29,0%, т.е. можно отметить увеличение ее удельного веса, в 2015–2018 г. — до 31,8%.

При сравнении структуры заболеваемости РЛ в Санкт-Петербурге с данными структуры по Северо-Западному федеральному округу (СЗФО) распределение по 4 знаку МКБ-10 очень схожи, за исключением С34.8 — поражение бронхов или легкого, выходящее за пределы одной и более локализаций. В СЗФО эта рубрика занимает предпоследнее место и составляет 3,5–4,9%, в то время как в Санкт-Петербурге эта рубрика практически отсутствует 0–0,6%. С34.9 — рак бронхов или легкого неуточненной локализации, в Санкт-Петербурге отмечен рост удельного веса этой рубрики на 2,8 за 19 лет наблюдения, в то время как в СЗФО уменьшение на 9,8 (с 31,7 до 21,9%) [15].

Динамика гистологической структуры больных раком легкого в Санкт-Петербурге

За 19 лет наблюдения в Санкт-Петербурге отмечено существенное снижение удельного веса больных РЛ с гистотипом М-8000/3 — новообразование злокачественное, т.е. практически без указания гистотипа с 8,4 до 0,3%. С 2000 по 2004 г. в Санкт-Петербурге более 1% занимала

рубрика М-8001/3 — опухолевые клетки, злокачественные в 2015–2018 г. она практически исчезла и составила 0,1%. Значительно увеличилась рубрика М-8070/3 — плоскоклеточный рак БДУ с 22,5 до 27,4% и М-8140/3 — аденокарцинома БДУ с 8,6 до 20,3%. Удельный вес больных РЛ без верификации с 2000 по 2018 г. снизился с 38,95 до 32,0%, но продолжает оставаться достаточно высоким.

ЗНО и курение

Для изучения риска табакокурения на возможность возникновения рака нами проанализирована информация из базы данных госпитального ракового регистра по 47 356 больных, получивших лечение в стационаре ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» с 2013 по 2021 г. [16].

Установлено, что наибольший удельный вес курящих выявлен среди больных ЗНО гортани (С32) — 66,67%, бронха и легкого (С34) — 50,48% и пищевода (С15) — 53,2%, около 10% курящих выявлено среди больных раком молочной железы (С50), тела матки (С54), яичника (С56), около 15% среди больных злокачественной меланомой кожи (С43), раком кожи (С44), раком ободочной кишки (С18).

Детальной характеристики связи табакокурения на риск возникновения рака будет посвящено отдельное исследование.

Таким образом, заболеваемость РЛ в России, при сравнении стандартизованных показателей, среди мужского населения с 2000 по 2020 г. снизилась на 37,3%, среди женского — наоборот, увеличилась на 3,5%. В Санкт-Петербурге в 2020 г. по сравнению с 2000 г. изменение заболеваемости РЛ схоже с данными по России, среди мужского населения отмечено снижение

заболеваемости на 43,4%, а среди женского увеличение заболеваемости более существенное, чем по России — более чем на 40,1%. Отмечен низкий удельный вес ранних стадий заболевания в 2000–2004 г. их уровень составлял — 19,2%, в 2010–2014 г. — 23,2%, хотя и имеется скромная положительная тенденция в увеличение их объема — на 4% за 10 лет. Доля больных без указанной стадии заболевания 2000–2014 г. остается практически без изменения 10,9 и 9,9%. Установлена положительная динамика ИДУ РЛ в Санкт-Петербурге (снижение с 1,02 до 0,85). За 21 год наблюдения ИДУ по Санкт-Петербургу уменьшился более существенно, чем по России, но недоучет больных сохраняется. Одногодичная летальность от РЛ в России и в Санкт-Петербурге с 2000 по 2020 г. по данным государственной отчетности снизилась на 9,2 и 13,3% соответственно, в то время как по данным ПРР изменения отсутствуют. При анализе локализационной и гистологической структуры РЛ отмечено увеличение удельного веса рубрики с неуточненной локализацией, и уменьшение числа больных РЛ без гистологической верификации ЗНО.

Динамические процессы выживаемости больных РЛ с учетом пола, возраста, стадии заболевания, детальной локализационной и гистологической структуры, в том числе и медиана выживаемости будет представлена во II части настоящего исследования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Интернет-источник GLOBOCAN: <https://gco.iarc.fr/today/home> (дата последнего обращения 20.06.2022) [GLOBOCAN Internet source: <https://gco.iarc.fr/today/home> (accessed 20.06.2022)]
- Вагнер Р.И. Выявление рака легкого при профилактической флюорографии в городе Ленинграде // Флюорография в массовых профилактических обследованиях и клинической рентгенодиагностике: тез. докл. I всесоюз. конф. Ленинград, 1979:114–115 [Wagner R.I. Detection of lung cancer during preventive fluorography in the city of Leningrad // Fluorography in mass preventive examinations and clinical radiodiagnosis: abstract. report I All-Union. conf. Leningrad, 1979:114–115 (In Russ.)].
- Вагнер Р.И., Барчук, А.С., Манихас Г.М. Проблемы и перспективы развития онкологической помощи населению Ленинграда // Злокачественные новообразования в Ленинграде. Санкт-Петербург, 1991:7–12 [Wagner R.I., Barchuk, A.S., Manikhas G.M. Problems and prospects for the development of oncological care for the population of Leningrad // Malignant neoplasms in Leningrad. St. Petersburg, 1991:7–12 (In Russ.)].
- Друкин Э.Я., Ярицын С.С., Голикова М.А. О заболеваемости, состоянии диагностики и оперативном лечении рака легкого в Ленинграде (1968–1975) // Клиническая медицина. 1977(3):120–124 [Drukin EYa, Yaritsyn S.S., Golikova M.A. On the incidence, diagnosis and surgical treatment of lung cancer in Leningrad (1968–1975) // Clinical Medicine. 1977(3):120–124 (In Russ.)].
- Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI (electronic version) IARC Scientific Publication № 166 / Ed. by Bray F, Colombet M, Mery L et al. Lyon, 2017.
- Злокачественные новообразования в России в 2010 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2011 [Malignant neoplasms in Russia in 2010 (morbidity and mortality) / Edited by Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V. M.: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — Branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2011 (In Russ.)].
- Злокачественные новообразования в России в 2019 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021 [Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality) / Edited by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shahzadova A.O. M.: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — Branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2021 (In Russ.)].
- Мерабишвили В.М. Злокачественный новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск V. под ред. проф. А.М. Беляева, проф. А.М. Щербакова. СПб., 2020 [Merabishvili V.M. Malignant neoplasms in the Northwestern Federal District of Russia (morbidity, mortality, reliability of records, survival of patients). Express information. Issue V. ed. prof. Belyaev A.M., prof. Shcherbakov A.M. St. Petersburg, 2020 (In Russ.)].
- Злокачественные новообразования в России в 2000 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2002 [Malignant neoplasms in Russia in 2000 (morbidity and mortality) / Edited by Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V. M.: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — Branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2002 (In Russ.)].
- Злокачественные новообразования в России в 2015 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017 [Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality) / Edited by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. M.: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — Branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2017 (In Russ.)].
- Злокачественные новообразования в России в 2020 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Капри-

- на, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021 [Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality) / Edited by Kaprin A.D, Starinsky V.V, Shahzadova A.O. M.: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — Branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2021 (In Russ.)].
12. Мерабишвили В.М., Дятченко О.Т. Статистика рака легкого (заболеваемость, смертность, выживаемость) // Практическая онкология. 2000;(3):3–7 [Merabishvili VM, Dyatchenko OT. Lung cancer statistics (morbidity, mortality, survival) // Practical Oncology. 2000;(3):3–7 (In Russ.)].
 13. Мерабишвили В.М. Индекс достоверности учета — важнейший критерий объективной оценки деятельности онкологической службы для всех локализаций злокачественных новообразований, независимо от уровня летальности больных // Вопросы онкологии. 2019;65(4):510–515 [Merabishvili VM. The index of accounting reliability is the most important criterion for an objective assessment of the activities of the oncological service for all localizations of malignant neoplasms, regardless of the level of mortality of patients // Voprosy onkologii. 2019;65(4):510–515 (In Russ.)].
 14. Мерабишвили В.М., Арсеньев А.И., Тарков С.А. и др. Заболеваемость и смертность населения от рака легкого, достоверность учета // Сибирский онкологический журнал. 2018;17(6):15–26 [Merabishvili VM, Arseniev AI, Tarkov SA et al. Morbidity and mortality from lung cancer, accounting reliability // Siberian journal of oncology. 2018;17(6):15–26 (In Russ.)]. doi:10.21294/1814-4861-2018-17-615-26
 15. Мерабишвили В.М., Юркова Ю.П., Левченко Е.В. и др. Состояние онкологической помощи в России: рак легкого, выживаемость больных (популяционное исследование) // Вопросы онкологии. 2021;67(4):492–500. [Merabishvili VM, Yurkova YuP, Levchenko EV et al. The state of oncological care in Russia: lung cancer, patient survival (population study) // Questions of oncology. 2021;67(4):492–500 (In Russ.)]. doi: 10.37469/0507-3758-2021-67-4-492-500
 16. Бердникова Н.Г., Загурская А.В., Меньшов В.А. и др. Ассоциированный с табачным дымом канцерогенез и перспективы использования альтернативных систем доставки никотина в профилактике онкологических заболеваний // Практическая онкология. 2020;21(3):230–

248 [Berdnikova NG, Zagurskaya AV, Menshov VA et al. Tobacco smoke-associated carcinogenesis and prospects for the use of alternative nicotine delivery systems in cancer prevention // Practical oncology. 2020;21(3):230–248 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 05.07.2022 г.

Yu.P. Yurkova, V.M. Merabishvili, E.V. Levchenko

Epidemiology and survival of lung cancer patients, the impact of COVID-19. (clinical and population-based study)

N.N. Petrov NMRC of Oncology, St. Petersburg, Russia

Aim. The study is aimed at investigating the incidence of lung cancer (LC) at the population level with the analysis of key analytical indicators in the context of coronavirus.

Materials and methods. We have used data from the IARC, statistical reference books of P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute, data from N.N. Petrov NMRC of Oncology, and the database of the Population Cancer Registry of St. Petersburg (DB PCR St. Petersburg) for the current study.

Results. The study has established a steady decline in the incidence of LC among the male population in the worldwide, in Russia and in St. Petersburg. Among the female population, a significant increase in the incidence has been revealed. On the basis of the database PCR St. Petersburg, the patterns of age-sex indicators of the incidence of LC have been analyzed. It has been established that the largest number of cases is registered in the age group of patients over 70 years old, here the largest losses due to coronavirus have also been identified. An increase in the proportion of early stages of the disease has been noted. The accounting reliability index decreased from 2000 to 2019, with the exception of 2017. Comparison of yearly lethality in the DB PCR St. Petersburg showed a significant difference in the data. The detailed localization structure of LC has been studied, where it has been found out that the first place is occupied by cancer of the upper lobe, bronchi or lung, although over 19 years of observation, a decrease in the proportion of this localization in the total volume of C34 has been noted. The proportion of patients with LC without histological verification has decreased. The influence of the smoking factor on the increased risk of LC has been studied.

Key words: lung cancer, morbidity, mortality, index of accuracy, smoking, COVID-19

Сведения об авторах

Юркова Юлия Петровна, врач-статистик ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, yurkova@niioncologii.ru

Мерабишвили Вахтанг Ммихайлович, д-р мед. наук, профессор, руководитель научной лаборатории онкологической статистики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, MVM@niioncologii.ru

Левченко Евгений Владимирович, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующий торакальным отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, onco.lev@gmail.com

Yurkova Yuliya, Statistician of the Federal State Budgetary Institution «NMRC of Oncology named after N.N. Petrov» of the Ministry of Health of Russian Federation, 68 Leningradskaya str., pos. Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, yurkova@niioncologii.ru

Merabishvili Vakhtang, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Scientific Laboratory of Oncological Statistics of the Federal State Budgetary Institution «NMRC of Oncology named after N.N. Petrov» of the Ministry of Health of Russian Federation, 68 Leningradskaya str., pos. Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, MVM@niioncologii.ru

Levchenko Evgeny, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Thoracic Department of the Federal State Budgetary Institution «NMRC of Oncology named after N.N. Petrov» of the Ministry of Health of Russian Federation, 68 Leningradskaya str., pos. Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, onco.lev@gmail.com

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

Частота и спектр наследственных мутаций в гене *TP53* в обширном исследовании российских пациенток с раком молочной железы

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
² ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Введение. Наиболее распространенной опухолевой локализацией при *TP53*-ассоциированном опухолевом синдроме (heritable *TP53*-related cancer syndrome — h*TP53*rc), который ранее назывался «синдром Ли-Фраумени» — является рак молочной железы (РМЖ). Синдром характеризуется возникновением наследственной мутации в гене *TP53*. В настоящем исследовании демонстрируется относительно высокая встречаемость h*TP53*rc в структуре наследственных опухолей молочной железы, а также представлен корректный алгоритм диагностики *TP53*-ассоциированных РМЖ в российской популяции.

Цель исследования. Изучение частоты и спектра наследственных мутаций в гене *TP53* у пациенток с РМЖ.

Материалы и методы. Проведено исследование 1726 образцов от пациенток с РМЖ при помощи секвенирования нового поколения (next generation sequencing — NGS) для обнаружения наследственных мутаций в генах *TP53*, *BRCA1/2*. Особенностью этого исследования служила возможность использования «обогащенной» выборки — из нее были исключены все образцы от пациенток с любыми мутациями в генах *BRCA1/2* при помощи особого алгоритма. В генах *CHEK2*, *NBS1*, *BLM* были дополнительно исследованы методом ПЦР наиболее часто встречающиеся в популяции мутации: *CHEK2 del5395 (del ex9-10)*, *CHEK2 c.444+1G>A [IVS2+1G>A]*, *CHEK2 1100delC*, *NBS1 657del5*, *BLM p.Q548X [c.1642C>T]* в образцах от 1322 пациенток из 1726. Такая методика была применена для возможности обнаружения носительства двойных мутаций и могла бы позволить оценить особенности клинических проявлений таких ситуаций в случае их обнаружения. Применение алгоритма на основе секвенирования нового поколения с исследованием нескольких генов позволило исключить образцы с мутациями и сформировать итоговую выборку, по которой оценивалась встречаемость h*TP53*rc.

Результаты. Частота h*TP53*rc в сформированной выборке составила 10/1494, т.е. 0,67%.

Заключение. Распространенность h*TP53*rc в российской популяции, очевидно, оценена недостаточно. Вклад h*TP53*rc в структуру наследственных РМЖ целесообразно учитывать.

Ключевые слова: наследственные опухолевые синдромы, синдром Ли-Фраумени

Введение

Современные методы диагностики наследственных опухолевых синдромов, связанных с развитием злокачественных опухолей молочной железы, предполагают проведение стандартного молекулярно-генетического исследования на наличие мутаций в генах *BRCA1/2*, *CHEK2*, *BLM*, *NBS1*.

Наследственный *TP53*-ассоциированный опухолевый синдром (heritable *TP53*-related cancer syndrome, или сокращенно — h*TP53*rc), который до 2020 г. назывался «синдром Ли-Фраумени» [1] в России описан в ряде единичных случаев и на первый взгляд представляется редким наследственным синдромом, однако настоящее исследование демонстрирует, что распространенность этого синдрома, очевидно, сильно недооценена.

h*TP53*rc характеризуется фатальной предрасположенностью к возникновению широкого спектра опухолей в течение жизни, в зависимости от тканевой специфичности и пенетрантности наследственной мутации в гене *TP53*. Наиболее распространенной опухолевой локализацией является рак молочной железы (РМЖ). В настоящее время необходимо учитывать вклад наследственных мутаций в гене *TP53* в структуру наследственных злокачественных опухолей молочной железы. Прежде всего по причине особого подхода к лечению и профилактике.

Для *TP53*-ассоциированным РМЖ рекомендуется избегать генотоксической терапии и лучевой терапии, ввиду чрезмерного риска развития последующих опухолей, главный упор

целесообразно делать на хирургические методы лечения, а также регулярно проводить широкий спектр диагностических манипуляций, включающих МРТ всего тела, УЗИ и другие методы для своевременной диагностики возникновения опухолей других локализаций при hTP53rc. Наиболее авторитетными профилактическими протоколами являются рекомендации от Американской Ассоциации Исследования Рака (ААИР/ American Association for Cancer Research) [2] и от European Reference Network on Genetic Tumour Risk Syndromes (ERN GENTURIS) [1]. Благоприятным фактором для лечения hTP53rc является тестирование на патогенные мутации в гене *TP53* до начала лечения.

В России диагностика hTP53rc ограничена описанием отдельных случаев. Массовое выявление *TP53*-ассоциированных опухолей молочной железы стало возможным в связи с применением секвенирования нового поколения (next generation sequencing — NGS), которое мы включили в алгоритм диагностики.

Особенностью исследования гетерозиготных наследственных мутаций в гене *TP53* является отсутствие эффекта основателя в России (единственный известный эффект основателя — мутация *TP53 R337* [3], характерная для населения юга Бразилии), т. е. в России нет часто встречающихся в популяции мутаций в гене *TP53* и исследование должно затрагивать все участки, в которых могут быть обнаружены патогенные мутации (в кодирующей и не кодирующей последовательности). Кроме того, существует техническая сложность исследования гена, так как *TP53* имеет богатый GC-состав, что на практике связано с предпочтительным использованием гибридационных панелей обогащения для NGS перед амплификационными панелями.

Применение секвенирования нового поколения позволяет исследовать все необходимые участки одного или нескольких генов. В связи с этим мы связали исследование всех необходимых генов наследственных РМЖ (*BRCA1/2*, *CHEK2*, *BLM*, *NBS1*, *TP53*) в единый алгоритм, одним из этапов которого является секвенирование нового поколения. Это дает возможность оценить вклад мутаций во всех перечисленных генах в структуру наследственных РМЖ и создать «обогащенную» выборку для обеспечения точности измерения распространенности *TP53*-ассоциированных РМЖ.

Наиболее частым исследованием при подозрении на наследственный РМЖ является молекулярно-генетический анализ на наличие мутаций в генах *BRCA1/2*, *CHEK2*, *BLM*, *NBS1*. Стоит отдельно отметить, что и семейный анамнез, и рецепторный статус опухолей при *BRCA1/2*-

CHEK2-, *BLM*-, *NBS1*-ассоциированных РМЖ и при *TP53*-ассоциированных РМЖ различаются. Так, настоящее исследование обосновывает необходимость включения гена *TP53* в стандартные диагностические протоколы наследственных РМЖ.

Так как исследование проводилось с учетом объединения генов в единый алгоритм, требуется кратко охарактеризовать особенности и роль других генов, помимо *TP53* в лечении, профилактике и эпидемиологии.

Особенностью *BRCA*-ассоциированного РМЖ является наличия эффекта основателя в различных популяциях. Большинство представителей российской популяции являются частью общей славянской популяции, в которую входят представители из различных стран восточной Европы: России, Украины, Беларуси, Польши, Чехии, Словакии, Словении и славяне из других стран. Представители данной славянской популяции объединены наличием общих для этих народов наиболее часто встречающимися мутациями [4]. Кроме того, часть наиболее распространенных мутаций в славянской популяции характерна и для евреев-ашкенази.

Для *CHEK2*-, *BLM*-, *NBS1*-ассоциированных РМЖ также характерен эффект основателя, но в общеевропейской популяции, а не в популяции восточных славян. Исходя из представленных особенностей, удобно использовать метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) для исключения наиболее частых в популяции мутаций в генах *BRCA1/2*, *CHEK2*, *BLM*, *NBS1*, после чего переходить к NGS. Для hTP53rc не характерен эффект основателя, поэтому целесообразно сразу проводить NGS-тестирование для исследования мутаций в гене *TP53*.

Мы исследовали обогащенную выборку, в которой были исключены любые мутации в генах *BRCA1/2*, а также дополнительно были исследованы самые распространенные мутации в генах *CHEK2*, *BLM* и *NBS1* у 77% пациенток с РМЖ из выборки образцов, которым проведено исследование полной последовательности генов *BRCA1/2* и *TP53* при помощи метода NGS. В получившейся выборке обнаружили 10 пациентов с наследственной мутацией в гене *TP53*.

Обращаем внимание, что согласно обновленным критериям Chompret, современные протоколы диагностики hTP53rc предусматривают обязательное тестирование только для пациенток с РМЖ не старше 31 года вне зависимости от семейного анамнеза [5]. Возможно тестирование пациенток на наличие наследственных мутаций в гене *TP53* старше 31 года только при наличии особого семейного анамнеза (подробнее в обсуждении). Выборка для нашего исследования

была представлена шире в связи с исследованием сразу нескольких генов.

Итак, грамотная диагностика наследственных РМЖ предполагает несколько этапов: диагностику наиболее часто встречающихся в популяции мутаций, если это целесообразно (при помощи серии ПЦР-тестов) и применение NGS для поиска так называемых «редких мутаций» в генах *BRCA1/2*, а также для анализа последовательности гена *TP53*.

Материалы и методы

Исследование одобрено этическим комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России выпиской № 11/253 от 22 октября 2020 г. От всех пациенток, проходивших молекулярно-генетические исследования было получено информированное согласие. Материалом для исследования всех образцов РМЖ была хромосомальная ДНК, выделенная из периферической крови. В представленную выборку вошли образцы от пациенток с РМЖ от 23 до 50 лет. Часть пациенток имела первично множественные опухоли, одна из которых — РМЖ. Всего образцов РМЖ, прошедших исследование при помощи NGS, было представлено 1726, в них были исключены часто встречающиеся в популяции мутации в генах *BRCA1/2*. В 1322 из 1726 образцах (77%) также были исследованы частые мутации в генах *CHEK2*, *BLM*, *NBS*, после чего вне зависимости от наличия или отсутствия мутации в этих генах было проведено исследование полной последовательности генов *BRCA1/2* и *TP53* при помощи NGS.

Такой подход был избран для возможности обнаружения носительства двойных мутаций у одного пациента (т. е. одновременное присутствие наследственных мутаций в генах *BRCA1/2* или *TP53* и часто встречающихся мутаций в генах *CHEK2*, *BLM*, *NBS*), что могло бы выявить особенности клинического проявления таких ситуаций. В настоящем исследовании случаи носительства двойных мутаций не обнаружены.

Количество пациенток до 31 года включительно составило 124 из 1726. 1602 образца были от пациенток старше 31 года. Количество пациенток с первично-множественными злокачественными образованиями, одно из которых РМЖ — 93. Первично-множественные опухоли были представлены широким спектром локализаций, помимо РМЖ у разных пациенток наблюдался рак щитовидной железы, рак толстого кишечника, гастроинтестинальные стромальные опухоли, рак шейки матки, рак эндометрия, рак яичников, рак матки, меланома, рак поджелудочной железы. Из 93 образцов с первично-множественными опухолями представлен 51 случай только с билатеральным РМЖ.

У 61 из 124 пациенток с РМЖ до 31 года включительно был семейный анамнез. Из 1602 пациенток старше 31 года, 635 имели семейный анамнез. Требования к семейному анамнезу не являлись строгими, их можно охарактеризовать следующими критериями: пробанд хотя бы с одним родственником первой или второй степени родства с любым злокачественным новообразованием вне зависимости от возраста родственника. Остальные пациентки не имели семейного анамнеза.

В качестве первого этапа формирования обогащенной выборки мы отобрали 5469 образцов от пациенток с РМЖ различного возраста, после чего выбрали 3262 образца от пациенток младше 50 лет. Эти образцы были предварительно протестированы на предмет наличия/ отсутствия у них характерных «славян-

ских» фаундер-мутаций: *BRCA1 5382insC [c.5266dupC]*, *BRCA1 4153delA [c.4034delA]*, *BRCA1 185delAG [c.68_69delAG]*, *BRCA2 6174delT [c.5964delT]*, *BRCA1 C61G [c.181T>G]*, *BRCA1 2080delA [c.1961delA]*, *BRCA1 3819del5 [c.3700_3704delGTAAA]* и *BRCA1 3875del4 [c.3756_3759delGTCT]*. После исключения образцов с часто встречающимися славянскими мутациями мы выбрали 1726, которым провели исследование полной последовательности генов *BRCA1/2* и *TP53*.

Из 1726 образцов 1322 были протестированы на предмет наличия или отсутствия следующих мутаций: *CHEK2 del5395 (del ex9-10)*, *CHEK2 c.444+1G>A [IVS2+1G>A]*, *CHEK2 1100delC*, *NBS1 657del5*, *BLM p.Q548X [c.1642C>T]*. После проведения данной серии исследований мы установили, что носительство двойных мутаций в образцах в настоящей выборке отсутствует. По этой причине были исключены из 1726 образцов 207 «редких» патогенных наследственных мутаций в генах *BRCA1/2*. Из 1322 исследованных при помощи метода ПЦР образцов на частые мутации в генах *CHEK2*, *BLM*, *NBS1* было обнаружено 7 образцов с мутацией *CHEK2 1100del*, 7 образцов с мутацией *CHEK2 del5395 (del ex9-10)*, 5 образцов с мутацией *CHEK2 c.444+1G>A [IVS2+1G>A]*. В результате всего обнаружено 19 образцов с часто встречающимися наследственными мутациями в гене *CHEK2*. Кроме того, в одном образце обнаружена мутация *BLM p.Q548X [c.1642C>T]*, в 5 — *NBS1 657del5*. Все эти 25 образцов были также исключены из выборки 1726 образцов от пациенток до 50 лет, а злокачественные новообразования пациенток идентифицированы как *CHEK2*-, *BLM*-, *NBS1*- ассоциированные РМЖ, так как не обнаружено случаев носительства двойных мутаций.

Исключение мутаций было проведено при помощи постановки серии ПЦР различных модификаций: аллель-специфической ПЦР или ПЦР с применением интеркалирующего красителя Eva Green и последующим осуществлением плавления в высоком разрешении (High Resolution Melting) (рисунок).

После проведения серии указанных выше ПЦР-тестов проводилось таргетное секвенирование в качестве 2 этапа исследования.

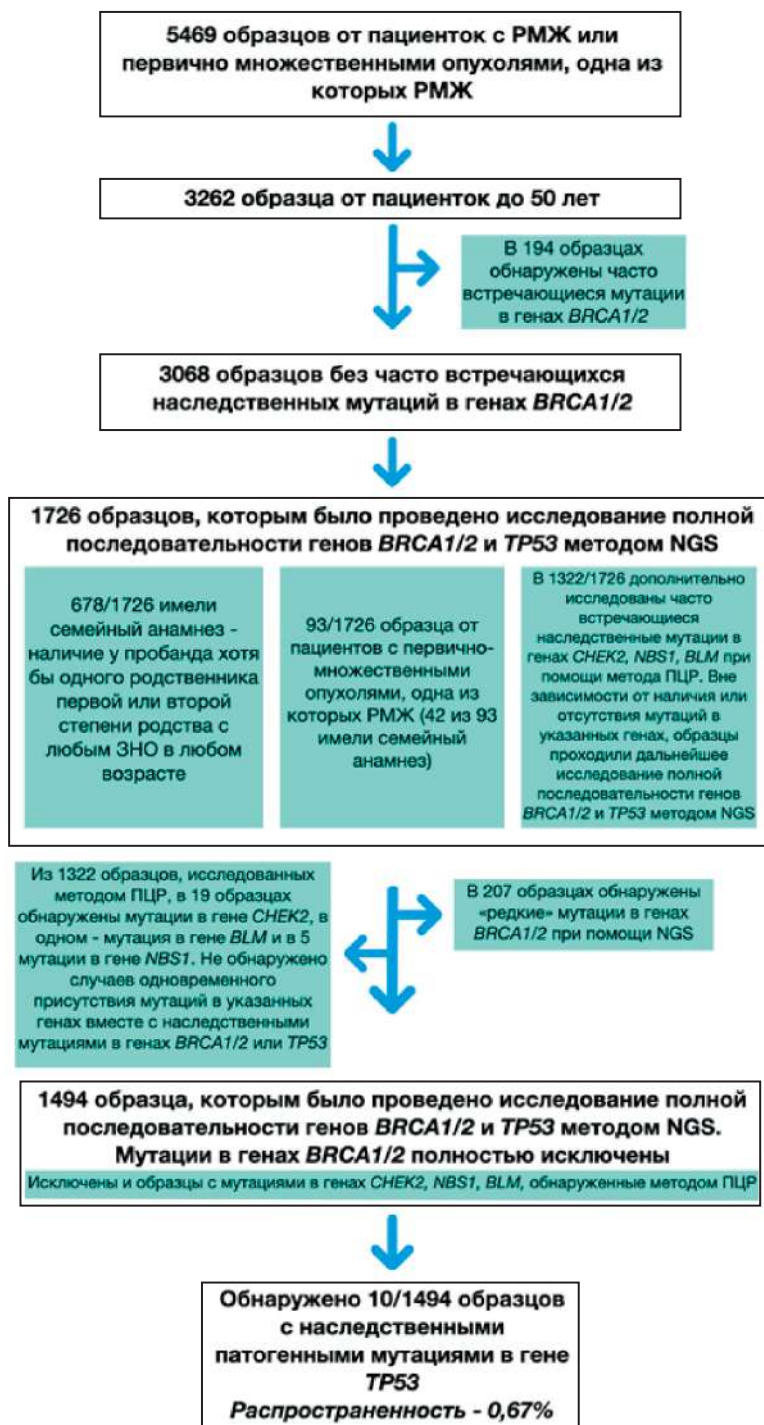
Обогащение ДНК-библиотеки было выполнено при помощи гибридационной панели биотинилированных зондов с последовательностью генов *TP53*, *BRCA1*, *BRCA2*.

Последовательность зондов для гена *TP53* включала 1 нетранслируемый экзон и (примерно) первые и последние сто нуклеотидов от начала и конца каждого интрона.

В качестве системы пробоподготовки использовался набор реагентов КАРА Hyper Plus (Roche). Данная панель из трех генов успешно применялась в анализе образцов для поиска наследственных мутаций в указанных генах. Секвенирование осуществлялось на приборе MiSeq (Illumina, USA). Полученная обогащенная выборка гарантировала объективную оценку распространенности hTP53rc среди пациенток с РМЖ, так как полностью исключался вклад наиболее распространенной причины возникновения наследственного РМЖ — мутации в генах *BRCA1*, *BRCA2*.

Результаты исследования

В результате проведенного исследования мы выявили 10 из 1494 пациентов с наследственными мутациями в гене *TP53*. Следовательно, встречаемость hTP53rc в представленной обогащенной выборке пациенток с РМЖ составила 0,67%. Описание случаев представлено ниже (табл. 1).



Алгоритм исследования наследственного рака молочной железы

Характеристика пациентов с наследственными мутациями в гене *TP53*

ID образца	Возраст начала заболевания	Диагноз	Обнаруженная мутация	Расположение мутации и ее эффект на белок	Семейный анамнез	Рецепторный статус РМЖ/ Примечания
27222	38	РМЖ	<i>TP53 T125T [c.375G>A, rs55863639]</i>	Мутация располагается в сайте сплайсинга гена <i>TP53</i> . Мутация затрагивает ДНК-связывающий домен р53, не приводит к полной потере функции белка и не обладает доминантно-негативным эффектом	Нет данных	-

ID образца	Возраст начала заболевания	Диагноз	Обнаруженная мутация	Расположение мутации и ее эффект на белок	Семейный анамнез	Рецепторный статус РМЖ/ Примечания
26851	37	Билатеральный РМЖ и меланомы кожи	<i>TP53 R248Q [c.743G>A, rs11540652]</i>	Мутация располагается в ДНК-связывающем домене р53, приводит к полной потере функции белка и обладает доминантно-негативным эффектом	У матери — рак легкого диагностирован в 33 года	РПМЖ- ER+, PR-, HER2+. РЛМЖ- HER2- изолированный. Обнаружена мутация <i>BRAF V600E</i> в меланоме. Сначала манифестировала меланомы в 37 лет, позже в 38 РПМЖ, в 39 лет РЛМЖ
24956	45	РМЖ	<i>TP53 G245C [c.733G>T; rs28934575]</i>	Мутация располагается в ДНК-связывающем домене р53, влияние на функциональность белка не изучено, однако в мире зарегистрировано 2 случая hTP53rc с такой мутацией согласно IARC/МАИР	Нет данных	–
22970	48	Билатеральный РМЖ, гастроинтестинальная стромальная опухоль желудка, папиллярная карцинома щитовидной железы	<i>TP53 R156C [c.466C>T; rs563378859]</i>	Мутация располагается в ДНК-связывающем домене р53, не приводит к полной потере функции белка и не обладает доминантно-негативным эффектом	У матери рак прямой кишки с манифестацией в 58 лет	Обе опухоли МЖ ER+, PR-, HER2+ РПМЖ диагностировали в 48 лет, РЛМЖ в 49 лет, гастроинтестинальную стромальную опухоль желудка в 49 лет, папиллярную карциному щитовидной железы в 49 лет
22024	44	РМЖ	<i>TP53 R196X [c.586C>T; rs397516435]</i>	Мутация располагается в ДНК-связывающем домене р53, приводит к полной потере функции белка и не обладает доминантно-негативным эффектом	Нет данных	ER+, PR+, HER2-
28411	36	РМЖ	<i>TP53 I195T [c.584T>C; rs760043106]</i>	Мутация располагается в ДНК-связывающем домене р53, приводит к полной потере функции и не обладает доминантно-негативным эффектом	У отца рак простаты диагностирован в 60 лет	ER+PR+HER2+
27319	41	РМЖ+РЯ	<i>TP53 L330F [c.988C>T; rs2073148779]</i>	Мутация располагается в домене тетрамеризации р53, приводит к полной потере функции белка и не обладает доминантно-негативным эффектом	У матери рак гортани диагностирован в 39; у деда по материнской линии — рак трахеи (возраст начала неизвестен); у тети по материнской линии — РМЖ в 61 год	ER+ PR- HER2 -
25028	49	РМЖ	<i>TP53 R175C [c.523C>T; rs138729528]</i>	Мутация располагается в ДНК-связывающем домене р53, не приводит к полной потере функции белка и не обладает доминантно-негативным эффектом. В мире зарегистрировано 4 случая hTP53rc с такой мутацией согласно IARC/МАИР	У матери РМЖ в 78, у прабабушки — РЦЖ	
29336	35	Билатеральный трижды негативный РМЖ в 35 лет	<i>TP53 L194F [c.580C>T; rs587780071]</i>	Мутация располагается в ДНК-связывающем домене р53, приводит к полной потере функции белка и обладает доминантно-негативным эффектом. В мире зарегистрировано 3 случая hTP53rc с такой мутацией согласно IARC/МАИР	Нет данных	ER- PR- HER2-
30303	30	Билатеральный РМЖ в 30 лет	<i>TP53 R248W [c.742C>T; rs121912651]</i>	Мутация располагается в ДНК-связывающем домене р53, приводит к полной потере функции белка и обладает доминантно-негативным эффектом	У матери РМЖ в 50 лет, у отца рак простаты в 65 лет	

Стоит отметить, что комплексный подход для изучения наследственных РМЖ требует учета всех критериев, которые могут повысить специфичность исследования. Прежде всего в контексте hTP53rc. Если рассматривать мировые рекомендации по hTP53rc, то они ограничиваются критериями для наиболее ярких клинических случаев. Ориентироваться в случае РМЖ необходимо на обновленные критерии Chompret в составе рекомендаций от ERN GENTURIS [1], которые предусматривают тестирование на наследственные мутации в гене *TP53* у пациенток моложе 31 года вне зависимости от семейного анамнеза. Существует и ряд других критериев, которые предусматривают тщательный анализ семейного анамнеза пациента. К таким критериям относятся: классические критерии Ф. Ли и Дж. Фраумени [6], критерии Birch [7], критерии Eeles [8, 9], а также один из разделов обновленных критериев Chompret [5].

Безусловно, соблюдение критериев обеспечивает высокую специфичность [5], однако, в настоящем исследовании мы применили все критерии hTP53rc, после тщательного изучения, в сочетании с наиболее характерными признаками других наследственных РМЖ. Кроме того, мы изучили мировые данные, связанные с рецепторным статусом *TP53*-ассоциированных РМЖ и учли их в этом исследовании. Основой для изучения случаев послужила база данных Международной Ассоциации Исследований Рака (МАИР/International Agency for Research on Cancer, IARC, Лион, Франция) [10]. Анализ последней версии R20, выпущенной в 2020 г. показывает, что 31 год у пациенток с *TP53*-ассоциированным РМЖ — это возрастная медиана. Соответственно, примерно половина пациенток с *TP53*-ассоциированным РМЖ (старше 31 года) должны проходить тестирование на наличие наследственных мутаций в гене *TP53* на усмотрение врача, который должен изучить семейный анамнез и сопоставить его с критериями hTP53rc. В данной ситуации приходится сталкиваться с рядом практических проблем: не так просто распознать кандидата на тестирование наследственной мутации в гене *TP53*, так как пациентки находятся в общем пуле с *BRCA1/2*-, *CHEK2*-, *BLM*-, *NBS1*-ассоциированными РМЖ (для которых тоже свойственно наличие семейного анамнеза) и также со спорадическими РМЖ, при этом семейный анамнез hTP53rc может быть крайне разнообразным. Необходимо подчеркнуть существенные различия в клинических характеристиках наследственных РМЖ.

Так для *TP53*-ассоциированных РМЖ нет определенного характерного рецепторного статуса, однако чаще встречаются случаи ER+, PR+, HER2+ или ER+, PR+, HER2-, трижды негатив-

ный фенотип менее характерен, хотя и такие опухоли встречаются [11]. Семейный анамнез может быть гетерогенным, представлять широкий спектр локализаций у родственников в разном возрасте (из-за различной пенетрантности мутаций). Для *BRCA*-ассоциированных РМЖ характерен тройной отрицательный фенотип (трижды негативный: ER-, PR-, HER2-) [12]. Для родственников первой и второй линии наиболее характерны опухолевые локализации: РМЖ, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы. Для *CHEK2*-, *BLM*-, *NBS1*-ассоциированных РМЖ более характерен не трижды негативный рецепторный статус [13]. При этом семейный анамнез, по существу, такой же как у *BRCA*-ассоциированных РМЖ.

Для точной оценки распространенности hTP53rc были учтены все перечисленные выше критерии, поэтому набор пациентов проводился по следующим требованиям: РМЖ до 50 лет вне зависимости от семейного анамнеза и рецепторного статуса или наличие у пациентки первично-множественных опухолей, одна из которых РМЖ.

Такой подход, безусловно, существенно снизил специфичность критериев. Однако была решена важная прикладная проблема, связанная со сбором семейного анамнеза и подбором соответствия критериев для каждой пациентки. Ввиду наличия достаточно большой выборки на практике была оценена распространенность hTP53rc.

Обсуждение

Оценим наиболее актуальные данные по структуре наследственных РМЖ для демонстрации вклада hTP53rc.

В российской славянской популяции наиболее часто встречается следующий набор наследственных мутаций в генах *BRCA1/2*: *BRCA1 5382insC [c.5266dupC]*, *4153delA [c.4034delA]*, *185delAG [c.68_69delAG]*, *BRCA2 6174delT [c.5964delT]*. Наиболее актуальные данные указывают на то, что эти 5 мутаций в совокупности встречаются в 4,7% у последовательно поступающих на исследование пациентов с РМЖ [14].

В добавление к этому другие 4 мутации в генах *BRCA1/2*:

BRCA1 C61G [c.181T>G], *2080delA [c.1961delA]*, *3819del5 [c.3700_3704delGTAAG]* и *3875del4 [c.3756_3759delGTCT]* обнаруживаются еще в 1,6% случаев в последовательно поступивших образцах РМЖ [14].

Банк образцов из исследования, на которое мы ссылаемся [14], частично был использован в настоящем проекте, в силу чего была обеспечена дополнительная объективность и точность оценки распространенности *TP53*-ассоциированных РМЖ.

Кроме того, встречаются другие наследственные мутации с эффектом основателя, прежде всего в генах *BLM*, *NBS*, *CHEK2*:

CHEK2 del5395 (del ex9-10), *CHEK2 c.444+1G>A [IVS2+1G>A]*, *CHEK2 1100delC*, *NBS1 657del5*, *BLM p.Q548X*.

Мутация *BLM p.Q548X* встречается примерно в 0,8% пациентов с РМЖ в России [15].

Мутация *NBS1 657del5* встречается у 0,6% пациентов с РМЖ в европейской популяции [16].

В гене *CHEK2* три описанные выше мутации в совокупности встречаются в европейской популяции в 3% случаев последовательно изученных образцов с РМЖ [17].

Таким образом, полученные результаты распространенности hTP53rc сопоставимы с данными о других генах, вносящих вклад в структуру наследственных РМЖ. В связи с этим, мы считаем включение гена *TP53* в общий алгоритм исследования обоснованным.

Подводя итог, охарактеризуем пациенток с обнаруженными наследственными мутациями в гене *TP53*. Все пациентки старше 31 года, 5 из 10 пациенток с первично-множественными опухолями. Все пациентки, у которых удалось выяснить рецепторный статус РМЖ, имеют не трижды негативный фенотип, кроме одной пациентки 29336 с билатеральным трижды негативным РМЖ (всего с такой мутацией описано 3 случая, согласно IARC/МАИР). Ориентироваться на рецепторный статус РМЖ при отборе пациенток на тестирование hTP53rc не корректно, так как встречаются как случаи трижды негативного РМЖ, так и опухоли не с трижды негативным фенотипом. Вопрос рецепторного статуса РМЖ при hTP53rc остается изученным недостаточно.

У пациентки 26851 с билатеральным РМЖ и меланомой кожи обнаружена патогенная соматическая мутация *BRAF V600E* в меланоме. Установленный факт подтверждает тенденцию *TP53*-ассоциированных опухолей к увеличению вероятности приобретения соматических драйверных мутаций, причем, очевидно, в опухолях любых локализаций (например, описано увеличение вероятности обнаружения драйверных мутаций в гене *EGFR* при раке легкого [18, 19]). Соответственно, при выявлении наследственных мутаций в гене *TP53*, целесообразным является изучение наиболее часто встречающихся драйверных мутаций, характерных для конкретных локализаций. Частота и спектр соматических мутаций в *TP53*-ассоциированных опухолях остается мало освещенной проблемой.

Мутация у пациентки 27222 затрагивает сайт сплайсинга в ДНК-связывающем домене продукта гена *TP53*. Мутация у пациентки 27319 затрагивает домен тетрамеризации. Остальные обнаруженные мутации располагаются в ДНК-связывающем

домене. В связи с широким спектром мутаций в гене *TP53*, а также большим количеством вариантов альтернативного сплайсинга этого гена, отдельно хотим подчеркнуть о необходимости применения NGS-панелей, которые адекватно могли бы охватывать не только кодирующую часть гена *TP53*, но и сайты сплайсинга.

Обнаруженные у пациенток мутации отличаются по молекулярно-биологическим свойствам. Пенетрантность hTP53rc напрямую зависит от того, какие эффекты оказывает мутация на белок. Удобнее всего оценивать вклад мутации с точки зрения наличия доминантно-негативного эффекта и способности полностью инактивировать мутантный p53.

Доминантно-негативный эффект (Dominant Negative Effect, DNE) характеризуется способностью мутантного p53 образовывать тетрамеры с белком дикого типа и полностью устранять функцию p53 в клетке. Полная потеря свойств белка (Loss Of Function, LOF) характеризуется полной утратой функции мутантного p53 в сравнении с белком дикого типа с нормальной активностью. Сочетание этих двух эффектов представляет зачастую опасную комбинацию, такие мутации обладают высокой пенетрантностью [20].

Если мутация не приводит к LOF или DNE, подразумевается, что в этом случае мутантный белок либо приобретает новую функцию, несвойственную для белка дикого типа (Gain of Function, GOF), либо происходит не полная потеря функций белка, а лишь частичная [20].

Среди 10 обнаруженных мутаций: 3 не обладали ни эффектом полной потери функции белка, ни доминантно-негативным эффектом; 3 мутации обладали LOF без DNE, 3 мутации приводили к сочетанию LOF и DNE (стоит отметить, что в двух случаях мутации обнаружены у пациенток с билатеральным РМЖ, в одном — у пациентки с билатеральным РМЖ и меланомой; все 3 пациентки младше 40 лет); эффект 1 обнаруженной мутации оказался не изучен — мутация (*TP53 c.733G>T*) описана только у еще 2-х людей в мире. Мутация как у пациентки 25028 была зарегистрирована только у еще 4 людей в мире, а в случае пациентки 29336 — только еще у 3 пациентов, согласно IARC/МАИР. Сведения о них указывают на то, что когорта *TP53*-ассоциированных РМЖ остается достаточно неисследованной.

Из представленных данных можно сделать вывод, что методика изучения в настоящем проекте *TP53*-ассоциированных РМЖ ориентирована на обнаружение мутаций, вызывающих опухоли у пациентов старше 30 лет. Отдельно стоит подчеркнуть, что обнаружение любой патогенной наследственной мутации в гене *TP53* является крайне опасным с точки зрения возникновения первично-множественных опухолей.

Необходимо отметить еще один немаловажный аспект — вклад *de novo* мутаций в hTP53гс. Группа экспертов при участии авторов рекомендаций от ERN GENTURIS [21] в недавнем исследовании продемонстрировали, что 48 (14%) из 336 носителей наследственных мутаций в гене *TP53* имели мутации *de novo*, 8 (17%, 8/48) из них имели мозаичные мутации. Вклад *de novo* мутаций в hTP53гс считается вполне значимым и достаточно распространенным.

Вклад мутаций *de novo* в hTP53гс в дополнение к неполной пенетрантности мутаций *TP53* подтверждает мысль о том, что диагноз hTP53гс следует рассматривать независимо от семейного анамнеза у пациентов с сильно подозрительными на hTP53гс клиническими проявлениями.

В нашем исследовании присутствуют 4 образца от пациенток без сопроводительной информации о семейном анамнезе, у которых позже был выявлен hTP53гс. На практике пациентки не всегда могут иметь семейный анамнез по причине мутаций *de novo*, либо не предоставить такую информацию. При установленной нами распространенности синдрома, подход без ориентировки на семейный анамнез представляется передовым с точки зрения диагностики hTP53гс. В настоящее время актуальным является изучение наследственных опухолей РМЖ при помощи изучения сразу нескольких генов: *BRCA1/2*, *CHEK2*, *BLM*, *NBS1* и *TP53*.

Заключение

Вклад hTP53гс в структуру наследственных РМЖ сильно недооценен, исходя из массового выявления случаев *TP53*-ассоциированных опухолей молочной железы в настоящем исследовании. Учитывая необходимые меры профилактики и особенности лечения hTP53гс, дальнейшее изучение этого синдрома представляется крайне актуальным.

Вклад авторов:

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

Соколенко А.П. — написание текста рукописи, анализ полученных данных;

Имянитов Е.Н. — написание текста рукописи.

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. Kratz CP, Achatz MI, Brugières 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
3. 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
4. Janavičius R. Founder BRCA1/2 mutations in the Europe: implications for hereditary breast-ovarian cancer prevention and control // *The EPMA J.* 2010;1(3):397–412. doi:10.1007/s13167-010-0037-y
5. 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
6. Li FP, Fraumeni JF Jr, Mulvihill JJ et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds // *Cancer Res.* 1988;48(18):5358–5362.
7. 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.
8. Eeles RA, Bartkova J, Lane DP et al. The role of TP53 in breast cancer development // *Cancer Surv.* 1993;18:57–75.
9. Eeles RA. Germline Mutations in the TP53 Gene in Breast and Other Cancers // Thesis. Institute of Cancer Research. University of London, 2000.
10. <https://tp53.isb-cgc.org/>
11. Masciari S, Dillon DA, Rath M et al. Breast cancer phenotype in women with TP53 germline mutations: a Li-Fraumeni syndrome consortium effort // *Breast cancer research and treatment.* 2012;133(3):1125–30. doi:10.1007/s10549-012-1993-9
12. Chen H, Wu J, Zhang Z et al. Association Between BRCA Status and Triple-Negative Breast Cancer: A Meta-Analysis // *Frontiers in pharmacology.* 2018;9(909). doi:10.3389/fphar.2018.00909
13. Wei G, Teng M, Rosa M et al. Unique ER PR expression pattern in breast cancers with CHEK2 mutation: a hormone receptor and HER2 analysis based on germline cancer predisposition genes // *Breast Cancer Res.* 2022;24(11). doi:10.1186/s13058-022-01507-1
14. Sokolenko AP, Sokolova TN, Ni VI et al. Frequency and spectrum of founder and non-founder BRCA1 and BRCA2 mutations in a large series of Russian breast cancer and ovarian cancer patients // *Breast Cancer Res. Treat.* 2020;184(1):229–235. doi:10.1007/s10549-020-05827-8
15. Prokofyeva D, Bogdanova N, Dubrowskaja N et al. Nonsense mutation p.Q548X in BLM, the gene mutated in Bloom's syndrome, is associated with breast cancer in Slavic populations // *Breast Cancer Res. Treat.* 2013;137(2):533–9. doi:10.1007/s10549-012-2357-1
16. di Masi A, Antoccia A. NBS1 Heterozygosity and Cancer Risk // *Curr. Genomics.* 2008;9(4):275–281. doi:10.2174/138920208784533610
17. Cybulski C, Wokołorczyk D, Jakubowska A et al. Risk of breast cancer in women with a CHEK2 mutation with and without a family history of breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2011;29(28):3747–52. doi:10.1200/JCO.2010.34.0778

18. 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
19. 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
20. <https://tp53.isb-cgc.org/help>
21. Renaux-Petel M, Charbonnier F, Théry 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

Поступила в редакцию 23.06.2022 г.

*I.A. Stepanov¹, E.V. Vasilyeva², A.P. Sokolenko¹,
E.N. Imyanitov¹*

The frequency and spectrum of hereditary mutations in the TP53 gene in an extensive study involving Russian breast cancer patients

¹ NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of the Ministry of Health of Russian Federation, Saint Petersburg

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation, Saint Petersburg

Introduction. Breast cancer is the most common tumor localization in heritable TP53-related cancer syndrome (hT-

P53rc), previously called «Li-Fraumeni syndrome». This syndrome is characterized by the occurrence of a hereditary mutation in the TP53 gene.

We wanted to demonstrate the relatively high incidence of hTP53rc in the structure of hereditary breast tumors, as well as to present a correct algorithm for the diagnosis of TP53-associated breast cancer in the Russian population.

Aim. To study the incidence and spectrum of hereditary mutations in the TP53 gene in breast cancer patients.

Materials and methods. We studied 1726 samples from breast cancer patients using next generation sequencing (NGS) to detect hereditary mutations in the TP53, BRCA1/2 genes. The feature of this study was the creation of «enriched» sample collection — all samples from patients with any mutations in the BRCA1/2 genes were excluded from sample group using a special algorithm. CHEK2, NBS1, and BLM genes in 1322 from 1726 samples were additionally tested by PCR for the most common mutations in the population: CHEK2 del5395 (del ex9-10), CHEK2 c.444+1G>A [IVS2+1G>A], CHEK2 1100delC, NBS1 657del5, BLM p.Q548X [c.1642C>T]. Such a technique was used for detecting the carriership of double mutations and could make it possible to assess the features of the clinical manifestations of such situations in case of their detection. Usage of an algorithm based on NGS with the study of several genes made it possible to exclude samples with mutations and form a final sample group by which the occurrence of hTP53rc was calculated.

Results. The occurrence of hTP53rc in the formed sample was 10/1494, which is 0.67%.

Conclusion. The frequency of hTP53rc in the Russian population is obviously insufficiently estimated. The contribution of hTP53rc to the structure of hereditary breast cancer should be taken into account.

Key words: heritable cancer syndromes, 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.х 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, член-корр. 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 the Ministry of Health of Russian Federation, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, Pesochny, 197758, Russia, Stepanov.Ilya1.0@gmail.com

Vasilyeva Elena, student of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8 Leo Tolstoy str., Saint Petersburg, 197022, Russia, 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 the Ministry of Health of Russian Federation, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, Pesochny, 197758, Russia, 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 the Ministry of Health of Russian Federation, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, Pesochny, 197758, Russia, evgeny@imyanitov.spb.ru

*Н.В. Борискин¹, А.М. Авдалян¹, М.А. Корюков², А.В. Шилов¹, И.П. Оскорбин²,
Д.Н. Проценко¹, М.Л. Филипенко²*

Иммуногистохимический профиль экспрессии белков контроля клеточного цикла, пролиферации и дифференцировки атипического альвеолярного эпителия легкого с диффузным альвеолярным повреждением, вызванном COVID-19, в сравнении с аденокарциномой легкого

¹ ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения Москвы»

² ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины», Сибирское отделение Российской академии наук, Новосибирск

Цель исследования. Сравнить иммунофенотипические характеристики атипического эпителия при диффузном альвеолярном повреждении, вызванном COVID-19, и при стелющейся аденокарциноме легкого, отражающих контроль клеточного цикла, пролиферации и дифференцировки.

Материалы и методы. Исследовалась ткань легкого 24 аутопсийных случаев пациентов, умерших от острого респираторного дистресс синдрома, вызванного COVID-19 (1-я группа), 4 случая стелющейся аденокарциномы легкого (2-я группа). На микропрепаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, оценивались размеры ядер, рассчитывались ядерные произведения с выводом средних (СПЯИ). Проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к p53, Ki67, p16, p63, с оценкой интенсивности и доли реакции атипического эпителия, подсчетом их произведения. Для микропрепаратов, окрашенных Ki67 оценивался индекс пролиферативной активности (Ki67-index). В качестве статистических методов использовались критерий Манна—Уитни, расчет коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты. Экспрессия p63 была выше в 1-й группе ($p=0,001$), тогда как p16 чаще экспрессировался во 2-й группе ($p=0,002$). Экспрессия p53 и Ki67 была одинакова в двух группах ($p>0,1$). В 1-й группе обнаружена обратная корреляционная зависимость между количеством дней прошедших со дня начала симптомов инфекции COVID-19 и следующими показателями: индекс Ki67 ($r=-0,587$, $p=0,003$); СПЯИ ($r=-0,406$, $p=0,049$).

Заключение. Исследование показало неоднородность уровней экспрессии белков контроля клеточного цикла, пролиферации и дифференцировки атипического эпителия

при стелющейся аденокарциноме легкого и при диффузном альвеолярном повреждении, вызванном инфекцией COVID-19.

Ключевые слова: атипичный эпителий, аденокарцинома легкого, рак легкого, COVID-19, диффузное альвеолярное повреждение, регенерация легкого

Введение

По литературным данным примерно у 1/3 (33%) пациентов, госпитализированных по поводу инфекции COVID-19 развивается острый респираторный дистресс синдром (ОРДС), при котором смертность составляет 45% [1]. Его морфологическим проявлением является диффузное альвеолярное повреждение (ДАП). Стадии пролиферации и организации характеризуются регенерацией альвеолярного эпителия за счет пролиферации альвеолоцитов 2-го типа, и миграции базально-подобных прогениторных клеток бронхиолярного эпителия в ацинусы, дальнейшей их пролиферации и дифференцировки. Описано 2 пути дифференцировки: первый – в альвеолоциты 2-го типа, а затем в альвеолоциты 1-го типа, и второй – в эпителий бронхиолярного типа с аналогичным клеточным составом [2, 3] с потенциальностью к формированию очагов плоскоклеточной метаплазии [4–6]. Морфологически регенерирующий эпителий альвеол характеризуется клеточной атипией, которая проявляется увеличением, гиперхромией и полиморфизмом ядер, глыбчатостью хроматина, укрупнением ядрышек, появлением двуядерных и многоядерных синцитиальных клеток [2, 4–9]. В контексте интерстициального воспаления и фиброза иногда очаги атипического эпителия (АЭ) при ДАП приобретают заметные морфологические сходства со стелющейся аденокарциномой (СА) легкого.

В некоторых случаях различить их на микропрепарате крайне затруднительно. Более того, есть предположение, что атипичный регенераторный эпителий нижних дыхательных путей может являться источником карциномы легкого [10], что вызывает интерес в контексте того, что большая часть пациентов с COVID-19, ассоциированным с ОРДС, выздоравливает. Мы не нашли в мировой литературе исследований целью которых было бы сопоставить АЭ легкого при ДАП и СА легкого. Цель нашего исследования – сравнить морфометрические и иммунофенотипические характеристики АЭ при ДАП, вызванном COVID-19, и АЭ СА легкого, отражающих контроль клеточного цикла, пролиферации и дифференцировки.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе гистологического архива патологоанатомического отделения «ММКЦ «Коммунарка» Департамента здравоохранения Москвы». Отобраны архивные образцы ткани легкого 25 аутопсийных случаев пациентов, умерших от острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), вызванного COVID-19 (1-я группа) и 4 архивных случая СА легкого удаленных прижизненно (2-я группа). Забор аутопсийного материала производился в течение 1 сут после констатации смерти, фиксировался в 10% забуференном растворе формалина, далее подвергался стандартным гистологическим процедурам. Отбор случаев в 1-ю группу производился по следующим критериям:

1. наличие позитивного результата прижизненного (давностью не более 30 дней до летального исхода) и посмертного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР по данным электронной истории болезни пациента;
2. наличие позитивного результата на наличие РНК SARS-CoV-2 в материале парафинизированных гистологических блоков ткани легкого методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в реальном времени;
3. визуально достаточное количество АЭ на микропрепарате, окрашенном гематоксилином и эозином (H&E) для иммуногистохимического (ИГХ) исследования на фоне морфологической картины ДАП.

Отбор случаев во 2-ю группу производился по заключению прижизненного патологоанатомического исследования операционного материала – «аденокарцинома легкого с преобладающим стелюющим/лепидическим компонентом».

Для иллюстрации различий с нормальным альвеолярным эпителием были отобраны 2 гистологических блока нормальной ткани легкого из случаев пациентов, оперированных по поводу рака легкого (3-я группа). Пациенты не имели сопутствующих заболеваний легких, на этапе вырезки ткань легкого забиралась из визуально неизмененного участка в отдалении от опухоли.

ОТ-ПЦР в реальном времени. Выделение РНК из парафинизированных гистологических блоков проводили с помощью набора High Pure FFPE RNA Isolation Kit (Roche, Швеция) согласно протоколу производителя. Выделение производили из одиночных гистологических срезов толщиной 10 микрон, концентрацию выделенных препаратов РНК измеряли с помощью NanoDrop Lite (Thermo Fisher Scientific, США). Образцы РНК после выделения хранили при –70 С.

ОТ-ПЦР в реальном времени проводили в амплификаторе CFX96 (Bio-Rad Laboratories, США) в объеме 20 мкл, содержащем 1×мкл буфер для ПЦР (65 mM Tris-HCl, pH 8,9, 24 mM (NH₄)₂SO₄, 0,05% Tween 20, 2,5 mM MgCl₂), 0,6 мкМ праймеры и 0,15 мкМ зонды: TBP-U2/TBP-R2/TBP-PC2H для TBP, E Sarb F/E Sarb R/E Sarb P для SARS-CoV-2, MS2-5U2/MS2-5R2/MS2-5-FAM для MS2, 1 ед. акт. Taq-полимеразы (Биосан, Россия), 100 ед. акт. обратной транскриптазы M-MuLV (Биосан, Россия) и РНК-матрицу. Амплификация проводилась согласно следующей программе: обратная транскрипция при температуре 50 °С в течение 15 мин; активация ДНК-полимеразы при 95 °С в течение 15 мин; 6 циклов со следующими стадиями: денатурация при температуре 94 °С в течение 5 с; отжиг при температуре 62 °С в течение 7 с; элонгация при 72 °С в течение 7 с; 40 циклов со следующими стадиями: денатурация при температуре 94 °С в течение 5 с; отжиг при температуре 62 °С в течение 20 с; элонгация при 72 °С в течение 5 с, со съёмом сигнала флуоресценции по каналам FAM, HEX и Cy5. Обработку результатов проводили в программе CFX Manager (Bio-Rad Laboratories, США).

В 24 из 25 образцах ткани парафинизированных гистологических блоков методом ОТ-ПЦР в реальном времени был обнаружен РНК SARS-CoV-2.

В 1-ю группу было включено 24 случая (1 из 25 случаев исключен по критерию № 2), среди которых 9 женщин и 15 мужчин возрастом от 47 до 95 лет. Время от начала симптомов инфекции до летального исхода составило от 7 до 60 сут. 2-ю группу составили 4 случая, из которых 3 женщины и 1 мужчина возрастом от 42 до 68 лет. 3-ю группу составили 2 случая: мужчина 58 лет и женщина 66 лет.

Гистологическое исследование. Для дальнейшего ИГХ исследования и морфометрии отбирался гистологический блок и H&E микропрепарат, с максимальным количеством АЭ. На микроскопе «Olympus BX53» с использованием фотокамеры «Olympus SC180» и программного обеспечения «Olympus cellSens Standard 3.1 (Build 21199)» получены цифровые изображения очагов АЭ. На 10 клеток АЭ всех групп каждого случая выполнены измерения ядер по двум перпендикулярным осям, рассчитаны их произведения, среднее арифметическое сумм произведений ядерных измерений (СПЯИ) на каждый случай. На аппарате VENTANA BenchMark ULTRA выполнено ИГХ исследование с антителами к p53 (D07), Ki67 (30-9), p16 (CINtec Ventana), p63 (4A4). Для микропрепаратов, окрашенных против p53, p16, p63 оценивалось значение интенсивности окрашивания (слабое – 1 балл, умеренное – 2 балла, выраженное – 3 балла) по преобладающему компоненту и доля реакция атипичного эпителия, выраженная в процентах, путем подсчета на весь микропрепарат, но не менее чем на 100 клеток, с последующим расчетом их произведения (Score). Для подгруппы p16 значение H-score подсчитывалось отдельно для ядерного и цитоплазматического окрашивания (couple), и только для цитоплазматического окрашивания (cyt). Для подгруппы Ki67 оценивался только индекс пролиферативной активности (Ki67-index) в горячей точке (hot spot) не менее чем на 100 клеток.

Статистический анализ. Для статистической обработки полученных данных использовался программный пакет «IBM SPSS Statistics v26». Для проверки гипотез о нормальном распределении полученных данных использовался критерий Шапиро—Уилка. Для установления значимости различий между группами по количественным признакам использовали непараметрический критерий Манна—Уитни. Для выявления корреляционной зависимости ненормально распределенных значений рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена. Для группы 3 статистический анализ не производился. Значения описательных статистик суммы ядерных произведений округлялись до целых чисел.

Результаты

Гистологически очаги АЭ при ДАП представляли собой однослойный эпителий, выстилающий альвеолы, склонный к формированию двухслойных пластов, очагов плоскоклеточной метаплазии. Цитологически эпителий также демонстрировал наличие микроворсинок, увеличение ядер (в 1,5–2 раза крупнее ядер альвеолоцитов), которые отличались везикулярностью хроматина, заметными эозинофильными ядрышками (рис. 1). АЭ при СА почти всегда однослойный, без очагов плоскоклеточной метаплазии. Ядра также увеличены в 1,5–2 раза, характеризуются выраженной гиперхромией, грубым хроматином, за счет малого количества

цитоплазмы ядерно-цитоплазматическое соотношение высокое. Микроворсинок не выявлялось, однако апикальная поверхность отдельных клеток выпячивалась в просвет альвеол. При сравнении значений СПЯИ между группами 1 и 2 значимых различий не выявлено ($p=0,681$). При корреляционном анализе выявлена обратная зависимость в группе 1 между значением СПЯИ и временем от начала симптомов ($r=-0,406$, $p=0,049$). Значения СПЯИ нормального альвеолярного эпителия (группа 3): 133 μm^2 , 159 μm^2 .

При ИГХ исследовании с антителом к p53 во всех случаях выявлен паттерн экспрессии «дикий-тип» (wild-type), с достаточно низкими значениями во всех группах. При окрашивании с антителом к Ki67 отмечена высокая гетеро-

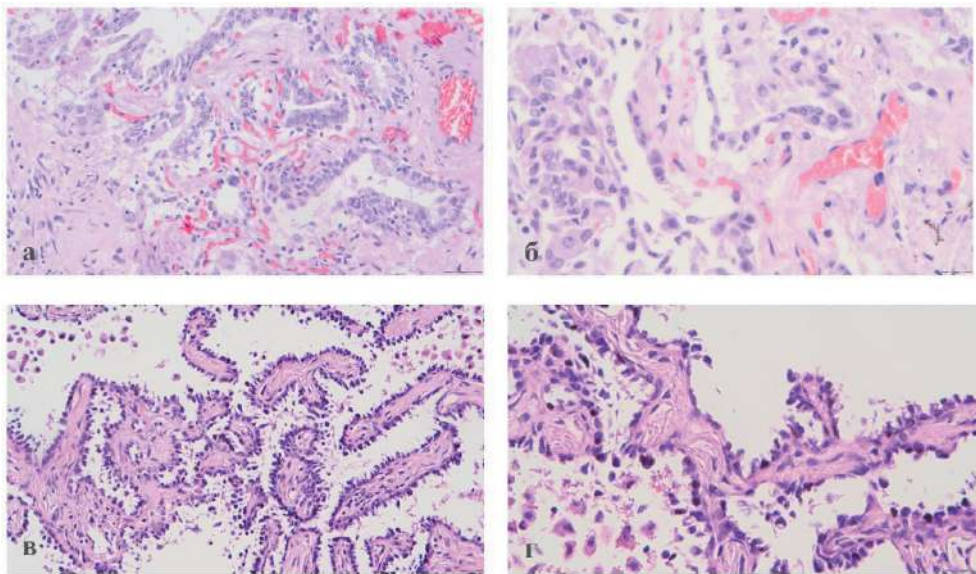


Рис. 1. Атипичный эпителий (АЭ) при диффузном альвеолярном повреждении (ДАП) и аденокарциноме (СА) легкого. а, б – АЭ при ДАП; в, г – АЭ при СА легкого. Ув.: а, в – 200, б, г – 400. Окраска гематоксилином и эозином

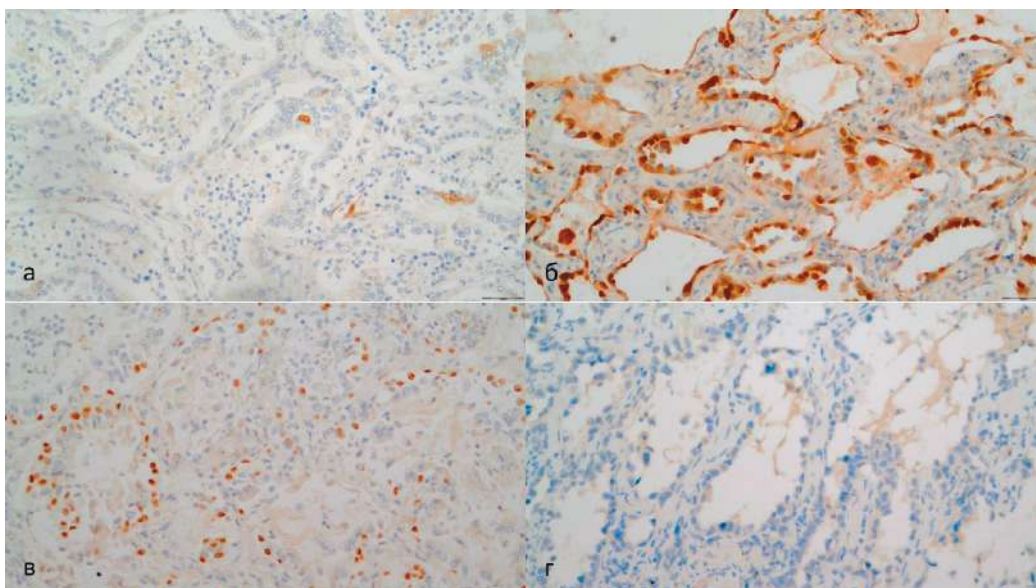


Рис. 2. Атипичный эпителий (АЭ) при диффузном альвеолярном повреждении (ДАП) и аденокарциноме (СА) легкого. а – АЭ при ДАП, ИГХ-исследование с антителом к p16; б – АЭ при СА, ИГХ-исследование с антителом к p16; в – АЭ при ДАП, ИГХ-исследование с антителом к p63; г – АЭ при СА, ИГХ-исследование с антителом к p63. Ув. 200

генность интенсивности и доли окрашенных ядер в 1-й группе, что обуславливает высокий размах значений Ki67-index между случаями ($R(\max-\min)=76$). Во 2-й группе размах значений Ki67-index значительно ниже ($R=12$). В АЭ 2-й группы окрашено антителом против p16 были выявлены очаги блокового окрашивания, и отсутствие таковых в 1-й группе. В целом цитоплазматическое и ядерно-цитоплазматическое окрашивание антителом к p16 очагов АЭ заметно ярче и шире во 2-й группе. Однако в 1-й группе выявлено заметно более яркое и распространенное окрашивание антителом к p63 (рис. 2).

Мы использовали критерий Манна–Уитни для сравнительного анализа полученных ненормально распределенных значений в подгруппах p16, p53, p63 и Ki67 между 1-й и 2-й группами. Была выявлена статистически значимая разница в подгруппах p16 (p16(cyt): группа 1 ($25,38 \pm 13,97$) < группа 2 ($Me=160$ ($R=209$)), ($p=0,002$), p16(couple): группа 1 ($7,83 \pm 4,85$) < группа 2 ($Me=120$ ($R=171$)), ($p=0,000$) и в подгруппе p63 (группа 1 ($94,08 \pm 16,14$) > группа 2 ($Me=10$ ($R=40$)), ($p=0,001$). В подгруппах p53 и Ki67 статистически значимой разницы не выявлено ($p=0,164$ и $0,110$ соответственно). 3-я группа показала следующие достаточно низкие значения по всем показателям для обоих случаев соответственно: p53 – 2 и 1; p63 – 0 и 0; p16(cyt) – 3 и 8; p16(couple) – 0 и 5; Ki67-index – 1 и 1. Произведен поиск корреляционной зависимости в 1-й группе между значениями Ki67-index, p63, p16 (cyt и couple), p53 и количеством дней, прошедших со дня начала симптомов инфекции COVID-19. Была выявлена значимая взаимосвязь только для подгруппы Ki67-index ($r=-0,587$, $p=0,003$). Для более ясного понимания распре-

ления выборок анализированных параметров 1-й и 2-й групп некоторые описательные статистики приведены в табл. 1.

Обсуждение

Отсутствие различий ядерных произведений между группами подтверждает цитологическое сходство исследуемых эпителиев. Обратная корреляционная зависимость значений СПЯИ и времени от начала симптомов инфекции говорит об уменьшении размеров ядер со временем, что вероятно связано со снижением активности воспаления, пролиферативной активности эпителия, и его дифференцировкой. Белок p53 играет важную роль в регуляции клеточного цикла. ИГХ исследование является суррогатным методом определения наличия/отсутствия мутации гена TP53 и уровня его экспрессии, который зависит от множества внешних факторов. Известно, что его экспрессия может изменяться под воздействием воспалительных факторов, в основном через NF-каппаВ сигнальный путь [11, 12]. Отсутствие значимых различий p53 между группами вероятно вызвано отсутствием мутаций в обеих группах, а размах значений внутри групп можно объяснить различиями иммунного микроокружения. Усиление экспрессии p16, блоковый паттерн экспрессии p16 характерны для неопластических процессов [13], что мы и наблюдали во 2-й группе. Наличие же экспрессии p63 указывает на плоскоклеточную и/или базальную дифференцировку [14]. Данные результаты соотносятся с представлением о роли данных белков в канцерогенезе и дифференцировке клеток. Также мы обнаружили обратную зависимость между Ki67-index и количеством дней с момента начала симптомов COVID-19, что обуславливается сни-

Таблица 1. Описательные статистики для 1-й и 2-й групп

Параметры		Медиана	Процентиль 25	Процентиль 75
p53	АЭ (1-я группа)	5	3	9
	СА (2-я группа)	12	6	34
p63	АЭ (1-я группа)	105	68	120
	СА (2-я группа)	10	0	30
p16 cyt	АЭ (1-я группа)	12	3	40
	СА (2-я группа)	160	93	218
p16 couple	АЭ (1-я группа)	2	0	9
	СА (2-я группа)	120	65	180
Ki67	АЭ (1-я группа)	18	10	33
	СА (2-я группа)	10	6	15
СПЯИ	АЭ (1-я группа)	254	222	292
	СА (2-я группа)	276	189	355

жением пролиферативной активности альвеолоцитов 2-го типа и бронхогенного эпителия. Отсутствие различий в подгруппе Ki67 объясняется в большей мере неоднородностью значений 1-й группы, которые возможно были бы выявлены при ранжировании группы по стадиям ДАП.

Заключение

Исследование демонстрирует статистически значимые различия в уровне экспрессии p16 и p63 в группах АЭ СА и при ДАП, ассоциированном с COVID-19. Мы выявили, что уровень экспрессии p16 в АЭ СА выше, чем при ДАП, а p63, наоборот, ниже в АЭ СА, чем при ДАП. Показано отсутствие значимой разницы в экспрессии p53 и Ki67, наличие обратной корреляционной зависимости между временем от начала симптомов COVID-19 и параметрами Ki67-index и СПЯИ. Таким образом, показана неоднородность в различиях уровней экспрессии белков контроля клеточного цикла, пролиферации и дифференцировки СА легкого и АЭ при ДАП, вызванном инфекцией COVID-19. Полученные данные вместе с дальнейшими молекулярно-генетическими исследованиями могут стать одним из звеньев в вопросах канцерогенеза у больных, перенесших инфекцию COVID-19, ассоциированную с ОРДС.

Вклад авторов:

Авдалян А.М., Борискин Н.В., Проценко Д.Н. – концепция и дизайн исследования;
Борискин Н.В., Корюков М.А., Шилов А.В., Оскорбин И.П. – сбор и обработка материала;
Борискин Н.В. – статистическая обработка;
Борискин Н.В. – написание текста;
Авдалян А.М., Филипенко М.Л. – редактирование.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Благодарности

Коллектив авторов благодарит лаборантов-гистологов патологоанатомического отделения «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ» за помощь в постановке ИГХ, изготовлении гистологических блоков и микропрепаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tzotzos SJ, Fischer B, Fischer H et al. Incidence of ARDS and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a global literature survey // Crit Care. 2020;24(516). doi:10.1186/s13054-020-03240-7
2. Maria Fernanda de Mello Costa, Aaron I. Weiner, Andrew E. Vaughan. Basal-like Progenitor Cells: A Review of Dysplastic Alveolar Regeneration and Remodeling in Lung Repair // Stem Cell Reports. 2020;15, Is. 5:1015–1025. doi:10.1016/j.stemcr.2020.09.006
3. Kathiriyai, Jaymin & Brumwell, Alexis & Jackson, Julia & Tang, Xiaodan & Chapman, Harold. Distinct Airway Epithelial Stem Cells Hide among Club Cells but Mobilize to Promote Alveolar Regeneration // Cell Stem Cell. 2020;26. doi:10.1016/j.stem.2019.12.014
4. Самсонова М.В., Михалева Л.М., Зайратьянц О.В. и др. Патология легких при COVID-19 в Москве // Архив патологии. 2020;82(4):32–40 [Samsonova M.V., Mikhalova L.M., Zairatyants O.V. et al. Lung pathology of COVID-19 in Moscow // Arkhiv patologii. 2020;82(4):32–40 (In Russ.)]. doi:10.17116/patol20208204132
5. Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F et al. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists // Virchows Archiv: an international journal of pathology. 2020;477(3):359–372. doi:10.1007/s00428-020-02886-6
6. Polak SB, Van Gool IC, Cohen D et al. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression // Mod Pathol. 2020;33:2128–2138. doi:10.1038/s41379-020-0603-3
7. Цинзерлинг В.А., Вашукова М.А., Васильева М.В. и др. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Журнал инфектологии. 2020;12(2):5–11 [Zinserling V.A., Vashukova M.A., Vasilyeva M.V. et al. Issues of pathology of a new coronavirus infection CoVID-19 // Journal Infectologii. 2020;12(2):5–11 (In Russ.)]. doi:10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11
8. Xu Z, Shi L, Wang Y et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [published correction appears in Lancet Respir Med. 2020 Feb 25] // Lancet Respir Med. 2020;8(4):420–422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X
9. Shuji Ogino, Teri J. Franks, Mona Yong, Michael N. Koss. Extensive squamous metaplasia with cytologic atypia in diffuse alveolar damage mimicking squamous cell carcinoma: A report of 2 cases // Human Pathology. 2002;33(10):1052–1054. doi:10.1053/hupa.2002.128246
10. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Диффузное альвеолярное повреждение: этиология, патогенез и патологическая анатомия // Пульмонология. 2005;(4):65–69 [Chernyaev A.L., Samsonova M.V. Diffuse alveolar lesion: etiology, pathogenesis, pathology // Pulmonologiya. 2005;(4):65–69 (In Russ.)]. doi:10.18093/0869-0189-2005-0-4-65-69
11. Webster GA, Perkins ND. Transcriptional cross talk between NF-kappaB and p53 // Mol Cell Biol. 1999;19(5):3485–3495. doi:10.1128/MCB.19.5.3485
12. Uehara I, Tanaka N. Role of p53 in the Regulation of the Inflammatory Tumor Microenvironment and Tumor Suppression // Cancers (Basel). 2018;10(7):219. doi:10.3390/cancers10070219
13. Romagosa C, Simonetti S, López-Vicente L et al. p16Ink4a overexpression in cancer: a tumor suppressor gene associated with senescence and high-grade tumors // Oncogene. 2011;30:2087–2097. doi:10.1038/onc.2010.614

14. Yoh K, Prywes R. Pathway Regulation of p63, a Director of Epithelial Cell Fate // Front Endocrinol (Lausanne). 2015;6:51. doi:10.3389/fendo.2015.00051

Поступила в редакцию 17.03.2022 г.

*N.V. Boriskin¹, A.M. Avdalyan¹, M.A. Koryukov²,
A.V. Shilov¹, I.P. Oskorbin², D.N. Protsenko¹,
M.L. Filipenko²*

Immunohistochemical profile of cell cycle control, proliferation and differentiation proteins of the pulmonary atypical alveolar epithelium with COVID-19-induced diffuse alveolar damage as compared to pulmonary [lepidic-growth] adenocarcinoma

¹ Moscow Multi-field Clinical Center «Kommunarka» of the Moscow City Health Department

² Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

Aim. We aim to compare immunophenotypic characteristics of atypical epithelium (AE) with COVID-19-induced diffuse alveolar damage (DAD) and pulmonary lepidic-growth

adenocarcinoma, accounting for cell cycle control, proliferation and differentiation].

Methods. We examined pulmonary tissue specimens from twenty-four fatal cases of COVID-19-induced acute respiratory damage syndrome confirmed by autopsy (Group 1) and four cases of pulmonary lepidic-growth adenocarcinoma (Group 2). Perpendicular dimensions of 10 nuclei were measured on the H&E slides, means of their sums of products (SPNM) were calculated. We have used p53, Ki67, p16, p63 antibodies for immunohistochemical staining in each case. We evaluate colour intensity, rate of stained cells of AE and the product of these parameters. We evaluated separately Nuclear and cytoplasmic staining (couple) and only cytoplasmic staining (cyt) for p16 expression. We measured proliferative index only at KI-67 stained slides. U-test and Spearman rank correlation test were used for statistical analysis.

Results. Expression of p63 was higher in group 1 ($p=0.001$), while p16 was more frequently expressed in group 2 ($p=0.002$). We have found no statistically significant differences ($p>0.1$) in the p53 and Ki67 expression. Group 1 showed There was negative correlation between the number of days from onset of symptoms and the following variables: Ki67 ($r=-0.587$, $p=0.003$); SPNM ($r=-0.406$, $p=0.049$).

Conclusion. The present study has shown heterogeneity in levels of cell cycle control expression, proliferation and differentiation of atypical epithelium in the pulmonary lepidic-growth adenocarcinoma and COVID-19-induced diffuse alveolar damage.

Key words: atypical epithelium, lung adenocarcinoma, lung cancer, COVID-19, diffuse alveolar damage, lung regeneration

Сведения об авторах

Борискин Никита Владимирович, врач-патологоанатом, ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ», 108814, Россия, Москва, п. Сосенское п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8, boriskin.nik@gmail.com

Авдалян Ашот Меружанович, д.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ», 142770, ул. Сосенский Стан, 8, Коммунарка, Москва; проф. кафедры патологической анатомии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр.1; ashot_avdalyan@mail.ru

Корюков Максим Александрович, лаборант, лаборатория фармакогеномики ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН, 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8; студент, ФГБОУ ВПО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», 630090, Новосибирская область, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2; mkoryukov@gmail.com

Шилов Александр Викторович, врач-патологоанатом, ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ», 108814, Россия, Москва, п. Сосенское п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8, ТиНАО, ratomorpholog@mail.ru

Оскорбин Игорь Петрович, к.б.н., научный сотрудник лаборатории фармакогеномики ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН, 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8, osc.igor@gmail.com

Проценко Денис Николаевич, к.м.н., главный врач ГБУЗ города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы», 142770, ул. Сосенский Стан, 8, Коммунарка, Москва; заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова", Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; mmcc@zdrav.mos.ru

Филипенко Максим Леонидович, к.б.н., заведующий лабораторией фармакогеномики ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН, 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8, mlfilipenko@gmail.com

Boriskin Nikita Vladimirovich, pathologist, Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka" MHD, 108814, Russia, Moscow, Sosensky stan st., 8, boriskin.nik@gmail.com

Avdalyan Ashot Meruzhanovich, Doc. Med. Sci, head of pathology department, Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka” MHD, 108814, Russia, Moscow, Sosensky stan, st. 8; professor of pathology department of The Moscow State University of Medicine and Dentistry, 127473, Russia, Moscow, Delegastkaya st., 20, b. 1; ashot_avdalyan@mail.ru

Koryukov Maksim Aleksandrovich, laboratory assistant, Laboratory of Pharmacogenomics, The Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 630090, Russia, Novosibirsk, Ak. Lavrentyeva st, 8; student, Novosibirsk State University, 630090, Russia, Novosibirsk, Pirogova st., 2; mkoryukov@gmail.com

Shilov Alexander Viktorovich, pathologist, Moscow Multidisciplinary Clinical Center Kommunarka MHD, 108814, Russia, Moscow, Sosensky stan st., 8, patomorpholog@mail.ru

Oskorbin Igor' Petrovich, Cand. Bio. Sci., researcher, Laboratory of Pharmacogenomics, The Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 630090, Russia, Novosibirsk, Ak. Lavrentyeva st, 8, osc.igor@gmail.com

Protsenko Denis Nikolaevich, Cand. Med. Sci., chief physician, Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka” MHD, 108814, Russia, Moscow, Sosensky stan st., 8; head of anesthesiology and reanimatology department, Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova st., 1; mmcc@zdrav.mos.ru

Filipenko Maksim Leonidovich, Cand. Bio. Sci., Head of the Group, Laboratory of Pharmacogenomics, The Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 630090, Russia, Novosibirsk, Ak. Lavrentyeva st, 8, mlfilipenko@gmail.com

В.И. Тюрин¹, С.Н. Алексахина¹, А.А. Анускина^{1,2}, А.Г. Иевлева^{1,2}, Н.В. Митюшкина¹,
Е.В. Преображенская¹, А.А. Романько^{1,2}, А.П. Соколенко^{1,2}, Е.Д. Харитонов⁴, А.В. Того¹,
Е.Ш. Кулигина¹, Е.Н. Имянитов^{1,2,3}

Использование комбинированного подхода на основе полимеразной цепной реакции для выявления транслокаций генов *ALK*, *ROS1*, *RET* в опухолях лёгкого

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

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

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

⁴ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург

Открытие повторяющихся мутаций *EGFR* и перестроек генов *ALK*, *ROS1* вместе с разработкой эффективных таргетных препаратов стало настоящим прорывом в терапии опухолей лёгкого. Молекулярная диагностика повреждений этих генов уже стала неотъемлемой частью обследования пациентов с немелкоклеточным раком легкого.

В работе представлен комбинированный диагностический подход, который позволяет не только выявлять известные химерные транскрипты, но и также идентифицировать новые варианты транслокаций. С помощью этой методики было выявлено восемь транслокаций, не описанных ранее в научной литературе.

Проанализирован спектр транслокаций рецепторных тирозинкиназ *ALK*, *ROS1*, *RET* в российской популяции, что представляется актуальным в связи с известной этнической и географической гетерогенностью рака лёгкого.

Ключевые слова: молекулярная диагностика, рак лёгкого, транслокации, *ALK*, *ROS1*, *RET*

Введение

Рак лёгкого (РЛ) является одним из самых распространённых злокачественных новообразований (1 место у РМЖ) и занимает первое место в структуре онкологической смертности у мужчин. В мире ежегодно регистрируют 2,1 млн. новых случаев РЛ; 1,8 млн. человек погибает от этого заболевания [1]. В Российской Федерации ежегодно выявляется ~60 тыс. новых случаев РЛ; смертность составляет ~50 тыс. [2].

В клинической практике и научных исследованиях РЛ делят на немелкоклеточный (НМРЛ) (80–85% случаев) и мелкоклеточный (МРЛ)

(10–15% случаев) типы. МРЛ характеризуется быстрым ростом первичного очага и ранним метастазированием, что практически исключает возможность использования хирургических методов лечения.

В последние годы некоторого повышения эффективности лечения в лекарственной терапии МРЛ удалось добиться использованием иммунотерапии с блокаторами PD-L1 (атезолизумаб, дурвалумаб) [3, 4].

При НМРЛ опухолевый процесс также характеризуется весьма агрессивным течением, однако в отношении этой разновидности опухолей лёгкого существует большее разнообразие терапевтических подходов.

Появление в 2003 г. первых таргетных анти-EGFR препаратов (гефитиниба и эрлотиниба) кардинально изменило подход к системной терапии распространённого НМРЛ. На сегодня таргетная терапия одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) для опухолей лёгкого, несущих генетические изменения в следующих онкогенах: *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *RET*, *BRAF*, *KRAS*, *NTRK1,2,3*. Препараты для остальных потенциальных мишеней (*MET*, *HER2*) находятся в активной фазе клинических исследований [5]. В нашей стране согласно клиническим рекомендациям на 2021 г. от Ассоциации онкологов России и Российского общества клинической онкологии одобрены следующие таргетные препараты для лечения НМРЛ: анти-EGFR (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, осимертиниб), анти-ALK (кризотиниб, церитиниб, алектиниб), анти-ROS1 (кризотиниб), анти-BRAF/MEK (дабрафениб и траметиниб).

Характерной чертой опухолей лёгкого, ассоциированных с транслокациями рецепторных тирозинкиназ (*ALK*, *ROS1*, *RET*), является их

преимущественное развитие у некурящих пациентов молодого возраста [6].

Встречаемость транслокаций гена *ALK*, по обобщённым данным, составляет около 5% среди НМРЛ [5], однако разброс значений в разных исследованиях варьирует от 3 до 13%, что связано с особенностями анализируемых выборок и популяционными различиями [7, 8]. Перестройки *ROS1*, *RET* встречаются ещё реже: в европейской популяции около 1–2%, а в азиатских странах до 2–3% [6, 7, 9].

Особенностью транслокаций, ассоциированных с РЛ, является наличие большого количества вариантов, что значительно усложняет скрининговую диагностику такими методами, как ПЦР. Несмотря на разнообразие существующих подходов к детекции транслокаций: [флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH), иммуногистохимические исследования (ИГХ), полимеразная цепная реакция (ПЦР), секвенирование нового поколения (NGS)] – ни один из методов не является оптимальным по сочетанию чувствительности, простоты исполнения и стоимости.

В настоящей работе представлен комбинированный подход для молекулярной диагностики химерных транскриптов, ассоциированных с НМРЛ. Данная методика была использована для анализа спектра транслокаций рецепторных тирозинкиназ *ALK*, *ROS1*, *RET* в российской популяции.

Материалы и методы

В исследование было включено 1000 последовательных случаев НМРЛ (преимущественно аденокарцином), для которых были получены образцы комплементарной ДНК (кДНК) удовлетворительного качества. Основные клинико-анамнестические характеристики изучаемой группы отражены в табл. 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных НМРЛ

	Число пациентов (доля)
Возраст:	
Медиана (диапазон)	63 (20–86)
≤40	31 (31,0%)
41–50	102 (10,2%)
51–60	277 (27,7%)
61–70	429 (42,9%)
>70	134 (13,4%)
Неизвестно	27 (2,7%)
Пол:	
Мужчины	666 (66,6%)
Женщины	334 (33,4%)
Статус курения:	
Курящие	304 (30,4%)
Некурящие	336 (33,6%)
Неизвестно	360 (36,0%)
Всего:	1000 (100%)

P6923 – *ALK* (WT), *ROS1* (WT), *RET* (WT)

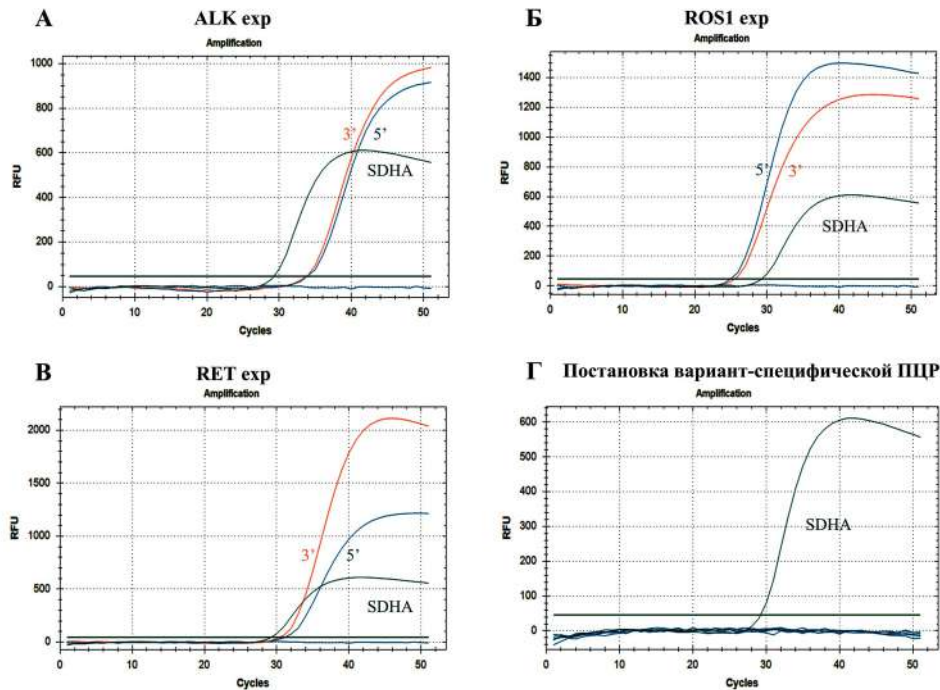


Рис. 1. Пример образца, негативного в отношении транслокаций *ALK*, *ROS1*, *RET*.

А – кривые амплификации фрагментов 5'- и 3'-концевых участков гена *ALK* одновременно достигают порогового уровня: нет несбалансированной экспрессии; Б – кривые амплификации фрагментов 5'- и 3'-концевых участков гена *ROS1* одновременно достигают порогового уровня: нет несбалансированной экспрессии; В – кривые амплификации фрагментов 5'- и 3'-концевых участков гена *RET* одновременно достигают порогового уровня: нет несбалансированной экспрессии; Г – отсутствие кривых амплификации фрагментов, специфичных для известных вариантов транслокаций. *SDHA* – ген-рефери

P6827 – EML4ex13/ALKex20 (V.1)

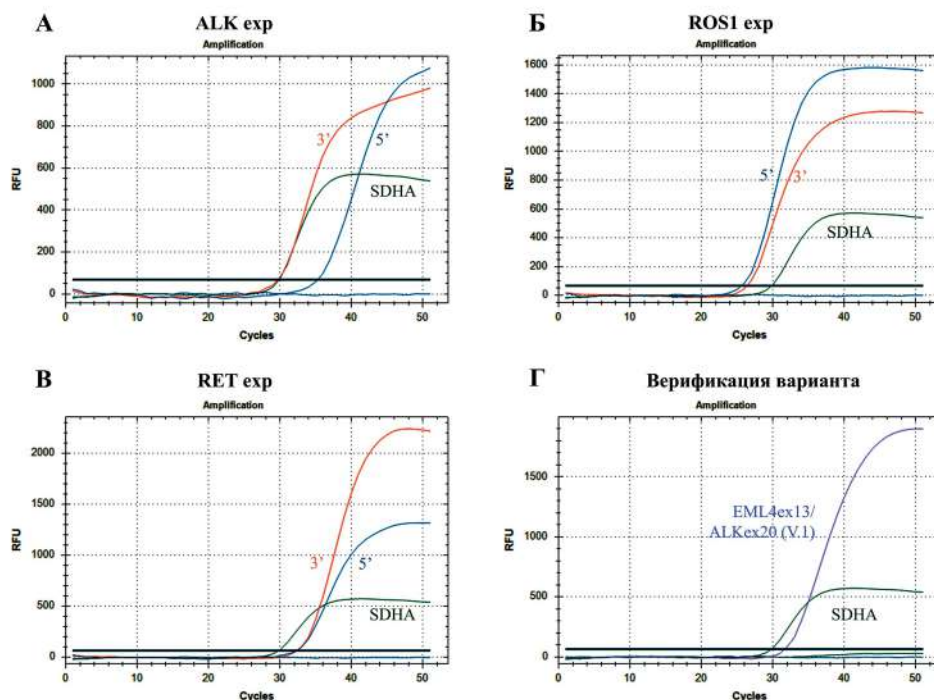


Рис. 2. Пример образца с транслокацией ALK.

А – отличие в динамике амплификации фрагментов 5'- и 3'-концевых участков гена ALK: наблюдается гиперэкспрессия 3'-концевого участка; Б – кривые амплификации фрагментов 5'- и 3'-концевых участков гена ROS1 одновременно достигают порогового уровня: нет несбалансированной экспрессии; В – кривые амплификации фрагментов 5'- и 3'-концевых участков гена RET одновременно достигают порогового уровня: нет несбалансированной экспрессии; Г – специфическая амплификация фрагмента, соответствующего одному из вариантов перестройки ALK. SDHA – ген-рефери

Архивные образцы опухолевых тканей подвергались ручной микродиссекции и стандартной процедуре экстракции нуклеиновых кислот [10]. РНК использовалась в реакции обратной транскрипции с использованием случайных декамеров и ген-специфических праймеров для получения кДНК.

Комбинированный подход к детекции перестроек. Предлагаемый подход к тестированию транслокаций заключается в последовательном использовании двух методик, основанных на полимеразной цепной реакции (ПЦР):

1) оценки несбалансированной экспрессии концевых 5'- и 3'-концевых фрагментов соответствующего гена тирозинкиназы (ΔCt), позволяющей выявить подозрительные на присутствие перестройки образцы;

2) постановки вариант-специфической ПЦР с целью идентификации известных вариантов транслокаций.

Оценка уровня несбалансированности экспрессии концевых фрагментов гена (ΔCt) определялась по формуле: $\Delta Ct = Ct_{5'} - Ct_{3'}$, где $Ct_{5'}$ – величина порогового цикла 5'-фрагмента исследуемого гена, $Ct_{3'}$ – величина порогового цикла 3'-фрагмента исследуемого гена.

Если экспрессия киназной 3'-порции гена намного превышает экспрессию 5'-участка, то можно предполагать наличие транслокации. Образцы считались подозрительными на наличие транслокации, если разница в экспрессии (ΔCt) преодолевала пороговое значение, а 3'-фрагмент исследуемого гена экспрессировался, как правило, раньше или на уровне гена-рефери SDHA. К негативным случаям относились образцы, у которых не наблюдалась несбалансированная экспрессия 3'-фрагмента или вообще отсутствовала экспрессия концевых фрагментов исследуемого гена.

На рис. 1–2 представлены примеры образцов со сбалансированной и несбалансированной экспрессией. Образцы с несбалансированной экспрессией далее подвергались вариант-специфической ПЦР, как описано Iyevleva AG и соавт. [11], и/или таргетному РНК-секвенированию.

Таргетное РНК-секвенирование. Образцы, продемонстрировавшие выраженную несбалансированную экспрессию и не содержащие известные химерные транскрипты, были подвергнуты высокопроизводительному анализу методом NGS с использованием панели для таргетного РНК-секвенирования «TruSight RNA Fusion Panel» (Illumina). Панель позволяет идентифицировать перестройки с вовлечением 16 генов, кодирующих тирозинкиназы (ALK, EGFR, ERBB3, CSF1R, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FLT3, NTRK1, NTRK2, NTRK3, PDGFRA, PDGFRB, RET, ROS1). Для биоинформатического анализа использовано программное обеспечение Illumina RNA-Sequencing Alignment software (V.2.0.0) и STAR-Fusion pipeline (V.1.4.0). Все обнаруженные транслокации также верифицировались секвенированием по Сэнгеру.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных проводилась с использованием свободной среды RStudio для работы с языком программирования R. Для анализа применялись следующие статистические критерии: критерий Шапиро–Уилка для проверки исследуемых распределений на нормальность, критерий Манна–Уитни для анализа различий в распределении групп пациентов по возрасту U, точный критерий Фишера для сравнения статуса курения между группами пациентов, а также для оценки распределения пациентов по полу. Везде, где это представлялось возможным, был использован двухсторонний вариант критерия.

Результаты

Коллекция из 1000 образцов НМРЛ была протестирована на предмет присутствия несбалансированной экспрессии 5' и 3'- концевых фрагментов для всех трёх генов (ALK, ROS1, RET).

Далее, все образцы были проанализированы на наличие основных вариантов *ALK*-транслокации (с помощью вариант-специфической ПЦР). Известные варианты перестроек *ROS1* проанализированы в 440 образцах, а варианты транслокаций *RET* – в 37 образцах. Результаты молекулярного анализа отражены в табл. 2–4.

Образцы опухолей молодых некурящих пациентов, в которых не были выявлены известные повторяющиеся транслокации, но с выраженной несбалансированной экспрессией концевых фрагментов или гиперэкспрессией исследуемого гена относительно гена-рефери, были подвергнуты таргетному РНК-секвенированию. В 15 отобранных случаях было выявлено 6 новых перестроек, ранее не описанных в научной литературе: *EML4ex21/ALKex20*; *EML4ex13/ALKex3-*

ALKex20; *UBCex1/ALKex18*; *CD74ex6/ROS1ex35*; *ACTBex6/ROS1ex35*; *EML4ex15/GOLGA3ex9*.

Ещё 2 случая с ранее не описанными вариантами перестройки *ALK* (*EML4ex6/ALKex19* и *EML4ex19/ALKex20*) были выявлены в результате секвенирования по Сэнгеру образцов, которые продемонстрировали промежуточный результат в вариант-специфической ПЦР.

Спектр транслокаций ALK и клинические ассоциации. В проанализированной коллекции был обнаружен 61 случай (6,1%) транслокаций. Спектр выявленных вариантов перестройки *ALK* и их соотношение представлены на рис. 3. Наиболее встречаемыми оказались варианты *EML4ex13/ALKex20* (V.1), *EML4ex6/ALKex20* (V.3), *EML4ex20/ALKex20* (V.2), *EML4ex18/ALKex20* (V.9) – на них пришлось 92% всех

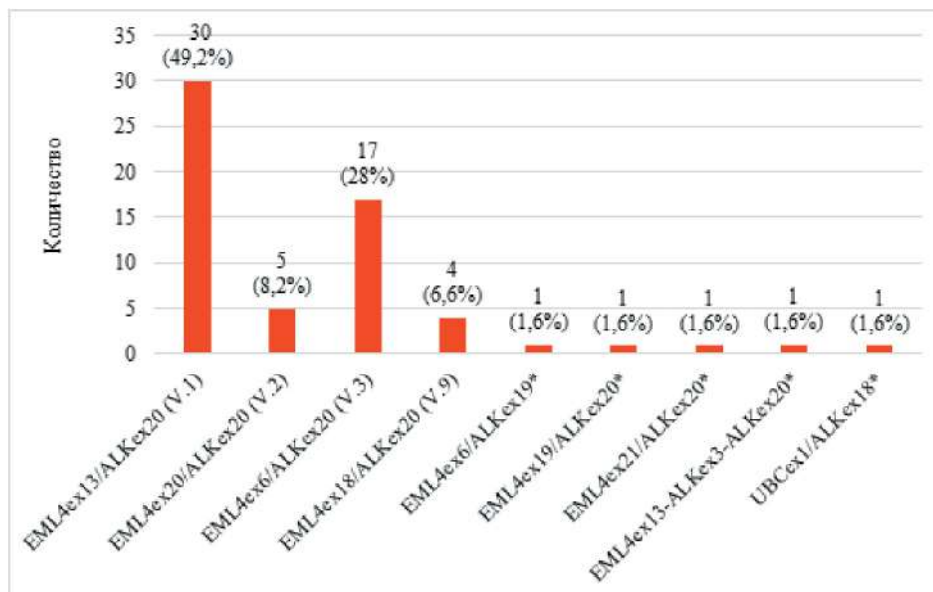


Рис. 3. Спектр выявленных вариантов *ALK*-транслокаций; звездочки – ранее не описанные варианты

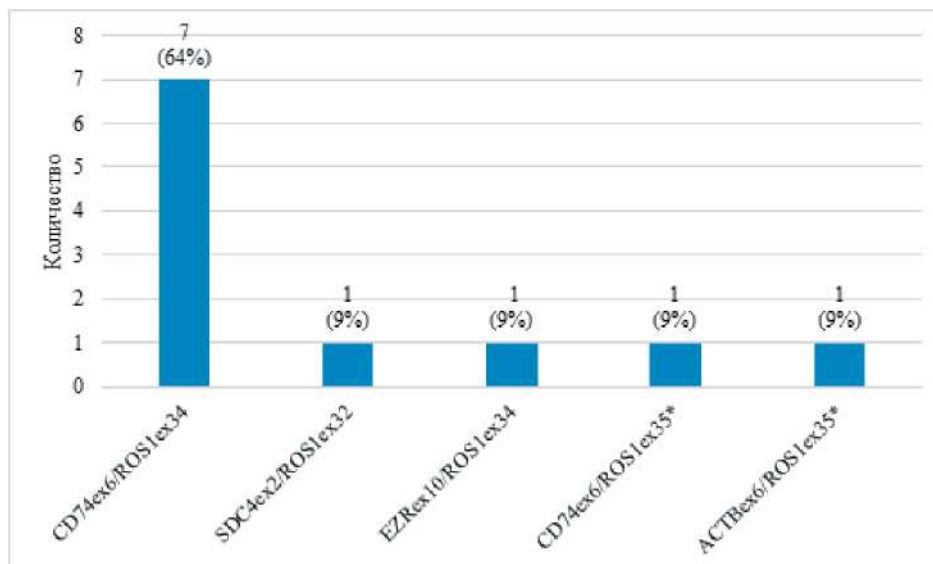


Рис.4. Спектр выявленных вариантов *ROS1*-транслокаций; звездочки – ранее не описанные варианты

случаев. Сопоставление клинических характеристик у пациентов, в опухолях которых были обнаружены химерные транскрипты *ALK*, представлены в табл. 2. Так, медиана возраста пациентов с транслокациями достоверно отличалась от таковой у больных без перестроек (58 лет vs. 63 года, $p=0,007$; U-критерий Манна–Уитни). Транслокации достоверно чаще обнаруживались у женщин (38/334 [11,4%] у женщин vs. 23/666 [3,5%] у мужчин, $p=0,000002$, точный критерий Фишера).

Статус курения был известен для 640 образцов. Среди них у курильщиков было обнаружено 12 (3,9%) *ALK*-позитивных случаев, в то время как у некурящих пациентов – 30 (8,9%) ($p=0,0226$, точный критерий Фишера).

Таким образом, эти результаты подтверждают известные ассоциации перестроек гена *ALK*

с молодым возрастом, женским полом и некурящим статусом.

Спектр транслокаций ROS1 и клинические ассоциации. Транслокации гена *ROS1* были обнаружены в 11 из 440 (2,5%) образцов, протестированных на известные варианты перестроек. Спектр обнаруженных химерных транскриптов *ROS1* представлен на рис. 4. Самым частым вариантом был *CD74ex6/ROS1ex34* – на него пришлось 64% всех позитивных случаев. Другие 4 варианта, в том числе 2 ранее не описанных, встретились единожды.

В табл. 3 представлены клинические характеристики *ROS1*-позитивных и негативных случаев. Пациенты с *ROS1*-транслокациями были достоверно моложе (медиана – 48 лет), чем пациенты без транслокаций (медиана – 63 года) ($p=0,0225$, U-критерий Манна–Уитни).

Таблица 2. Клиническая характеристика *ALK*-позитивных и негативных случаев

	ALK-транслокация		p-уровень значимости
	Присутствует	Отсутствует	
Возраст:			
Медиана (диапазон)	58 (35–77)	63 (20–86)	
≤40	6 (19,4%)	25 (80,6%)	$p=0,007$, U-критерий Манна–Уитни
41–50	9 (8,8%)	93 (91,2%)	
51–60	22 (7,9%)	255 (92,1%)	
61–70	15 (3,5%)	414 (96,5%)	
>70	7 (5,2%)	127 (94,8%)	
Неизвестно	2 (7,4%)	25 (92,6%)	
Пол:			
Мужчины	23 (3,5%)	643 (96,5%)	$p=0,000002$ точный критерий Фишера
Женщины	38 (11,4%)	296 (88,6%)	
Статус курения:			
Курящие	12 (3,9%)	292 (96,1%)	$p=0,0226$, точный критерий Фишера
Некурящие	30 (8,9%)	306 (91,1%)	
Неизвестно	19 (5,3%)	341 (94,7%)	
Всего:	61 (6,1%)	939 (93,9%)	

Таблица 3. Клиническая характеристика *ROS1*-позитивных и негативных случаев

	ROS1-транслокация		p-уровень значимости
	Присутствует	Отсутствует	
Возраст:			
Медиана (диапазон)	48 (28–71)	63 (20–82)	
≤40	2 (14,3%)	12 (85,7%)	$p=0,0225$, U-критерий Манна–Уитни
41–50	4 (8,9%)	41 (91,1%)	
51–60	0 (0%)	112 (100%)	
61–70	2 (1%)	198 (99%)	
>70	1 (2,2%)	45 (97,8%)	
Неизвестно	2 (8,7%)	21 (91,3%)	
Пол:			
Мужчины	2 (0,7%)	302 (99,3%)	$p=0,0006$, точный критерий Фишера
Женщины	9 (6,6%)	127 (93,4%)	
Статус курения:			
Курящие	1 (0,8%)	126 (99,2%)	$p=0,12$, точный критерий Фишера
Некурящие	6 (4,5%)	127 (95,5%)	
Неизвестно	4 (2,2%)	176 (97,8%)	
Всего:	11 (2,5%)	438 (97,5%)	

Таблица 4. Клиническая характеристика *RET*-положительных и отрицательных случаев

	RET-транслокация		p-уровень значимости
	Присутствует	Отсутствует	
Возраст:			
Медиана (диапазон)	64 (41–76)	62,5 (20–86)	
≤40	0 (0%)	31 (100%)	p=0,4, U-критерий Манна–Уитни
41–50	1 (0,98%)	101 (99,02%)	
51–60	2 (0,7%)	275 (99,3%)	
61–70	6 (1,4%)	423 (98,6%)	
>70	2 (1,5%)	132 (98,5%)	
Неизвестно	0 (0%)	27 (100%)	
Пол:			
Мужчины	3 (0,5%)	663 (99,5%)	p=0,009, точный критерий Фишера
Женщины	8 (2,4%)	326 (97,6%)	
Статус курения:			
Курящие	1 (0,3%)	303 (99,7%)	p=0,6 точный критерий Фишера
Некурящие	3 (0,9%)	333 (99,1%)	
Неизвестно	7 (1,9%)	353 (98,1%)	
Всего:	11 (1,1%)	989 (98,9%)	

Наибольшая доля *ROS1*-положительных случаев приходилась на женщин — 81,8% (9 из 11). Частота перестройки *ROS1* у женщин (6,6%) была практически в 10 раз выше, чем у мужчин (0,7%) (p=0,0006, точный критерий Фишера).

Среди исследованных образцов с известным статусом курения, только у 7 была обнаружена *ROS1*-транслокация: 6 случаев приходилось на некурящих и 1 случай — на курящего пациента (p=0,1206, точный критерий Фишера).

Спектр транслокаций RET и клинические ассоциации. Среди проанализированных образцов было выявлено 11 *RET*-положительных случаев (1,1%). 10 из них были представлены единственным вариантом *KIF5Bex15/RETex12* (91%), один — *CCDC6ex1/RETex12* (9%).

Различие в возрасте между пациентами с транслокациями и без оказалось статистически недостоверным (p=0,4, U-критерий Манна–Уитни, табл. 4). Частота перестроек у женщин была достоверно выше, чем у пациентов мужского пола (p=0,009, точный критерий Фишера).

Не удалось установить статистически достоверной связи между статусом курения пациента и присутствием перестройки *RET* (p=0,6, точный критерий Фишера), что, вероятно, связано с отсутствием информации о статусе курения для значительной части образцов.

Подробная клиническая характеристика *RET*-положительных и отрицательных случаев представлена в табл. 4.

Обсуждение

В работе представлен комбинированный подход, основанный на последовательном исполь-

зовании двух методик – оценки несбалансированной экспрессии концевых фрагментов гена, вовлеченного в перестройку, и вариант-специфической ПЦР, который позволяет выполнять эффективную диагностику РЛ-ассоциированных *ALK*- и *RET*-транслокаций. Отметим, что для выявления перестроек *ROS1* метод оценки несбалансированной экспрессии может оказаться недостаточно информативным из-за высокого уровня эндогенной экспрессии этого гена в ткани лёгкого; для диагностики *ROS1*-транслокаций в опухолях лёгкого предпочтительнее использовать вариант-специфическую ПЦР.

Для идентификации ранее неизвестных вариантов транслокаций мы использовали сочетание анализа несбалансированной экспрессии концевых фрагментов перестраиваемого гена с последующим высокопроизводительным секвенированием (NGS) или секвенированием по Сэнгеру. В данном исследовании мы обнаружили 8 новых вариантов перестроек, проанализировав 15 образцов с несбалансированной экспрессией и отсутствием частых вариантов: *EML4ex6/ALKex19*; *EML4ex19/ALKex20*; *EML4ex21/ALKex20*; *EML4ex13/ALKex3-ALKex20*; *UBCex1/ALKex18*; *CD74ex6/ROS1ex35*; *ACTBex6/ROS1ex35*; *EML4ex15/GOLGA3ex9*.

Частота транслокаций с участием генов *ALK*, *ROS1* и *RET* при аденокарциномах лёгкого составила 6,1%, 2,5% и 1,1% соответственно, что соответствует литературным данным относительно встречаемости этих повреждений в НМРЛ [12].

Используя предложенный подход для молекулярно-генетической диагностики перестроек генов *ALK*, *ROS1*, *RET*, мы изучили их спектр в опухолях лёгких российских пациентов. Более

90% всех перестроек *ALK* может быть выявлено с помощью вариант-специфической ПЦР на четыре наиболее часто встречающихся варианта: *EML4ex13/ALKex20 (V.1)*: 49,2%; *EML4ex6/ALKex20 (V.3)*: 28,0%; *EML4ex20/ALKex20 (V.2)*: 8,2%; *EML4ex18/ALKex20 (V.9)*: 6,6%. Еще пять повторяющихся вариантов обнаруживались с частотой 1,6% (*EML4ex6/ALKex19*; *EML4ex19/ALKex20*; *EML4ex2/ALKex20*; *EML4ex13/ALKex3-ALKex20*; *UBCex1/ALKex18*), составляя суммарно 8% *ALK*-позитивных случаев. Вариант *CD74ex6/ROS1ex34* составляет 64% перестроек гена *ROS1*; ещё по 9% транслокаций гена *ROS1* приходится на варианты *SDC4ex2/ROS1ex32*; *EZRex10/ROS1ex34*; *CD74ex6/ROS1ex35* и *ACT-Bex6/ROS1ex35*. Спектр выявленных вариантов *RET*-транслокаций ограничился двумя транскриптами: 91% случаев представлено вариантом *KIF5Bex15/RETex12*, а 9% транслокаций приходится на *CCDC6ex1/RETex12*.

У российских пациенток с РЛ мы подтвердили известные ассоциации наличия перестроек *ALK*, *ROS1*, *RET* с женским полом, *ALK*, *ROS1* – молодым возрастом, *ALK* – отрицательным статусом курения [13].

Таким образом, последовательное сочетание методов оценки несбалансированной экспрессии 5'- и 3'-концевых участков генов *ALK*, *ROS1*, *RET* с последующей вариант-специфической ПЦР и/или таргетным секвенированием РНК позволяет эффективно осуществлять молекулярно-генетическую диагностику повреждений этих генов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424. doi:10.3322/caac.21492
2. Мерабишвили В.М., Арсеньев А.И., Тарков С.А. и др. Заболеваемость и смертность населения от рака легкого, достоверность учета // *Сибирский онкологический журнал*. 2018;17 (6):15–26. doi:10.21294/1814-4861-2018-17-6-15-26 [Merabishvili VM, Arseniev AI, Tarkov SA et al. Lung cancer morbidity and mortality // *Siberian Journal of Oncology*. 2018;17(6):15–26 (In Russ.)]. doi:10.21294/1814-4861-2018-17-6-15-26
3. Carter BW, Glisson BS, Truong MT et al. Small cell lung carcinoma: staging, imaging, and treatment considerations // *Radiographics*. 2014;34(6):1707–1721. doi:10.1148/rg.346140178

4. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer // *N Engl J Med*. 2018;379(23):2220–2229. doi:10.1056/NEJMoa1809064
5. Yoda S, Dagogo-Jack I, Hata AN. Targeting oncogenic drivers in lung cancer: Recent progress, current challenges and future opportunities // *Pharmacol Ther*. 2019;193:20–30. doi:10.1016/j.pharmthera.2018.08.007
6. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer // *Nat Med*. 2012;18(3):378–381. doi:10.1038/nm.2658
7. Kohno T, Nakaoku T, Tsuta K et al. Beyond ALK-RET, ROS1 and other oncogene fusions in lung cancer // *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4(2):156–64. doi:10.3978/j.issn.2218-6751.2014.11.11
8. Woo CG, Seo S, Kim SW et al. Differential protein stability and clinical responses of EML4-ALK fusion variants to various ALK inhibitors in advanced ALK-rearranged non-small cell lung cancer // *Ann Oncol*. 2017;28(4):791–797. doi:10.1093/annonc/mdw693
9. Pao W, Miller V, Zakowski M et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from «never smokers» and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(36):13306–11. doi:10.1073/pnas.0405220101
10. Chomczynski P, Sacchi N. The single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction: twenty-something years on // *Nat Protoc*. 2006;1(2):581–585. doi:10.1038/nprot.2006.83
11. Iyevleva AG, Raskin GA, Tiurin VI et al. Novel ALK fusion partners in lung cancer // *Cancer Lett*. 2015;362(1):116–121. doi:10.1016/j.canlet.2015.03.028
12. Devarakonda S, Morgensztern D, Govindan R. Genomic alterations in lung adenocarcinoma // *Lancet Oncol*. 2015;16:E342–51. doi:10.1016/S1470-2045(15)00077-7
13. Demidova I, Grinevich V, Avdalian A et al. Detection of ALK rearrangements in 4002 Russian patients: The utility of different diagnostic approaches // *Lung Cancer*. 2017;103:17–23. doi:10.1016/j.lungcan.2016.11.001

Поступила в редакцию 27.04.2022 г.

V.I. Tiurin¹, S.N. Aleksakhina^{1,2}, A.A. Anuskina¹,
A.G. Iyevleva^{1,2}, N.V. Mitiushkina¹,
E.V. Preobrazhenskaya¹, A.A. Romanko^{1,2},
A.P. Sokolenko^{1,2}, E.D. Kharitonova⁴, A.V. Togo¹,
E.S. Kuligina^{1,2}, E.N. Imyanitov^{1,2,3}

Combined PCR-based approach for analysis of *ALK*, *ROS1*, *RET* translocations in lung cancers

- ¹ NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, Saint Petersburg, Russia
² St. Petersburg State Pediatric Medical University, Russia
³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia
⁴ S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

The discovery of recurrent *EGFR* mutations, *ALK* and *ROS1* translocations, together with the development of effective targeted drugs, has become a real breakthrough in the

treatment of lung cancer. Molecular diagnosis of alteration in these genes has already become a mandatory part of evaluating patients with non-small cell lung cancer.

The paper presents a combined diagnostic approach, which allows the identification of known chimeric transcripts and new variants of translocations. Using this technique, we identified eight fusions that had not been previously described in the literature.

Here, we analyze the spectrum of translocations of receptor tyrosine kinases *ALK*, *ROS1*, *RET* in the Russian population, which seems relevant in connection with the known ethnic and geographic heterogeneity of lung cancer.

Key words: molecular diagnostics, lung cancer, translocation, *ALK*, *RET*, *ROS1*

Сведения об авторах

Тюрин Владислав Ильич, канд. мед. наук, врач лабораторный генетик, лаборатория молекулярно-генетической диагностики, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, tyurinvladislav@gmail.com.

Алексахина Светлана Николаевна, канд. биол. наук, научный сотрудник, научная лаборатория молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, abyshevasv@gmail.com

Анускина Александра Алексеевна, лаборант, лаборатория молекулярно-генетической диагностики, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, asokolova98@gmail.com

Иевлева Аглая Геннадьевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, научная лаборатория молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, aglayai@inbox.ru

Митюшкина Наталья Владимировна, канд. биол. наук, научный сотрудник, научная лаборатория молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, nmmail@inbox.ru

Преображенская Елена Васильевна, научный сотрудник, научная лаборатория молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, chekmarevaev@mail.ru

Романько Александр Андреевич, лаборант-исследователь, научная лаборатория молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, romancko.aleksandr.a@gmail.com

Соколенко Анна Петровна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, научная лаборатория молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, annasokolenko@mail.ru

Харитоновна Елена Дмитриевна, ординатор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, e.d.kharitonova@gmail.com

Того Александр Викторович, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник, научная лаборатория молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, a_togo@mail.ru

Кулигина Екатерина Шотовна, канд. биол. наук, старший научный сотрудник, научная лаборатория молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, kate.kuligina@gmail.com

Имянитов Евгений Наумович, доктор мед. наук, чл.-корр. РАН, профессор, заведующий отделом биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47, evgeny@imyunitov.spb.ru

Tiurin Vladislav, Ph.D. in medical science, doctor of laboratory diagnostics, Laboratory of Molecular-Genetic Diagnostics, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 197758, Russia, tyurinvladislav@gmail.com

Aleksakhina Svetlana, Ph.D. in biology, stuff researcher, Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 197758, Russia, abyshevasv@gmail.com

Anuskina Alexandra, laboratory assistant, Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 197758, Russia, asokolova98@gmail.com

Iyevleva Aglaya, Ph.D. in medical science, senior stuff researcher, Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 197758, Russia, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia, aglayai@inbox.ru

Mitiushkina Natalia, Ph.D. in biology, stuff researcher, Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov National Medicine Research Center of oncology, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 197758, Russia, nmmail@inbox.ru

Preobrazhenskaya Elena, stuff researcher, Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 197758, Russia, chekmarevaev@mail.ru

Romanko Alexandr, laboratory assistant, Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 197758, Russia, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia, romanko.aleksandr.a@gmail.com

Sokolenko Anna, Ph.D. in medical science, senior stuff researcher, Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 197758, Russia, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia, annasokolenko@mail.ru

Kharitonova Elena, intern at the S.M. Kirov Military Medical Academy, 6 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia, e.d.kharitonova@gmail.com

Togo Alexandr, Ph.D. in biology, leading researcher, Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 197758, Russia, a_togo@mail.ru

Kuligina Ekaterina, Ph.D. in biology, senior stuff researcher, Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology. 197758, Russia, Saint Petersburg, Leningradskaya Ulitsa, 68. kate.kuligina@gmail.com

Imyanitov Evgeny, Ph.D. in medical science, Professor, Head of the Department of the Tumor Growth. N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 197758, Russia, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia, The North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 47 Piskarovskiy Ave, Saint Petersburg, 195067, Russia, evgeny@imyanitov.spb.ru

*В.В. Югай¹, М.П. Никулин^{1,2}, Н.А. Козлов¹, Н.Н. Мазуренко¹, П.П. Архири^{1,3},
Д.А. Филоненко⁴, О.Б. Абу-Хайдар¹, И.С. Стилиди^{1,5}*

Клинико-морфологические характеристики пациентов с гастроинтестинальной стромальной опухолью с дефицитом сукцинатдегидрогеназы

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

³ ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

⁴ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы

⁵ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Актуальность. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) дикого типа представляют собой гетерогенную по клиническим и молекулярным характеристикам группу опухолей, которые составляют около 15% от всех ГИСО. Они включают случаи с активацией генов *MAPK* и *PI3K*–сигнальных путей, а также ГИСО с дефицитом сукцинатдегидрогеназы (*SDH*). Дефицит *SDH* вызывает неконтролируемую пролиферацию клеток и неоангиогенез.

Цель. Изучить клинико-морфологические особенности ГИСО с дефицитом *SDH*.

Материалы и методы. При исследовании 244 ГИСО были выявлены 45 ГИСО дикого типа, из которых 20 опухолей не имели мутаций в генах *BRAF*, *NF1* и образцы тканей были доступны для ИГХ исследования. Проведен анализ экспрессии субъединицы В сукцинатдегидрогеназы (*SDHB*) с использованием моноклональных антител (клон EP288, Epitomics, 1:2000).

Результаты. Нарушение экспрессии *SDHB* является маркером инактивации функции комплекса *SDH*. При исследовании 20 ГИСО дикого типа было выявлено 13 опухолей с дефицитом *SDHB*. Медиана возраста составила 32 года. Превалировали женщины, у четырех пациенток выявлена неполная триада Карнея. У всех пациентов опухоль локализовалась в желудке, у четырех отмечено мультицентрическое поражение. Средний размер первичной опухоли составил 8,1 см. Большинство пациентов обращались с клиникой желудочно-кишечного кровотечения и болевым синдромом. Веретенчатое строение клеток наблюдалось в пяти случаях, в 2-х эпителиоидноклеточное и в шести смешанное

строение. В половине случаев ГИСО отмечено более 5 митозов в 50 полях зрения ($\times 400$). Более чем у половины пациентов на момент установки диагноза выявлены отдаленные метастазы. 10-летняя выживаемость данной группы пациентов — 82%.

Выводы. *SDH*-дефицитные ГИСО — редкая разновидность ГИСО дикого типа, характеризующиеся преимущественным поражением молодых женщин, избирательной локализацией в желудке и высокой частотой поражения регионарных лимфоузлов. В половине случаев на момент установки диагноза у больных были выявлены отдаленные метастазы по брюшине и в печени.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли, ГИСО, дикий тип, сукцинатдегидрогеназа В, *SDHB*, триада Карнея, синдром Карнея—Стратакиса

Введение

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) относятся к редким новообразованиям, составляя всего 1–2% всех опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но при этом являясь наиболее частыми мезенхимальными опухолями ЖКТ [1].

Большинство ГИСО вызваны мутациями генов *KIT* и *PDGFRA*, однако в 10–15% опухолей отсутствуют соответствующие мутации — так называемые ГИСО дикого типа (*KIT/PDGFRA* WT, ГИСО дикого типа) [2]. ГИСО дикого типа представляют собой гетерогенную по морфологическим и молекулярно-генетическим признакам группу опухолей. К этой группе относятся ГИСО с дефицитом фермента сукцинатдегидрогеназы, мутацией гена нейрофиброматоза (*NF1*),

KRAS, *BRAF*, *PIK3CA* и слитными генами *ETV6-NTRK3*. В связи с этим, ГИСО дикого типа разделяют на сукцинатдегидрогеназо-дефицитные (SDH-deficient) и сукцинатдегидрогеназо-компетентные (SDH-competent) ГИСО [3–6].

В отличие от SDH-дефицитных в SDH-компетентных ГИСО происходит активация MAPK и PI3K-сигнальных путей не за счет рецепторных тирозинкиназ KIT/PDGFR, а за счет других генов (*NF1*, *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, *ETV6-NTRK3* и др.). А SDH-дефицитные ГИСО могут встречаться при различных клинических синдромах, таких как синдром Карнея—Страгакиса и триада Карнея [7].

Основным механизмом развития SDH-дефицитных ГИСО является нарушение функции комплекса SDH, участвующего в цикле Кребса, который состоит из 4 белковых субъединиц (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD), кодирующие гены которых расположены на 5p15.33, 1p36.13, 1q23.3, и 11q23.1 соответственно. Субъединица А отвечает за превращение сукцината в фумарат, а субъединица В участвует в транспорте электронов при окислении убихинона в убихинол, две другие субъединицы С и D отвечают за заякоривание комплекса на мембране митохондрий. Примерно у 50% пациентов с дефицитом SDH имеет место гиперметилирование промотора SDHC, у 30% — мутации генов *SDHA* и у 20% — мутации *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*. Мутации и эпигенетические изменения приводят к потере экспрессии одной из субъединиц комплекса и к накоплению в клетке сукцината, который ингибирует семейство 5-метилцитозингидроксилаз TET, которые превращают 5-метилцитозин в 5-гидроксиметилцитозин (деметируют цитозин), что в дальнейшем приводит к изменению метилирования ДНК [8]. Инактивация SDH вызывает активацию сигнальных путей, что приводит к усилению ангиогенеза и клеточной пролиферации [9].

Второй механизм — накопление сукцината вызывает стабилизацию с дальнейшим накоплением HIF1 α . Далее HIF1 α мигрирует в ядро, где димеризуется с HIF1 β с образованием активного фактора, контролирующего транскрипцию онкогена [10], который индуцирует экспрессию генов, участвующих в гликолизе и ангиогенезе (включая IGF и VEGF) [11]. Повышение экспрессии рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (IGFR1) часто наблюдается в SDH-дефицитных ГИСО [12]. Активация IGFR1 приводит к активации MAPK- и/или, PI3K/AKT-сигнальных путей [13].

Потеря экспрессии SDHB является обязательным признаком SDH-дефицитных ГИСО. Отсутствие какого-либо из компонентов сукцинатдегидрогеназного комплекса приводит к

нестабильности всего комплекса и деградации субъединицы SDHB. Таким образом, отсутствие экспрессии SDHB при иммуногистохимическом исследовании является основным высокоспецифичным маркером при мутации гена любой из субъединиц SDH [14, 15].

Необходимо отметить, что SDH-дефицитные ГИСО плохо поддаются стандартной таргетной терапии. Понимание молекулярно-генетических и клинико-морфологических характеристик ГИСО с дефицитом SDH позволит оптимизировать лечение этих пациентов.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование были включены 244 пациента ГИСО, получивших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 2005 по 2020 г. Во всех случаях был выполнен пересмотр и реклассификация ГИСО в соответствие с классификацией опухолей пищеварительной системы ВОЗ (редакция 2019 г.) [16]. Всем пациентам было проведено иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследование с целью постановки окончательного диагноза. Молекулярно-генетическое исследование проводили с помощью полимеразно-цепной реакции (ПЦР) с праймерами к 9, 11, 13, и 17 экзонам гена *KIT* и 18, 12, 14 экзонам гена *PDGFRA*. При исследовании 244 ГИСО были выявлены 45 (18,4%) ГИСО дикого типа, из которых 20 (8,2%) опухолей не имели мутаций в генах *BRAF*, *NF1* и архивные образцы тканей были доступны для ИГХ исследования.

Нарушение экспрессии SDHB является маркером инактивации функции комплекса SDH, в связи с чем проведен иммуногистохимический анализ субъединицы В сукцинатдегидрогеназы с использованием кроличьих моноклональных антител SDHB (клон EP288, AC-0256RUOC, Eptomics Inc., 1:2000) с использованием аутогестейнера Dako Link48 (система детекции Dako EnVision Flex). Опухоли считались SDHB-положительными при зернистом или однородном окрашивании цитоплазмы (рис. 1). ГИСО были определены как SDHB-дефицитные при отсутствии экспрессии маркера в ее клетках, но при наличии экспрессии во внутреннем положительном контроле (например, эпителиальные, эндотелиальные, гладкомышечные и стромальные клетки, (рис. 2) [14].

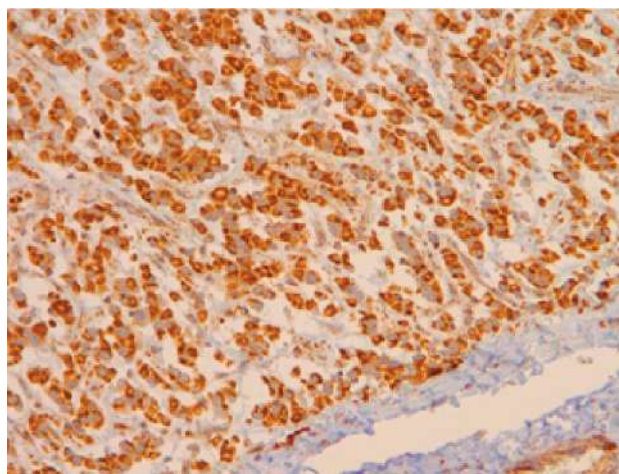


Рис. 1. Гастроинтестинальная стромальная опухоль, эпителиоидноклеточный вариант. Клетки опухоли диффузно экспрессируют SDHB. Ув. 200

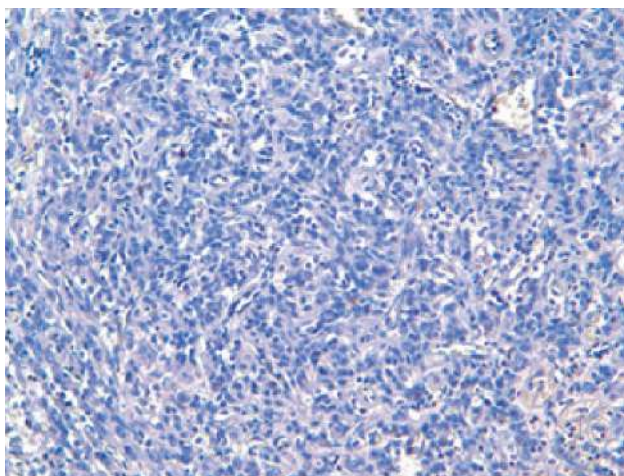


Рис. 2. Гастроинтестинальная стромальная опухоль, эпителиоидноклеточный вариант. Экспрессия SDHB в клетках опухоли отсутствует. Ув. 200

Результаты

Всего в 13 случаях из 20 исследованных ГИСО дикого типа было выявлено отсутствие экспрессии SDHB. Возраст пациентов варьировал от 13 до 69 лет (медиана — 32 года). Преобладали женщины — 84,6% (11 пациенток). При этом у четырех (30,8%) пациенток выявлена неполная триада Карнея (ГИСО и хондрома легких), (рис. 3, рис. 4). У всех пациентов опухоль локализовалась исключительно в желудке, у пятых (38,5%) отмечено мультицентрическое поражение (рис. 5). Размер первичной опухоли варьировал от 1 до 17 см (в среднем — 8,1 см). Большинство пациентов обращались с клиникой желудочно-кишечного кровотечения и болевым синдромом. Веретенчатый, эпителиоидноклеточный и смешанный тип опухоли был

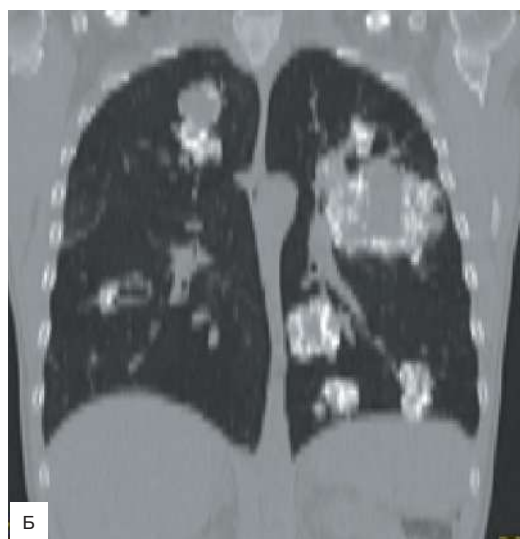


Рис. 3. Компьютерная томография грудной клетки пациентки № 3, нативная фаза сканирования. А – аксиальный срез; Б – коронарный срез. В обоих легких определяются множественные кальцинированные хондромы размерами от 1 до 7,5 см



Рис. 4. Компьютерная томография грудной клетки пациентки № 6, нативная фаза сканирования, аксиальный срез. В нижней доле правого легкого единичная кальцинированная хондрома до 3,5 см

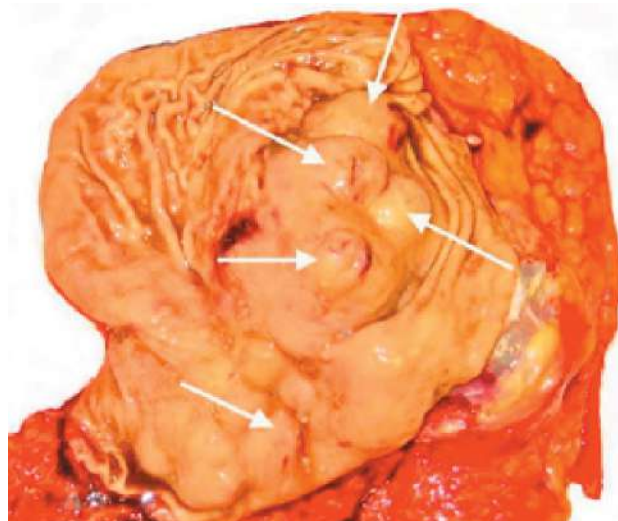


Рис. 5. Гастроинтестинальная стромальная опухоль желудка (мультицентрическое поражение). Более 5 узловых образований до 2 см каждое

Таблица 1. Клинико-морфологические данные 13 пациентов ГИСО с дефицитом сукцинатдегидрогеназы

Номер пациента	Пол	Возраст на момент постановки диагноза	Локализация первичной опухоли	Размер первичной опухоли	Число митозов в 50 полях зрения, $\times 400$	Гистологический тип	Другие опухоли	Отдаленные метастазы	Метастазы в регионарных лимфоузлах
1	Ж	13	Желудок*	2 см, 3 см	>5	Смешанный	Хондрома	Нет	Нет
2	Ж	69	Желудок	8 см	>5	Веретеноклеточный	Нет	Нет	Нет
3	Ж	25	Желудок*	1–4 см	≤ 5	Смешанный	Хондрома	Нет	Да
4	Ж	69	Желудок	7,5 см	–	Веретеноклеточный	Нет	Нет	Нет
5	ж	20	Желудок	2,2 см	–	Эпителиоидноклеточный	Хондрома	Печень, брюшина	Да
6	Ж	32	Желудок	15 см	≤ 5	Веретеноклеточный	Хондрома, аденома левого надпочечника	Большой сальник	Нет
7	Ж	67	Желудок	15 см	>5	Смешанный	Нет	Нет	Нет
8	М	45	Желудок*	11 см 4 см	–	Смешанная	Нет	Печень, брюшина	Да
9	Ж	59	Желудок	4,5 см	≤ 5	Веретеноклеточный	Нет	Нет	Нет
10	Ж	16	Желудок*	3–17 см	–	Эпителиоидноклеточный	Аденома правого надпочечника	Печень, брюшина	Да
11	М	69	Желудок*	17 см 5 см	–	Веретеноклеточный	Нет	Брюшина	Нет
12	Ж	31	Желудок	8 см	≤ 5	Веретеноклеточный	Нет	Нет	Нет
13	Ж	20	Желудок	–	≤ 5	Смешанный	Нет	Брюшина	Да

* Мультицентрический рост опухоли.

выявлен в 5 (38,5%), 2 (15,4%) и 6 (46,2%) случаях соответственно. В половине опухолей отмечено более 5 митозов в 50 полях зрения ($\times 400$). У 2 (15,4%) пациентов выявлены отдаленные метастазы по брюшине и у одного — метастазы в печени, а также синхронное поражение печени и брюшины выявлено у 3 (23,1%) пациентов. Поражение парагастральных лимфоузлов отмечено у 5 (38,5%) пациентов (таблица).

Все пациенты были прооперированы, несмотря на наличие отдаленных метастазов у некоторых из них. В свою очередь, 11 пациентов получили ингибиторы тирозинкиназных рецепторов.

Из 13 пациентов с SDH-дефицитными ГИСО, объективные ответы отмечены у 3 из 8 пациентов, получивших иматиниб (частичный эффект по шкале RECIST), одна умерла от прогрессирования через 7 лет, а у остальных отмечен длительный период наблюдения на фоне циторедуктивных операций, несмотря на прогрессирование. В целом, данная группа пациентов характеризовалась достаточно вялым течением заболевания. У одной пациентки, получившей регорафениб, также отмечен частичный эффект в виде уменьшения размеров солидного компонента и его метаболической активности. Остальные 4 пациента живы без признаков прогрессирования после радикального хирургического лечения, двое из них получили иматиниб в адьювантном режиме в течение 3 лет.

Медиана общей выживаемости пациентов с SDH-дефицитным ГИСО не достигнута, 10-летняя общая выживаемость составила 82%.

Обсуждение

ГИСО дикого типа с дефицитом SDH отличаются от ГИСО с мутациями *KIT/PDGFR* по клинико-морфологическим характеристикам и отдаленным результатам. Примерно в 0,4–2% случаев ГИСО возникают у детей, подростков и молодых пациентов в возрасте до 20 лет [17]. У значительной доли больных моложе 30 лет также часто встречаются SDH-дефицитные ГИСО [18]. Miettinen M. и соавт. обнаружили 66 ГИСО с дефицитом SDH из 756 случаев ГИСО желудка, что составило 7,5%, преимущественно у пациентов моложе 40 лет [15].

В нашем исследовании выявлено 13 ГИСО с дефицитом SDH, при этом 5 из 13 пациентов были моложе 30 лет, а медиана возраста составила 32 года. В нашем исследовании клинические проявления у данной группы больных включали желудочно-кишечные кровотечения и дискомфорт в эпигастрии, а в работах Miettinen M. и соавт., кроме вышеуказанных, также присутствовали признаки метастатического поражения брюшины и печени [19].

Чаще опухоль развивалась у женщин, с исключительным поражением желудка, мультифо-

кальным ростом и трудно прогнозируемым течением заболевания. Поражение парагастральных лимфоузлов отмечено у 5 пациентов (38,5%), что также является отличительной чертой SDH-дефицитных ГИСО в сравнении с *KIT/PDGFR*-мутантными опухолями. Лимфодиссекция при ГИСО желудка не является стандартом хирургического лечения, однако учитывая высокий риск лимфогенного метастазирования у молодых пациентов с дефицитом гена *SDH*, лимфаденэктомия оправдана.

Гистологически *SDH*-дефицитные опухоли характеризуются более часто встречающейся эпителиоидной морфологией в сравнении с *KIT/PDGFR*-мутантными ГИСО, а также преимущественным низким митотическим индексом [20].

Несмотря на отсутствие мутаций *KIT* и *PDGFR*, опухоли активно экспрессируют *KIT* (CD117) (84,6%) и *DOG1* (100%) при иммуногистохимическом исследовании [21]. В нашем исследовании только у двух пациентов отмечено отсутствие экспрессии CD117.

В 1977 г. J.A. Carney (Карней) описал случай одновременного наличия лейомиосаркомы желудка, параганглиомы и легочной хондромы, поражающих исключительно женщин. Позже данный синдром получил название триады Карнея. В 1999 г. он же описал 79 случаев триады Карнея, у 17 (22%) пациентов триада была полной, у 62 (78%) пациентов выявлена неполная (две опухоли из трех), в двух случаях имели семейный характер, остальные были спорадическими [22]. В большинстве случаев механизм развития триады Карнея основан на гиперметиляции гена *SDHC*, приводящему к дефициту фермента *SDH* [23].

У четырех пациенток мы выявили неполную триаду Карнея (ГИСО и хондрома легких), у двоих из которых отмечено мультицентрическое поражение желудка. У двух пациенток в момент установки диагноза диагностированы отдаленные метастазы на брюшине, в печени и парагастральных лимфоузлах.

В 2002 г. С.А. Stratakis (Стратакис) и Карней описали 2 типа опухолей, сходные с триадой Карнея — это параганглиома и ГИСО желудка, развивающиеся по аутосомно-доминантному типу с мутацией митохондриального комплекса сукцинатдегидрогеназы. В дальнейшем данный синдром получил название диада Карнея—Стратакиса [24]. В наших наблюдениях мы не выявили пациентов с синдромом Карнея—Стратакиса, однако не исключаем в будущем развитие параганглиом у наблюдаемой группы пациентов.

Крайне сложно предсказать прогноз SDH-дефицитных опухолей, в связи с тем, что хо-

рошо себя зарекомендовавшая система гистологической градации, основанная на размере опухоли и митотическом индексе [16] абсолютно неэффективна для этой группы ГИСО. Так, метастазы способны бессимптомно и длительно развиваться в течение многих лет и десятилетий [25], а в некоторых случаях — быстро прогрессировать.

Местный рецидив опухоли может возникнуть не только при нерадикальных операциях, но и при мультифокальном поражении желудка у пациентов молодого возраста, которое изначально не было выявлено [26]. Например, в исследованиях Agarwal и соавт., у 13 из 17 детей, а у Prakash и соавт., у 4 из 5 выявлены рецидивы в культе желудка в виде мультифокальных узловых образований [27, 28]. Средний период наблюдения между рецидивами и наличием отдаленных метастазов, например, как при триаде Карнея, составляет 8 лет, а у некоторых достигает и 20 лет [22, 29]. Именно эти пациенты требуют более тщательного и длительного наблюдения.

Многочисленные исследования показали, что ГИСО дикого типа, а также опухоли с дефицитом *SDH* плохо отвечают на терапию иматинибом [30]. Напротив, антиангиогенные препараты, такие как сунитиниб и регорафениб хорошо зарекомендовали себя в лечении SDH-дефицитных ГИСО [31, 32].

Заключение

Впервые в России были описаны ГИСО с дефицитом *SDH*. ГИСО с дефицитом *SDH* — редкая разновидность стромальных опухолей дикого типа, встречающаяся в основном у молодых пациентов, чаще у женщин. Опухоль локализуется исключительно в желудке, обладает мультифокальным ростом и высоким риском метастазирования в печень и по брюшине, нередко ассоциирована с генетическими синдромами (триада Карнея и диада Карнея—Стратакиса), способна поражать парагастральные лимфоузлы. Последнее обстоятельство требует более обоснованного подхода к лимфодиссекции у больных с мутантным геном сукцинатдегидрогеназы.

Несмотря на «радикальные» резекции желудка, данная группа пациентов требует более тщательного и длительного периода наблюдения в виду высокого риска рецидива в оставшейся части желудка.

Вклад авторов:

Югай В.В., Мазуренко Н.Н. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Никулин М.П. — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Козлов Н.А. — получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Архири П.П. — получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Филоненко Д.А., Абу-Хайдар О.Б. — анализ полученных данных;

Стилиди И.С. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis // *Virchows Arch.* 2001;438:1. doi:10.1007/s004280000338
- Lasota J, Miettinen M. Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours // *Histopathology.* 2008;53:245–266. doi:10.1111/j.1365-2559.2008.02977
- Kinoshita K, Hirota S, Isozaki K et al. Absence of c-KIT gene mutations in gastrointestinal stromal tumors from neurofibromatosis type 1 patients // *J. Pathol.* 2004;202:80–85. doi:10.1002/path.1487
- Miranda C, Nucifora M, Molinari F et al. KRAS and BRAF mutations predict primary resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumors // *Clin. Cancer Res.* 2012;18:1769–1776. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-2230
- Lasota J, Felisiak-Golabek A, Wasag B et al. Frequency and clinicopathologic profile of PIK3CA mutant GISTs: molecular genetic study of 529 cases // *Mod. Pathol.* 2016;29:275–82. doi:10.1038/modpathol.2015.160
- Weldon CB, Madenci AL, Boikos SA. Surgical Management of Wild-Type Gastrointestinal Stromal Tumors: A Report From the National Institutes of Health Pediatric and Wild-type GIST // *J. Clin. Oncol.* 2016;68:6733. doi:10.1200/JCO.2016.68.6733
- Settas N, Faucz FR, Stratakis CA. Succinate dehydrogenase (SDH) deficiency, Carney triad and the epigenome // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2018;469:107–111. doi:10.1016/j.mce.2017.07.018
- Pitsava G, Settas N, Faucz F, Stratakis C. Carney Triad, Carney–Stratakis Syndrome, 3PAS and Other Tumors Due to SDH Deficiency // *Frontiers In Endocrinology.* 2021;12. doi:10.3389/fendo.2021.680609
- Gill AJ. Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient neoplasia // *Histopathology.* 2018;72:106–116. doi:10.1111/his.13277
- Gill AJ. Succinate dehydrogenase (SDH) and mitochondrial driven neoplasia // *Pathology.* 2012;44:285–292. doi:10.1097/PAT.0b013e3283539932
- Covello KL, Simon MC. HIFs, hypoxia, and vascular development // *Curr. Top. Dev. Biol.* 2004;62:37–54. doi:10.1016/S0070-2153(04)62002-3
- Belinsky MG, Rink L, Cai KQ et al. The insulin-like growth factor system as a potential therapeutic target in gastrointestinal stromal tumors // *Cell Cycle (Georget. Tex.)* 2008;7:2949–2955. doi:10.4161/cc.7.19.6760
- Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression // *J. Natl. Cancer Inst.* 2000;92:1472–1489. doi:10.1093/jnci/92.18.1472
- Gill AJ, Chou A, Vilain R et al. Immunohistochemistry for SDHB divides gastrointestinal stromal tumors (GISTs) into 2 distinct types // *Am. J. Surg. Pathol.* 2010;34:636–644. doi:10.1097/PAS.0b013e3181d6150d
- Miettinen M, Wang ZF, Sarlomo-Rikala M et al. Succinate dehydrogenase-deficient gists: A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 66 gastric GISTs with predilection to young age // *Am. J. Surg. Pathol.* 2011;35:1712–1721. doi:10.1097/PAS.0b013e3182260752
- WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumours. IARC; Lyon, 2019.
- Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour // *Lancet* 2013;382:973. doi:10.1016/S0140-6736(13)60106-3
- Ondrej D, Monika S, Magdalena D et al. KIT mutations and sequence changes in genes encoding SDH complex possibly need not be mutually exclusive in gastrointestinal stromal tumors // *Appl. Immunohistochem Mol. Morphol.* 2012;20:523–524. doi:10.1097/PAI.0b013e3182494026
- Miettinen M, Lasota J. Succinate dehydrogenase deficient gastrointestinal stromal tumors (GISTs) — a review // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2014;53:514–519. doi:10.1016/j.biocel.2014.05.033
- Mason EF, Hornick JL. Conventional risk stratification fails to predict progression of succinate dehydrogenase-deficient gastrointestinal stromal tumors: A clinicopathologic study of 76 cases // *Am. J. Surg. Pathol.* 2016;40:1616–1621. doi:10.1097/PAS.0000000000000685
- Stratakis CA, Carney JA. The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (carney triad), and the dyad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (carney-stratakis syndrome): Molecular genetics and clinical implications // *J. Intern. Med.* 2009;266:43–52. doi:10.1111/j.1365-2796.2009.02110
- Carney J. Gastric Stromal Sarcoma, Pulmonary Chondroma, and Extra-adrenal Paraganglioma (Carney Triad): Natural History, Adrenocortical Component, and Possible Familial Occurrence // *Mayo Clinic Proceedings.* 1999;74(6):543–552. doi:10.4065/74.6.543
- Haller F, Moskalev EA, Faucz FR et al. Aberrant DNA hypermethylation of SDHC: A novel mechanism of tumor development in carney triad // *Endocr. Relat. Cancer.* 2014;21:567–577. doi:10.1530/ERC-14-0254
- Carney JA, Stratakis CA. Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney triad // *Am. J. Med. Genet.* 2002;108:132–139. doi:10.1002/ajmg.10235
- Szucs Z, Thway K, Fisher C et al. Molecular subtypes of gastrointestinal stromal tumors and their prognostic and

- therapeutic implications // *Future Oncol.* 2017;13(1):93–107. doi:10.2217/fo-2016-0192
26. Miettinen M, Lasota J, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature // *Am. J. Surg. Pathol.* 2005;29:1373–81. doi:10.1097/01.pas.0000172190.79552.8b
 27. Agaram NP, Laquaglia MP, Ustun B et al. Molecular characterization of pediatric gastrointestinal stromal tumors // *Clin. Cancer Res.* 2008;14:3204–15. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-1984
 28. Prakash S, Sarran L, Socci N et al. Gastrointestinal stromal tumors in children and young adults: a clinicopathologic, molecular, and genomic study of 15 cases and review of the literature // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2005;27:179–87. doi:10.1097/01.mph.0000157790.81329.47
 29. Benesch M, Leuschner I, Wardelmann E et al. Gastrointestinal stromal tumours in children and young adults: a clinicopathologic series with long-term follow-up from the database of the Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe. (CWS) // *Eur. J. Cancer.* 2011;47:1692–8. doi:10.1016/j.ejca.2011.03.014
 30. Mei L, Smith SC, Faber AC et al. Gastrointestinal stromal tumors: the GIST of precision medicine // *Trends Cancer.* 2018;4(1):74–91. doi:10.1016/j.trecan.2017.11.006
 31. Boikos SA, Pappo AS, Killian JK et al. Molecular subtypes of KIT/PDGFR α wild-type gastrointestinal stromal tumors: a report from the national institutes of health gastrointestinal stromal tumor clinic // *JAMA Oncol.* 2016;2(7):922–928. doi:10.1001/jamaoncol.2016.0256
 32. Ben-Ami E, Barysaukas CM, von Mehren M et al. Long-term follow-up results of the multicenter phase II trial of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of standard tyrosine kinase inhibitor therapy // *Ann. Oncol.* 2016;27(9):1794–1799. doi:10.1093/annonc/mdw228

Поступила в редакцию 09.02.2022 г

V.V. Yugai¹, M.P. Nikulin^{1,2}, N.A. Kozlov¹,
N.N. Mazurenko¹, P.P. Arkhira^{1,3}, D.A. Filonenko⁴,
O.B. Abu-Khaidar¹, I.S. Stilidi^{1,5}

Clinical and morphological characteristics of patients of gastrointestinal stromal tumor with deficiency of succinate dehydrogenase

¹ FSBI «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin» of the Ministry of Health of Russian Federation

² Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education «A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Health of Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russian Federation

⁴ Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov of Moscow City Health Department

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation

Introduction. Wild-type GISTs are a heterogeneous tumors with different clinical and molecular characteristics which account for about 15% of all GISTs. They include cases with MAPK and PI3K signaling pathways activation, as well as GISTs with a deficiency of succinate dehydrogenase (SDH). SDH deficiency causes uncontrolled cell proliferation and neoangiogenesis.

Purpose. To study the clinical and morphological features of GIST with SDH deficiency.

Materials and methods. In the study of 244 GISTs, 45 wild-type GISTs were identified, 20 of which tumors did not have *BRAF* or *NF1* genes mutations, and tissue samples were available for IHC study. The expression of succinate dehydrogenase subunit B (SDHB) was analyzed using monoclonal antibodies (clone EP288, Epitomics, 1:2000).

Results. Disorder of SDHB expression is a marker of inactivation of the SDH complex function. A study of 20 wild-type GISTs revealed 13 tumors with SDHB deficiency. The median age was 32 years. Women prevailed, four patients having an incomplete Carney triad. The tumor was localized in the stomach in all patients. Multicentric lesions were found in four cases. The average size of the primary tumor was 8.1 cm. Most of the patients were treated for symptoms of gastrointestinal bleeding and pain syndrome. In five cases, the spindle-cell structure of cells was observed, in two cases — epithelioid-cell structure, and in six cases- mixed structure. In half of the GIST cases, more than 5 mitoses were observed in 50 visual fields ($\times 400$). More than half of the patients were found to have distant metastases. The 10-year survival rate of this group of patients is 82%.

Conclusions. SDH-deficient GISTs are a rare variety of wild type GIST characterized by a predominant incidence occurring among young women, selective localization in the stomach, and a high incidence of regional lymph node metastases. In half of the cases, patients suffered from distant metastases in the peritoneum and liver at the time of diagnosis.

Key words: gastrointestinal stromal tumors, GIST, wild type, succinate dehydrogenase B, SDHB, Carney triad, Carney-Stratakis syndrome

Сведения об авторах

Югай Владимир Викторович, врач-онколог, онкологическое отделение хирургических методов лечения № 6 (абдоминальной онкологии), ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23, yugay_vldimir@mail.ru

Никулин Максим Петрович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, онкологическое отделение хирургических методов лечения № 6 (абдоминальной онкологии), ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Козлов Николай Александрович, канд. мед. наук, патологоанатомическое отделение, ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Мазуренко Наталья Николаевна, д-р биол. наук, профессор, главный научный консультант лаборатории онкогеномики, ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Архири Петр Петрович, канд. мед. наук, врач-онколог, онкологическое отделение хирургических методов лечения № 6 (абдоминальной онкологии), ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Филоненко Дарья Александровна, канд. мед. наук, заведующая отделением, отделение дневного стационара по онкологическому профилю «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы, 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86

Абу-Хайдар Омар Бассамович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, онкологическое отделение хирургических методов лечения № 11 (торакальной онкологии), ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Стилиди Иван Сократович, академик РАН, профессор, онкологическое отделение хирургических методов лечения № 6 (абдоминальной онкологии), ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Yugay Vladimir, oncologist, oncological department of surgical methods of treatment № 6 (abdominal oncology), National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, 23 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia, yugay_vlfdimir@mail.ru

Nikulin Maxim, Cand. Med. Sci., senior researcher, oncological department of surgical SDHB department, oncological department of surgical methods of treatment № 6 (abdominal oncology), National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, 23 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia

Е.В. Киселева¹, Ф.С. Нефедьев¹, А.А. Захаренко¹, М.И. Зарайский^{1,2}

Модель прогнозирования колоректального рака, основанная на определении уровня экспрессии микроРНК-21 в слюне и плазме

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Введение. Разработка новых подходов к скринингу колоректального рака (КРР), в том числе основанных на таких молекулярно-генетических методах как оценка экспрессии микроРНК, является актуальной клинической задачей.

Цель исследования. Предложить алгоритм прогнозирования КРР, основанный на определении уровня экспрессии микроРНК-21 в слюне и плазме.

Материалы и методы. Уровни экспрессии микроРНК-21 в образцах плазмы крови и слюны, полученные у 65 пациентов с выявленным раком толстой кишки (группа КРР) и 66 здоровых добровольцев (группа контроль), были измерены методом полимеразной цепной реакции обратной транскрипции (ОТ-ПЦР) и выражены в условных единицах экспрессии (УЕ). Произведен корреляционный анализ уровней экспрессии микроРНК-21 в плазме (П-миРНК-21) и слюне (С-миРНК-21) с полом, возрастом, локализацией и стадией процесса. Для выявления предикторов КРР применяли однофакторный анализ. На основе комбинации ведущих факторов выполнено формирование рискованных классов с последующим построением дерева решений, а для анализа качества смоделированного дерева-решения и модели прогнозирования КРР использовался ROC-анализ. Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне 0,05.

Результаты. Уровень экспрессии С-миРНК-21 ($9,67 \pm 18,52$ УЕ) и П-миРНК-21 ($3,71 \pm 7,38$ УЕ) в группе КРР был выше, чем в группе контроля ($p < 0,0001$ и $p = 0,0089$ соответственно). С-миРНК-21 коррелировала с П-миРНК-21 ($r = 0,31$; $p < 0,05$). Корреляции экспрессии микроРНК-21 с полом, возрастом, локализацией процесса и стадией заболевания получено не было. Предикторами наличия КРР при однофакторном анализе стали: С-миРНК-21 > 2 УЕ [ОР (ДИ): 2,51 (1,76; 3,58)], П-миРНК-21 $> 1,6$ УЕ [ОР (ДИ): 2,41 (1,75; 3,31)], возраст > 61 год [ОР (ДИ): 2,65 (1,67; 4,21)], высокий уровень ракового

эмбрионального антигена (РЭА) [ОР (ДИ): 2,4 (1,93; 2,99)], высокий уровень СА-19.9 [ОР (ДИ): 2,27 (1,85; 2,78)]. Чувствительность и специфичность П-миРНК-21 $> 1,6$ УЕ и С-миРНК-21 > 2 УЕ в качестве маркеров КРР составили 52 и 89 и 61% и 83% соответственно. Предложен алгоритм диагностики КРР в виде модели дерева решений на основе С-миРНК-21, П-миРНК-21 и возраста, обладающей высокими чувствительностью (88,7%) и специфичностью (76,6%) при AuROC 0,86.

Заключение. Оценка экспрессии микроРНК-21 в слюне и плазме может быть подходящим неинвазивным биомаркером для диагностики КРР.

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

Введение

Несмотря на развитие медицинских технологий и разработанные методы диагностики, колоректальный рак (КРР) остается одной из серьезных проблем в онкологии, занимая ведущие позиции по показателям заболеваемости и смертности. За последние десятилетия число больных с КРР прогрессивно увеличивается. В мире ежегодно регистрируется более 1,2 млн. первичных случаев КРР и 700 тыс. летальных исходов [1].

В России опухоли толстой кишки в структуре общей онкологической заболеваемости до сих пор удерживают третье место после рака легких и желудка у мужчин и второе место после рака молочной железы у женщин [2].

Пятилетняя выживаемость при КРР приблизительно равна 50–60% [3], на ранних стадиях заболевания этот показатель значительно выше (75–90%) [4]. Таким образом, раннее выявление КРР имеет большое значение.

В настоящее время золотым стандартом диагностики КРР является фиброколоноскопия. Но

вследствие своего инвазивного характера, риска осложнений и высокой себестоимости, данное исследование не может широко использоваться в профилактических целях для массовых обследований [5].

Используемые в настоящее время менее инвазивные методы диагностики, такие как анализ кала на скрытую кровь (FOBТ) [6] и скрининг на онкомаркеры (раковоэмбриональный антиген (РЭА)+СА-19.9) обладают низкой чувствительностью (РЭА+СА-19.9: 49,46%, FOBТ: 50–80%) и специфичностью (РЭА+СА-19.9: 78%, FOBТ: 85–97%) [7, 8].

Таким образом, поиск новых, надежных и неинвазивных маркеров, пригодных для ранней диагностики КРР, которые бы позволяли выявить заболевание с высокой чувствительностью и специфичностью, является актуальной задачей.

В последнее время появилось большое количество исследований, посвященных роли малых, не кодирующих белок молекул РНК (микроРНК) в канцерогенезе. Семейство генов микроРНК насчитывает немногим более 1% от всего генома человека, но регулирует экспрессию почти трети всех генов на посттранскрипционном уровне, при этом являясь наиболее консервативным по последовательностям и механизмам экспрессии [9]. В процессах канцерогенеза опухолей толстой кишки описано как усиление, так и подавление или полное прекращение экспрессии различных микроРНК [10].

МикроРНК-21 — одна из таких микроРНК, экспрессия которой при КРР повышена [11]. Кроме того, экспрессия микроРНК-21, активируемая в тканях колоректальной опухоли, увеличивается при ее прогрессировании и связана с плохой выживаемостью и ответом на химиотерапию [12]. Учитывая тот факт, что опухоль-специфичные микроРНК присутствуют за пределами новообразования, в различных биологических жидкостях больного, где они беспрецедентно стабильны и могут определяться в следовых концентрациях с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), наше внимание привлекли слюна и плазма крови, как наиболее простые в получении и не требующие специальной подготовки для забора среды [13].

Цель исследования — предложить алгоритм прогнозирования КРР, основанный на определении уровня экспрессии микроРНК-21 в слюне и плазме.

Материалы и методы

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

В исследование были включены 65 пациентов с КРР и 66 здоровых добровольцев, проходившие обследова-

ние и лечение в НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Критериями включения в исследование были: а) отсутствие хирургического вмешательства по поводу онкологической патологии, химиотерапии и лучевой терапии в анамнезе; б) отсутствие любых острых воспалительных заболеваний и гематологической патологии; в) отсутствие метаболических нарушений.

Письменное информированное согласие было получено от всех участников исследования.

Всем пациентам производился забор крови на определение онкомаркеров, таких как РЭА, СА-19-9 и СА-125, забор плазмы крови и слюны для определения экспрессии микроРНК-21, а также выполнялась фиброколоноскопия, как метод диагностики КРР.

Исследование относительной экспрессии генов микроРНК в слюне (С-миРНК-21) и плазме крови (П-миРНК-21) проводили по полуколичественному протоколу, описанному нашей группой ранее [14, 15], а полученный результат выражали в условных единицах экспрессии (УЕ).

Для описания числовых шкал использовались среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm S$). Сравнения двух групп по числовым переменным проводились с помощью непараметрического метода Манна—Уитни. Статистическая значимость различий групп для бинарных и категориальных показателей определялась с использованием метода Хи-квадрат Пирсона. Анализ взаимосвязей проводился на основе непараметрической ранговой корреляции по Спирмену. Для выявления предикторов КРР применяли однофакторный анализ. С целью моделирования бинарных целевых показателей использовались деревья классификации, а для анализа качества полученной прогностической модели использовался ROC-анализ. Порог статистической значимости был зафиксирован на уровне 0,05. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакетов прикладных программ Statistica 10 и SASJMP [16].

Результаты исследования

Достоверных различий по полу в двух группах выявлено не было, однако, отмечалось статистическое различие по возрасту в группе «КРР» в сравнении с группой «Контроль». Клинико-демографические показатели представлены в табл. 1. Так же отмечалось повышение уровня С-миРНК21 на начальных стадиях заболевания (табл. 2).

Таблица 1. Клинико-демографические показатели

Показатель	КРР (n=65)	Контроль (n=66)	p
Пол: ж/м (n/n)	34/31	25/41	p=0,2563
Возраст, лет ($M \pm S$)	66±12	53±17	P<0,0001
РЭА>N, %	27,69%	0%	<0,0001
СА-19.9>N, %	20%	0%	0,0001
СА-125>N, %	6,15%	9,09%	0,5268
С-миРНК-21 (УЕ)($M \pm S$)	9,67±18,52	1,30±2,45	<0,0001
П-миРНК-21 (УЕ) ($M \pm S$)	3,71±7,38	0,84±0,64	0,0089

Примечания. С-миРНК21 — экспрессия микроРНК-21 в слюне; П-миРНК-21 — экспрессия микроРНК-21 в плазме; КРР — колоректальный рак; РЭА — раковоэмбриональный антиген.

Таблица 2. Экспрессия микроРНК-21 в слюне и плазме в зависимости от стадии заболевания

Стадия	0 (n=4)	I (n=7)	II (n=14)	III (n=26)	IV (n=14)	p
Уровень микроРНК						
С-миРНК-21 (УЕ) (M±S)	43,86±62,93	11,26±11,63	5,31±8,77	6,84±8,40	8,72±10,10	0,0968
П-миРНК-21 (УЕ) (M±S)	2,94±2,99	6,15±7,53	2,37±2,50	4,69±10,61	2,25±2,75	0,8925

Примечания. С-миРНК-21 — экспрессия микроРНК-21 в слюне; П-миРНК-21 — экспрессия микроРНК-21 в плазме.

Таблица 3. Корреляционный анализ микроРНК-21 в слюне и плазме и некоторых клинических показателей в группе КРР

Показатель	Возраст, лет	Локализация	Стадия	С-миРНК-21 (УЕ)	П-миРНК-21 (УЕ)
Возраст, лет	1	-0,04	0,06	-0,03	-0,15
Локализация	-0,04	1	0,16	-0,24	-0,03
Стадия	0,06	0,16	1	-0,06	-0,11
С-миРНК-21 (УЕ)	-0,03	-0,24	-0,06	1	0,31*
П-миРНК-21 (УЕ)	-0,15	-0,03	-0,11	0,31*	1

Примечания. С-миРНК-21 — экспрессия микроРНК-21 в слюне; П-миРНК-21 — экспрессия микроРНК-21 в плазме. * Статистическая значимость на уровне $p \leq 0,05$.

Для выявления наличия связей между повышением уровня экспрессии микроРНК-21 в слюне и плазме и другими клинико-патологическими характеристиками больных КРР был выполнен корреляционный анализ (табл. 3). Результаты этого корреляционного анализа определили связь С-миРНК-21 с П-миРНК-21.

Для выделения наиболее значимых предикторов наличия КРР был выполнен однофакторный анализ (табл. 4). Чувствительность и специфичность П-миРНК-21 $> 1,6$ УЕ и С-миРНК-21 > 2 УЕ в качестве маркеров КРР составили 52 и 89 и 61 и 83% соответственно.

Таблица 4. Результаты однофакторного анализа

Предиктор	Относительный риск (95% ДИ)	Уровень p
С-миРНК-21 $\geq 2,0$ УЕ	2,51 (1,76; 3,58)	$< 0,0001$
П-миРНК-21 $\geq 1,6$ УЕ	2,41 (1,75; 3,31)	$< 0,0001$
Возраст, лет $\geq 61,0$	2,65 (1,67; 4,21)	$< 0,0001$
РЭА $> N$	2,4 (1,93; 2,99)	$< 0,0001$
СА-19.9 $> N$	2,27 (1,85; 2,78)	0,0001

Примечания. С-миРНК21 — экспрессия микроРНК-21 в слюне; П-миРНК21 — экспрессия микроРНК-21 в плазме; РЭА — раково-эмбриональный антиген.

С целью быстрой оценки прогноза в клинической практике была построена диаграмма дерева решений с помощью комбинации влияющих факторов с последующим ранжированием классов по уровню риска (рис. 1). Всего с помощью дерева решений было выделено 4 рискованных класса. Наиболее высокий риск наличия КРР наблюдается у пациентов со следующей комбинацией факторов: «С-миРНК-21 (УЕ)

$\geq 2,0$ » и «П-миРНК-21 (УЕ) $\geq 2,6$ ». Наименьший уровень риска наличия КРР наблюдается для следующей комбинации факторов: «С-миРНК-21 (УЕ) $< 2,0$ » и «Возраст, лет $< 62,0$ ». Прогностическая ценность построенной диаграммы принятия решений была проверена с помощью ROC-анализа — площадь под кривой (AuROC) составила 0,86 (рис. 2).

Обсуждение

МикроРНК-21 — это онкогенная микроРНК, которая регулирует экспрессию нескольких связанных с раком генов-мишеней, таких как *PTEN*, *TPM1* и *PDCD*. Ее сверхэкспрессия была показана в различных опухолях человека. Кроме того, экспрессия микроРНК-21, активируемая в тканях колоректальной опухоли, увеличивается при ее прогрессировании и связана с плохой выживаемостью и ответом на химиотерапию [12]. Однако изучение экспрессии микроРНК-21 в слюне ограничено. В литературе нам встретились публикации, изучающие экспрессию микроРНК-21 в слюне лишь при раннем раке пищевода [17], тогда как исследований, направленных на изучение экспрессии этого биомаркера в слюне при КРР — нет. За исключением пилотного исследования, выполненного нашей группой в 2017 г. [14].

В настоящем исследовании были проанализированы уровни экспрессии микроРНК-21 в слюне и в плазме у пациентов с КРР и у здоровых добровольцев. Выявлено повышение уровня экспрессии микроРНК-21 в группе пациентов с КРР по сравнению с группой здоровых добровольцев, как и было продемонстрировано нами ранее [14].

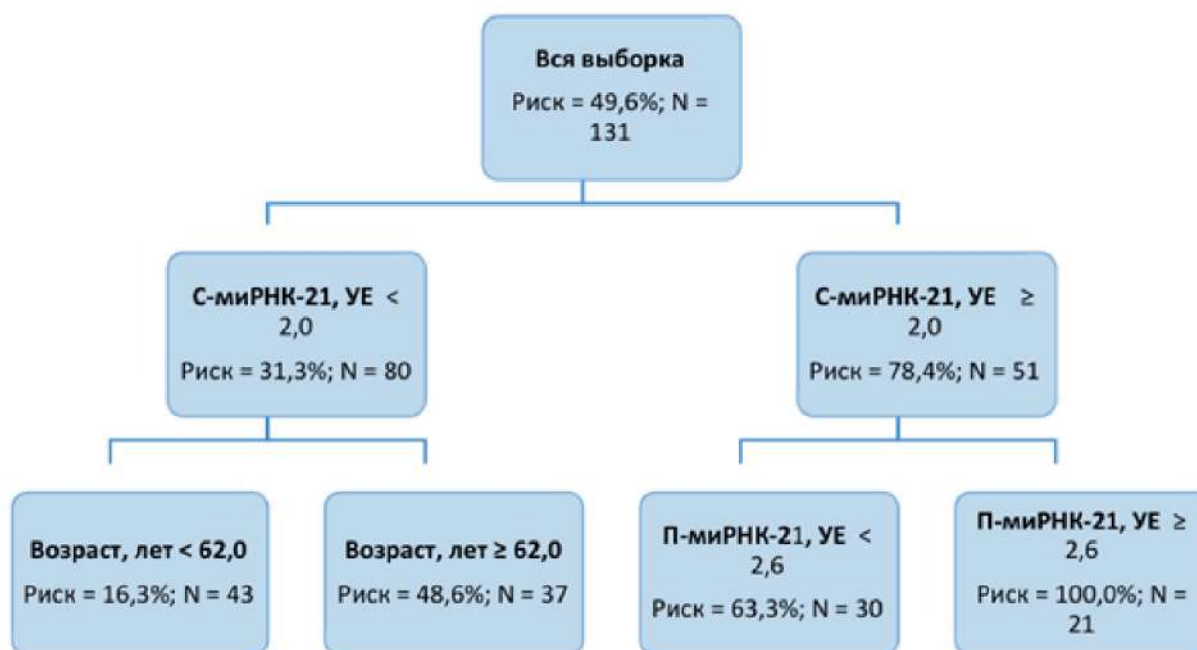


Рис. 1. Диаграмма дерева решений для показателя КРР на основе комбинации 3-х влияющих факторов. С-миРНК21 — экспрессия микроРНК-21 в слюне; П-миРНК21 — экспрессия микроРНК-21 в плазме

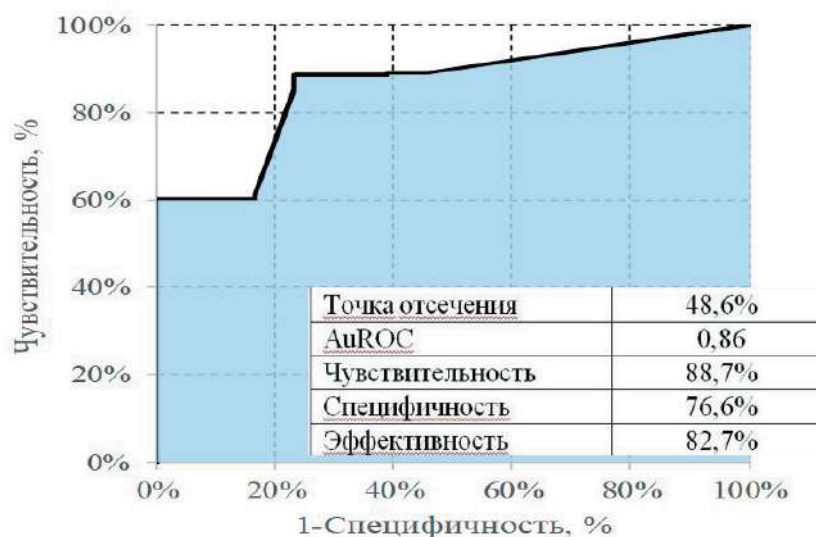


Рис. 2. ROC-кривая для дерева решений

В исследуемой группе пациентов с КРР корреляции экспрессии микроРНК-21 в слюне и плазме с возрастом и полом отмечено не было. В этой связи отличия по возрасту между контрольной группой и исследуемой группой мало существенны для общей оценки исследуемого маркера. Но отмечалась умеренная положительная корреляция между показателями экспрессии микроРНК-21 в слюне и плазме в группе КРР, что нам представляется закономерным.

Интересно, что уровень экспрессии микроРНК-21 не коррелировал со стадией заболевания (см. табл. 3). Это можно объяснить тем, что участие микроРНК-21 в онкогенезе имеет, скорее всего, качественную роль.

По результатам однофакторного анализа можно сделать вывод, что ключевыми статистически значимыми предикторами развития КРР являются повышение экспрессии микроРНК-21 в слюне и плазме, возраст старше 61 лет наряду с повышением уровня РЭА и СА-19.9. Прогностическое значение в отношении КРР таких факторов как возраст, РЭА, СА-19.9 хорошо известно [18]. Последние годы роль микроРНК-21 в плазме в качестве предиктора КРР также была показана в ряде исследований [19, 20]. В то же время, прогностическое значение экспрессии микроРНК в слюне нами продемонстрировано в представляемом исследовании впервые. Чувствительность и специфичность С-миРНК-21 представляются

достаточными для применения этого метода в качестве скрининга КРР в клинической практике. Безусловно, что С-миРНК-21 является перспективным маркером для предикции КРР, в первую очередь, в связи с неивазивностью методики. Требуется дальнейшие популяционные исследования для валидации этого маркера в качестве скринингового метода диагностики КРР.

На основании трех легко определяемых маркеров — возраста, П-миРНК-21 и С-миРНК-21 — нами предложена модель дерева решений в качестве доступного и быстрого инструмента выявления КРР в клинической практике (см. рис. 1), обладающая высокими чувствительностью и специфичностью (см. рис. 2). Дальнейшие исследования необходимы для валидации предложенной модели, в том числе для ранней диагностики КРР.

Заключение

Исследование экспрессии С-миРНК-21 ввиду доступности биоматериала, является перспективным в ранней диагностике КРР. Модель прогнозирования КРР, учитывающая экспрессию микроРНК-21 в слюне и плазме, может быть применена в клинической практике для пациентов старше 60 лет.

Вклад авторов:

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

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

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

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

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures 3rd Edition, 2015.
- Злокачественные заболевания в России в 2014 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, 2016 [Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and mortality)] / Ed. Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. M.: MNIOL im. P.A. Gercena — The MNIOL. P.A. Herzen — branch fgbu «NERC» Ministry of health of Russia, 2016 (In Russ.).]
- Verdecchia A, Francisci S, Brenner H et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data // *Lancet Oncol.* 2007;8:784-796. doi:10.1016/S1470-2045(07)70246-2
- Ciccolallo L, Capocaccia R, Coleman MP et al. Survival differences between European and US patients with colorectal cancer: role of stage at diagnosis and surgery // *Gut.* 2005;54:268-273.
- Mandel JS, Smith R. Principles of Cancer Screening. Cancer. Principles & Practice of Oncology / Eds. V.T. De Vita, Jr.S. Hellman, S.A. Rosenberg. Philadelphia, Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2008:659-676.
- Bretthauer M. Colorectal cancer screening // *J Intern Med.* 2011;270:87-98. doi:10.1111/j.1365-2796.2011.02399
- Knudsen AB, Zauber AG, Rutter CM et al. Estimation of Benefits, Burden, and Harms of Colorectal Cancer Screening Strategies: Modeling Study for the US Preventive Services Task Force // *JAMA.* 2016;315:2595-2609. doi:10.1001/jama.2016.6828
- Ransohoff DF, Sox HC. Clinical Practice Guidelines for Colorectal Cancer Screening: New Recommendations and New Challenges // *JAMA.* 2016;315:2529-2531.
- Tang JT, Fang JY. MicroRNA regulatory network in human colorectal cancer // *Mini Rev Med Chem.* 2009;9:921-6.
- Fukushima Y, Linuma H, Tsukamoto M et al. Clinical significance of microRNA-21 as biomarker in each Dukes' stage of colorectal cancer // *Oncol Rep.* 2015;33(2):573-82. doi:10.3892/or.2014.3614
- Biscaglia G, Panza A, Gentile A.M et al. Role of microRNA in the pathogenesis of colorectal cancer: possible involvement of miRNA-143 and miRNA-21. Abstracts // *Digestive and Liver Disease.* 2009;41S:S1-S167.
- Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008;105(30):10513-10518. doi:10.1073/pnas.0804549105
- Xia X, Yang B, Zhai X et al. Prognostic Role of microRNA-21 in Colorectal Cancer [Electronic resource] // *Journal Information. Plos One* [Official website]. URL: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0080426> (accessed: 10.05.2015).
- Sazanov AA, Kiselyova EV, Zakharenko AA et al. Plasma and saliva miR-21 expression in colorectal cancer patients // *J Appl Genet.* 2017;58(2):231-237. doi:10.1007/s13353-016-0379-9
- Seliverstov RYu et al. MicroRNA in monitoring of the evolution of glial cerebral tumors // *Sib. onkol. ž.* 2020;19(3):47-53. doi:10.21294/1814-4861-2020-19-3-47-53
- Реброва О. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002 [Rebrova O. Statistical analysis of medical data. Application of the application package STATISTICA. M.: MediaSphere, 2002 (In Russ.).]
- Ye M, Ye P, Zhang W et al. Diagnostic values of salivary versus and plasma microRNA-21 for early esophageal cancer // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2014;34(6):885-9.

18. Stikma J, Grootendorst DC, van der Linden PW. CA 19-9 as a marker in addition to CEA to monitor colorectal cancer // Clin Colorectal Cancer. 2014;13(4):239-44. doi:10.1016/j.clcc.2014.09.004
19. Kanaan Z, Rai SN, Eichenberger MR et al. Plasma miR-21: a potential diagnostic marker of colorectal cancer // Ann Surg. 2012;256:544-551.
20. Wang Y, Gao X, Wei F et al. Diagnostic and prognostic value of circulating miR-21 for cancer: a systematic review and meta-analysis // Gene. 2014;533:389-397.

Поступила в редакцию 05.03.2022 г.

*E.V. Kiseleva¹, F.S. Nefedev¹, A.A. Zakharenko¹,
M.I. Zaraiski^{1,2}*

A model for predicting colorectal cancer (CRC) based on determining the expression level of miRNA-21 in saliva and plasma

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of Russian Federation

Introduction. The development of new approaches to screening colorectal cancer (CRC), including those based on such molecular genetic methods as the assessment of microRNA(miRNA) expression, is an urgent clinical task. Purpose of the study. The study was aimed at development of a model for CRC prediction based on the miRNA-21 expression level in saliva and plasma.

Materials and Methods. The miRNA-21 expression levels in plasma (P-miRNA-21) and saliva(S-miRNA-21) samples obtained from 65 patients with diagnosed colon cancer (CRC group) and 66 healthy volunteers were measured by reverse transcription polymerase chain reaction and expressed in conventional expression units (CU). Correlation analysis of the levels of miRNA-21 expression in plasma and saliva with gender, age, localization and stage of the process was performed. Univariate analysis was used to identify CRC predictors. Based on a combination of leading factors, risk classes were formed with the subsequent construction of a decision tree. ROC analysis was used to estimate the quality of the simulated decision tree and the CRR predicting model. The level of statistical significance was fixed at 0.05.

Results. The P-miRNA-21 (3.71 ± 7.38 CU) and S-miRNA-21 (9.67 ± 18.52 CU) in CRC patients was higher than in healthy control ($p=0.0089$ and $p<0.0001$, respectively). The sensitivity and specificity of P-miRNA-21 >1.6 CU and S-miRNA-21 >2 CU as CRC markers were 52% and 89% and 61% and 83%, respectively. No correlation of P-miRNA-21 or S-miRNA-21 with gender, age, process localization and disease stage was found. In univariate analysis the predictors of CRC were: S-miRNA-21 >2 CU (Relative risk (CI), RR [CI]: 2.51 (1.76; 3.58)], P-miRNA-21 >1.6 CU [RR (CI): 2.41 (1.75; 3.31)], age >61 years [RR (CI): 2.65 (1.67; 4.21)], high level of cancer embryonic antigen (CEA) [RR (CI): 2.4 (1.93; 2.99)], high level of CA-19.9 [RR (CI): 2.27 (1.85; 2.78)]. An algorithm for CRC diagnostics was proposed in the form of a decision tree model based on S-miRNA-21, P-miRNA-21 and age, which has high sensitivity (88.7%) and specificity (76.6%) of the model, AuROC 0.86.

Conclusion. Evaluation of the expression miRNA-21 both in saliva and in blood plasma can be suitable non-invasive biomarkers for screening colon cancer, especially as part of the proposed diagnostic model.

Key words: molecular diagnostics, miR-21, blood plasma, saliva, real-time polymerase chain reaction, colorectal cancer

Сведения об авторах

Киселева Елена Владимировна, хирург, онколог ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, cc221@yandex.ru

Нефедьев Федор Сергеевич, хирург, онколог ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, nefedev@inbox.ru

Захаренко Александр Анатольевич, д-р мед. наук, заведующий кафедрой онкологии ФПО. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, 9516183@mail.ru

Зарайский Михаил Игоревич, д-р мед. наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, ФГБОУ ВО Северо-Западный Государственный Медицинский Университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, mzaraiski@yandex.ru

Kiseleva Elena, surgeon, oncologist at Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8 Leo Tolstoy str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation, cc221@yandex.ru

Nefedev Fedor, surgeon, oncologist at Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 197022, St. Petersburg, Leo Tolstoy str., 6–8, nefedev@inbox.ru

Zakharenko Alexander, Doctor of Medical Sciences, Professor of the department of oncology FPO at Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8 Leo Tolstoy str., Saint Petersburg, 197022, 9516183@mail.ru

Zaraiski Mikhail, Doctor of Medical Sciences, Professor of the department of clinical laboratory diagnostics with a course in molecular medicine at Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8 Leo Tolstoy str., Saint Petersburg, 197022, and at North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation, mzaraiski@yandex.ru

Т.В. Городнова¹, А.П. Соколенко^{1,2}, Х.Б. Котив^{1,3}, А.О. Иванцов¹, М.Г. Яковлева¹,
О.Е. Лавринович О.Е.¹, Н.А. Микая Н.А.¹, З.Н. Ибрагимов¹, Ю.Н. Трифанов¹,
Н.Э. Бондарев¹, О.А. Смирнова¹, К.Д. Гусейнов¹, Е.В. Бахидзе^{1,3}, И.Е. Мешкова¹,
Е.В. Константинова¹, А.Ф. Урманчеева¹, И.В. Берлев^{1,3}, А.М. Беляев^{1,3}, Е.Н. Имянитов^{1,2}

Проспективное рандомизированное исследование по оценке эффективности схемы «митомидин С и цисплатин» (MP) в сравнении со стандартной химиотерапией первой линии у больных с распространенным BRCA1/2-ассоциированным раком яичника (NCT04747717)

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

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

Введение. BRCA1-ассоциированный рак яичника (РЯ) характеризуется высокой чувствительностью к ДНК-повреждающим агентам, однако наиболее эффективная схема лекарственной терапии не определена.

Цель исследования. В рандомизированном исследовании сравнить клиническую эффективность комбинации «митомидин С и цисплатин» (MP) и «паклитаксел и карбоплатин» (ТСbP) в неoadъювантной терапии распространенного BRCA-ассоциированного РЯ.

Материалы и методы. В исследование включены 98 больных распространенным РЯ, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с 2019 по 2021 г. Были идентифицированы 16 (16%) носительниц патогенных вариантов BRCA1 и BRCA2. Больные были рандомизированы в соотношении 1:1 в экспериментальную группу для химиотерапии комбинацией митомидина С и цисплатина (MP) или группу контроля для химиотерапии по стандартной схеме комбинацией паклитаксела и карбоплатина (ТСbP).

В группе MP все 8 больных распространенным BRCA-ассоциированным РЯ продемонстрировали объективный клинический ответ на лечение, тогда как в группе ТСbP только 4 из 8 (50%) больных. Полный и умеренный патоморфологический ответ (CRS2 и CRS3) наблюдался у всех больных в группе MP и только у 5 из 8 (62,5%) в группе ТСbP.

Для оценки отдаленных результатов лечения включено 12 больных, проходивших лечение по схеме MP и 22 больные по схеме ТСbP. Медиана безрецидивной выживаемости

у больных распространенным BRCA-ассоциированным РЯ в группе MP была достоверно выше и составила 27,3 мес против 17,4 мес в группе ТСbP ($p=0,048$).

Выводы. Комбинация митомидина С и цисплатина превосходит «золотой стандарт» неoadъювантной химиотерапии у больных BRCA-ассоциированным РЯ.

Ключевые слова: рак яичника, химиотерапия, мутации BRCA1 и BRCA2

Введение

BRCA1/2-ассоциированные карциномы представляют собой специфический биологический подтип рака яичника (РЯ). Опухоли, возникающие у гетерозиготных носительниц мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, как правило инициируются соматической инактивацией оставшегося «нормального» аллеля вовлеченного гена [1–4]. В результате появляется уникальное терапевтическое окно: в то время как нормальные клетки организма сохраняют способность поддерживать целостность генома, опухолевые клетки отличаются утратой одного из модулей репарации ДНК, что делает их уязвимыми для ряда цитотоксических препаратов. В отношении PARP-ингибиторов и производных платины исключительная чувствительность BRCA1/BRCA2-дефицитных карцином убедительно продемонстрирована в нескольких крупных клинических испытаниях. Однако сведения о клинической эффективности других цитостатических препаратов по отношению к этой категории неоплазм практически отсутствуют.

В клинических рекомендациях Министерства Здравоохранения РФ от 2020 г. рекомендовано

проводить тестирование больных РЯ на носительство патогенных вариантов в генах *BRCA1* и *BRCA2* в связи с более высокой чувствительностью опухолей у пациенток с мутациями к терапии алкилирующими препаратами, производными платины и PARP-ингибиторами.

Механизм действия препаратов платины заключается в образовании двуцепочечных разрывов ДНК, что обеспечивает высокую эффективность в деструкции клеток с нарушениями в системе гомологичной рекомбинации [5]. Эти препараты являются бифункциональными алкилирующими агентами, которые вызывают химическое повреждение ДНК («платиновый аддукт») путём образования координационных связей между атомом платины и двумя основаниями (преимущественно гуаниновыми) — внутри- и межнитевых сшивок [6]. Нарушения в системе репарации из-за дефицита функции *BRCA1* и *BRCA2* приводят к аккумулярованию повреждений в клетке и запускают апоптоз, индуцированный химиотерапией [7]. Двуцепочечные повреждения являются особенно токсичными, так как обе нити повреждены, и в результате отсутствует комплементарная матрица для восстановления повреждения.

В исследованиях L.M. Bolton и соавт. (2012), D.P. Tan и соавт. (2013), C. Sun и соавт. (2014) P. Alsop и соавт. (2012) убедительно продемонстрировано, что больные BRCA-ассоциированным РЯ имеют лучший клинический ответ на фоне химиотерапии платиносодержащими препаратами [8–11]. Интересна работа D. Yang и соавт. (2011), в которой показана более высокая чувствительность опухоли к платиносодержащим препаратам у больных BRCA2-ассоциированным РЯ (в 100% случаев, у 25 из 25 больных в исследуемой группе) в сравнении с больными BRCA1-ассоциированным РЯ (в 80% случаев, у 24 из 30 больных) [12]. Исследования M.E. Moynahan (2001), J. Yun (2005), M.S. van der Heijden (2005), M. Santarosa (2009) показали высокую чувствительность клеток с дефицитом функции генов *BRCA1* и *BRCA2* к митомицину [13–16]. В исследованиях M.E. Moynahan (2001), J. Yun (2005) BRCA1-дефицитные эмбриональные стволовые клетки проявляли высокую чувствительность к митомицину. В исследовании M. Santarosa и соавт. (2009) добавление ингибиторов экспрессии *BRCA1* (HBL100, MCF7, T47D) в клеточную культуру приводило к повышению чувствительности к митомицину С и цисплатину, но не доксорубину, этопозиду [16]. Похожий результат наблюдали при использовании митомицина на BRCA1-мутантной клеточной линии HCC1937.

В ряде работ показано, что BRCA-дефицитные клеточные культуры демонстрируют гиперчув-

ствительность к митомицину, которая по результатам исследований оказалась выше, чем к препарату цисплатин. Чувствительность к митомицину является дозозависимой [13, 14, 17, 18]. При изучении эффективности митомицина на BRCA-дефицитных клеточных линиях показано, что в дозе 0,5 мкМ летальность клеток с нормальной функцией гена составила 50%, с дефицитом функции — 100%, гетерозиготы демонстрировали промежуточную чувствительность [14]. В своем исследовании M.S. Van der Heijden (2005) доказал высокую чувствительность к митомицину С и цисплатину BRCA2-дефицитной клеточной линии CAPAN1 [15]. Уменьшение чувствительности к митомицину индуцировали за счет блокады клеточного цикла в фазе G2/M.

Митомицин С (mitomycin C, MMC) с 80-х годов применяли для лечения эпителиального РЯ как в монорежиме, так и в составе комбинированной химиотерапии. По данным исследований R.H. Creech и соавт. (1985), общий ответ при применении митомицина в монорежиме составляет 23% [19]. В работе Y. Shimizu и соавт. (1998) изучали комбинацию митомицина и иринокана для лечения светлоклеточного и муцинозного РЯ. Общий ответ на лечение составил 52% [20]. В работах D.S. Alberts и соавт. (1988), R.E. Hempling и соавт. (1994), L.S. Massad и соавт. (1994) общий ответ при применении митомицина в комбинации с 5-фторурацилом составил 40% [21–23]. В исследовании C. Redman (1989) эффективность применения эпирубина с митомицином составила 30% [24]. В работе J. Zhang (2006) продемонстрирована эффективность митомицина при наличии дефекта в генах функционального комплекса анемии Фанкони (в том числе *BRCA2* и *BACH1/BRIP1*, взаимодействующих в одном общем пути FA-BRCA) на 10 клеточных линиях рака легкого [25]. В исследовании M.A. Villalona-Calero (2016) показана клиническая эффективность комбинированного лечения препаратами велипариб и митомицин у больных солидными опухолями с дефектом в генах функционального комплекса Фанкони [26].

Коллектив врачей научного отделения онкогинекологии совместно с сотрудниками отдела биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России уже на протяжении нескольких лет ведет исследования, направленные на изучение клинической эффективности митомицина С в отношении клеток с дефицитом функции генов *BRCA1* и *BRCA2*.

Клинические испытания митомицина С при РЯ ранее проводились в формате нерандомизированных испытаний у предлеченных больных РЯ — носительниц мутаций *BRCA1* [Moiseyenko и соавт., 2014], а также в комбинации с циспла-

тином в неoadьювантном режиме [Gorodnova и соавт., 2018]. Результаты этих исследований оказались весьма обнадеживающими. Так, в монорежиме митомицин С позволил обеспечить контроль заболевания в 9 из 12 (75%) случаев предлеченного РЯ, в том числе у 5 больных с клинической платинорезистентностью [Moiseyenko и соавт., 2014]. В 2018 г. опубликованы результаты пилотного исследования, включающего испытание схемы «митомицин С+цисплатин» в неoadьювантном режиме у больных BRCA1-ассоциированным РЯ [27, 28]. В это исследование было включено 12 пациенток носительниц мутации *BRCA1* 5382insC (c.5266dupC). Объективный клинический ответ зарегистрирован у всех 12 первичных пациенток, всем выполнена полная циторедуктивная операция. В 2 из 12 (17%) послеоперационных образцов ткани яичника и большого сальника остаточные опухолевые клетки не обнаружены (полный патоморфологический регресс).

С октября 2019 г. в отделении онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России стартовало проспективное рандомизированное исследование по оценке эффективности схемы «митомицин С и цисплатин» (MP) в сравнении со стандартной терапией «паклитаксел и карбоплатин» (ТСбР) в неoadьювантном режиме у больных с распространенным BRCA1/2-ассоциированным РЯ. Исследование внесено в реестр клинических испытаний при Национальном институте здравоохранения США (регистрационный номер NCT04747717). Помимо оценки стандартных клинических и морфологических показателей ответа на терапию в исследовании используются современные методы молекулярного анализа опухолевых тканей, основанные на высокопроизводительном секвенировании.

Цель исследования: в рандомизированном исследовании сравнить клиническую эффективность комбинации «митомицин С и цисплатин» и «паклитаксел и карбоплатин» в неoadьювантной терапии распространенного BRCA-ассоциированного РЯ. Положительный исход этого клинического испытания может стать основой для включения данного режима в рекомендации по лечению опухолей яичника, развивающихся у носителей мутаций.

Материалы и методы

В исследование вошли 98 больных РЯ, проходивших лечение в период с октября 2019 по май 2021 г., у которых по результатам комплексного обследования, в соответствии с рекомендациями согласительной конференции ESMO и ESGO, был установлен выраженный распространенный опухолевый процесс, что не позволяло выполнить оптимальную циторедуктивную операцию на первом этапе

комбинированного лечения [30]. Методы оценки распространенности опухолевого процесса включали: компьютерную томографию (КТ) грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием и магнитно-резонансную томографию с внутривенным контрастированием (МРТ) органов малого таза. Пациенткам было показано проведение неoadьювантной химиотерапии (НАХТ) с выполнением интервальной циторедуктивной операции с продолжением химиотерапии по той же схеме в адьювантном режиме.

Все 98 больных РЯ были подвергнуты тестированию мутаций *BRCA1/2*. Молекулярно-генетический анализ выполнялся в два этапа: тестирование повторяющихся мутаций методом аллель-специфической ПЦР, как описано в (Sokolenko и соавт., 2007), с последующим анализом кодирующей последовательности методом высокопроизводительного секвенирования у негативных в отношении частых мутаций пациенток (Sokolenko и соавт., 2020). Было идентифицировано 16 (16%) носительниц патогенных вариантов *BRCA1* и *BRCA2*. Пациентки рандомизировались в соотношении 1:1 в экспериментальную группу для химиотерапии комбинацией митомицина С и цисплатина (MP) или группу контроля для химиотерапии по стандартной схеме комбинацией паклитаксела и карбоплатина (ТСбР). Рандомизация по группам лечения осуществлялась централизованно с использованием интерактивной системы. Всем больным вне зависимости от результатов рандомизации на первом этапе планирования программы лечения, а также после завершения программы НАХТ (от 3-х до 4-х циклов) выполнялась диагностическая лапароскопия с оценкой индекса перитонеального канцероматоза в соответствии с протоколом ESGO и биопсия опухоли, по результату которой принималось решение о технической возможности выполнения интервальной циторедуктивной операции с удалением всех очагов опухоли. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Методы визуализации оценки ответа на проводимую химиотерапию включали КТ грудной клетки и брюшной полости и МРТ органов малого таза. Оценка выполнялась до начала лечения и далее после проведенных 2-, 3- и 4-х курсов каждые 4 нед после проводимого цикла химиотерапии. При наличии клинических показаний проводили также сцинтиграфию скелета, сканирование головного мозга, маммографию и УЗИ молочных желез.

Все участницы экспериментальной группы исследования подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию его результатов. Протокол был одобрен комитетом по этике ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (протокол № 15 от 17.06.2015 г.). В работе представлены промежуточные результаты испытания. В качестве основного способа оценки ответа опухоли на лечение использовались критерии RECIST 1.1. Для оценки качества жизни — опросник EORTC QLQ-C30.

В опухолевой ткани анализировали наличие и тип мутации TP53. Исследование выполнялось методом таргетного секвенирования с использованием пользовательской панели зондов как описано в Sokolenko и соавт., 2021.

Все статистические сравнения выполнены с использованием пакета IBM SPSS Statistics 26.

Результаты

В данном исследовании 8 пациенток получали НАХТ по схеме MP. 7 пациенток в экспериментальной группе были носителями мутации *BRCA1* 5382insC, еще одна участница была носительницей патогенного аллеля *BRCA2*. В группу стандартной химиотерапии по схеме ТСбР

NCT04747717: Дизайн исследования*



Рис. 1. Дизайн исследования

NCT04747717: ответ на неоадьювантную ХТ (RECIST 1.1)*

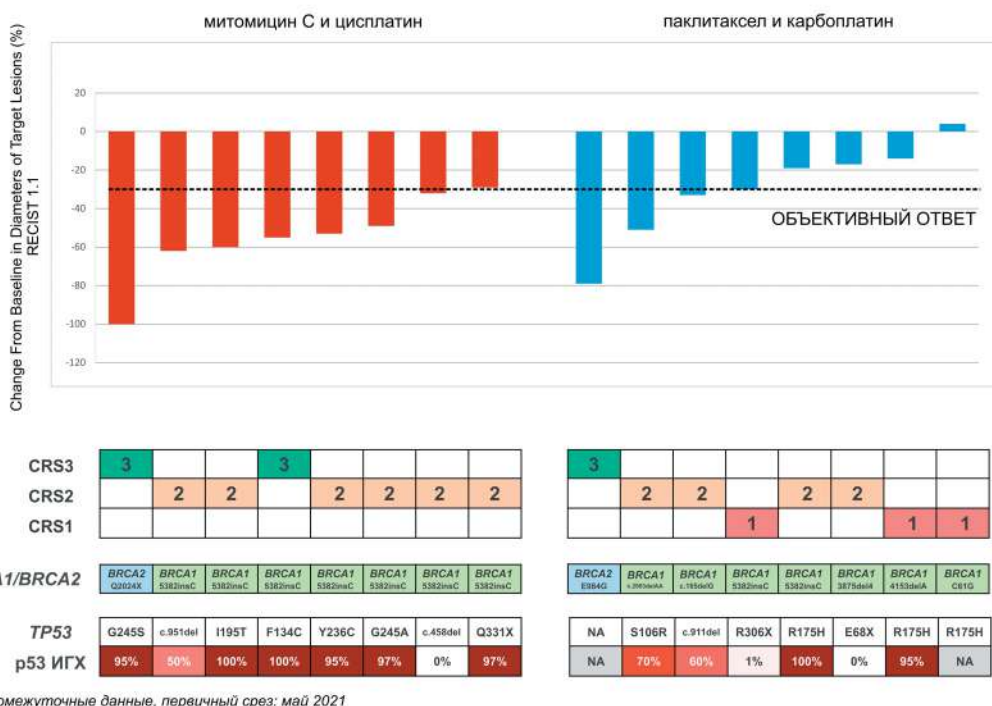


Рис. 2. Клинический и патоморфологический ответ опухоли на лечение. Представлен спектр мутаций в генах BRCA1, BRCA2, p53

было рандомизировано 7 пациенток с мутацией в гене BRCA1 и 1 пациентка с мутацией BRCA2 (спектр мутаций представлен на рис. 2).

В экспериментальной группе все 8 больных РЯ продемонстрировали объективный клинический ответ на лечение, тогда как в группе стандарта только 4 из 8 (50%) (см. рис. 2, табл. 1 и 2). 7 (87%) пациенток из группы МР получили 3-4 цикла в неоадьювантном режиме; одной пациентке (13%) потребовалось более 4-х курсов для достижения значимого клинического регресса опухоли (рис. 5). В группе ТСбР только у 4 (50%) пациенток достаточно было проведения 3-4 циклов в неоадьювантном режиме, тогда

как у остальных 4 пациенток потребовалось пролонгировать программу химиотерапии до 6 циклов, при этом у одной пациентки в группе ТСбР после проведенных 6 курсов ХТ зафиксировано прогрессирование процесса, что потребовало смены линии ХТ. У одной пациентки в группе МР после завершения полной программы химиотерапии (6 курсов) и достижения объективного ответа была начата поддерживающая системная терапия препаратами группы PARP-ингибиторов. В группе ТСбР 3 из 8 (37,5%) пациенток получили 6 курсов химиотерапии в комбинации с циторедуктивной операцией в субоптимальном объеме.

Таблица 1. НАХТ по схеме митомицин С+цисплатин у больных РЯ, носительниц мутаций BRCA1 или BRCA2

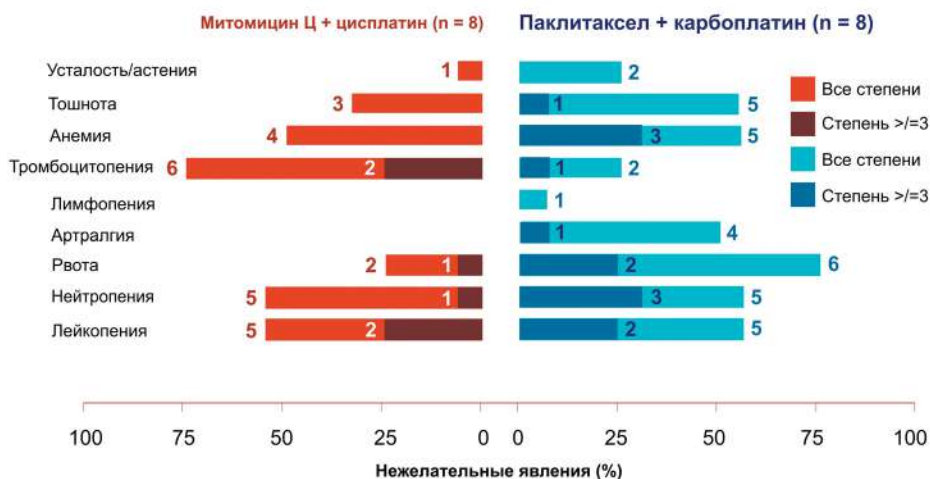
№	Возраст, лет	cTNM/ypTNM	Индекс перитонеального канцероматоза (баллы); до/после лечения	Число циклов НАХТ	RECIST (%)	Патологический регресс (сальник), баллы [29]	Токсичность, степень	Интервальная циторедуктивная операция	Безрецидивная выживаемость, месяцы
1	63	cT3cNxM0/ypT3bNxM0	9/0	3	PR (-53,4%)	2	Лейкопения 3; нейтропения 4; тромбоцитопения 3; анемия 2	Оптимальная	23,3+
2	60	cT3cNxM1lymph/ypT3cNxM1	6/0	3	PR (-61,5%)	2	Анемия 1; рвота 2; тошнота 2;	Оптимальная	21,1+
3	56	cT3cN1M1lymph/ypT3cNxM1	17/1	4	PR (-32%)	2	Тошнота 1; нейтропения 1; лейкопения 1; анемия 3	Оптимальная	16,9+
4	64	cT3cN1M1lymph/ypT3bNxM1	9/0	4	PR (-60,3%)	2	Тромбоцитопения 1; рвота 2; тошнота 2; ототоксичность 1	Оптимальная	**10,5 прогрессирование
5	52	cT3cN1M1lymph/ypT3cN0M1	12/4	2	PR (-55%)	3	Анемия 1; рвота 1; тошнота 1	Оптимальная	**11,8+
6	53	cT3cN1M0/ypT3bN1M0	30/2	2	PR (-49,7%)	2	Тошнота 1; анемия 1	Оптимальная	12,3+
7	50	cT3cNxM1lymph, ple	19/8	4*	SD (-29%)	2	Тромбоцитопения 1; лейкопения 1; рвота 2; тошнота 3	без операции	**9,7+
8	73	cT3cNxM0/ypT-0NxMo	18/0	3	CR (-100%)	3	Рвота 1; анемия 2; лейкопения 2; тошнота 2; тромбоцитопения 3	Оптимальная	19,2+

Примечание. Здесь и в табл. 2: * оценка после 4 циклов проведенной НАХТ; эти пациентки получили более 4 циклов НАПХТ; ** пациентки, получающие олапариб в поддерживающей терапии.

Таблица 2. НАХТ по схеме паклитаксел+карбоплатин у больных РЯ, носительниц мутаций BRCA1 или BRCA2

№	Возраст, лет	cTNM/ypTNM	Индекс перитонеального канцероматоза (баллы); до/после лечения	Число циклов НАХТ	RECIST (%)	Патологический регресс, баллы [29]	Токсичность, степень	Интервальная циторедуктивная операция	Безрецидивная выживаемость, месяцы
1	48	cT3cNxM1lymph/ypT3cNxM1	14/5	3	SD (-16,8%)	2	Рвота 1; атралгия 1; анемия 3; астения 1	Оптимальная	21,5+
2	40	PMЖ: cT2N1M0/ypT0N0M0 РЯ: cT3cNxM0/ypT3bNxM0	11/8	4	PR (-30,4%)	1	Атралгия 3; диарея 1; обострение гастрита 1; тромбоцитопения 1; рвота 3; лейкопения 2; нейтропения 1; тошнота 2	Оптимальная	19,5+
3	61	cT3cNxM1lymph	12/8	4	SD (-14%)	1	Рвота 1; лейкопения 2; нейтропения 1; астения 1	Без операции	0 прогрессирование
4	62	cT3cNxM1lymph/ypT3cN1M1	10/10	3	PR (-50,7%)	2	Рвота 1; тошнота 3; атралгия 1; тромбоцитопения 3; лейкопения 3; нейтропения 4	Оптимальная	10,7 прогрессирование
5	57	PMЖ: cT2N2M1 РЯ: cT3cN1M1lymph/ypT3cNxM1	12/10	4*	SD (-19,1%)	2	анемия 3; рвота 2; тошнота 2; лимфопения 1	После 6 циклов неоптимальная	**15,7
6	66	cT3cNxM1ple/ypT3cNxM1	10/6	3	SD (+3,8%)	1	Атралгия 1; анемия 1; рвота 2; тошнота 2	Оптимальная	11,2 прогрессирование
7	41	cT3cN1M1lymph/ypT3cNxM1	9/7	4*	PR (-33,4%)	2	Анемия 1; лейкопения 1; нейтропения 1; рвота 3; тошнота 4	После 6 циклов оптимальная	15,0+
8	62	cT3cNxM1lymph/ypT1bNxM1	28/0	4	PR (-78,6%)	3	Анемия 3; лейкопения 2; нейтропения 3	Оптимальная	**17,6+

NCST04747717: профиль безопасности



промежуточные данные, первичный срез: май 2021

Рис. 3. Нежелательные явления, отмеченные на фоне неoadьювантной химиотерапии в группах сравнения (по универсальной шкале токсичности CTCAE, 5-я версия)

NCST04747717: морфологический ответ на лечение

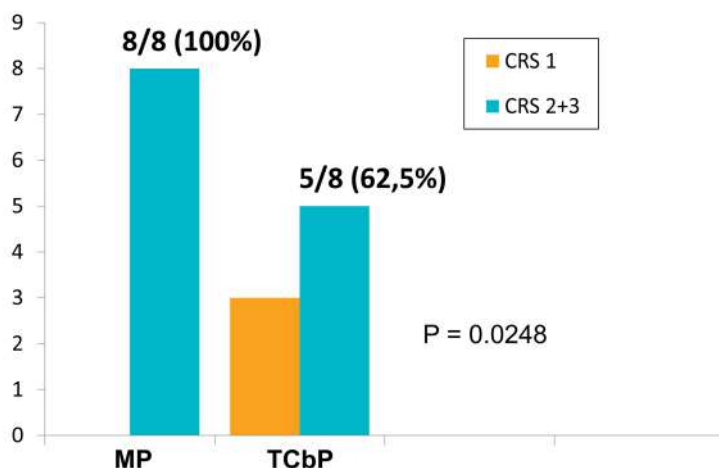


Рис. 4. Патоморфологический ответ опухоли в большом сальнике после проведенной неoadьювантной химиотерапии в группах сравнения

NCST04747717: количество циклов химиотерапии для достижения оптимальной циторедукции



Рис. 5. Оценка количества циклов в группах сравнения для достижения оптимальной интервальной циторедуктивной операции

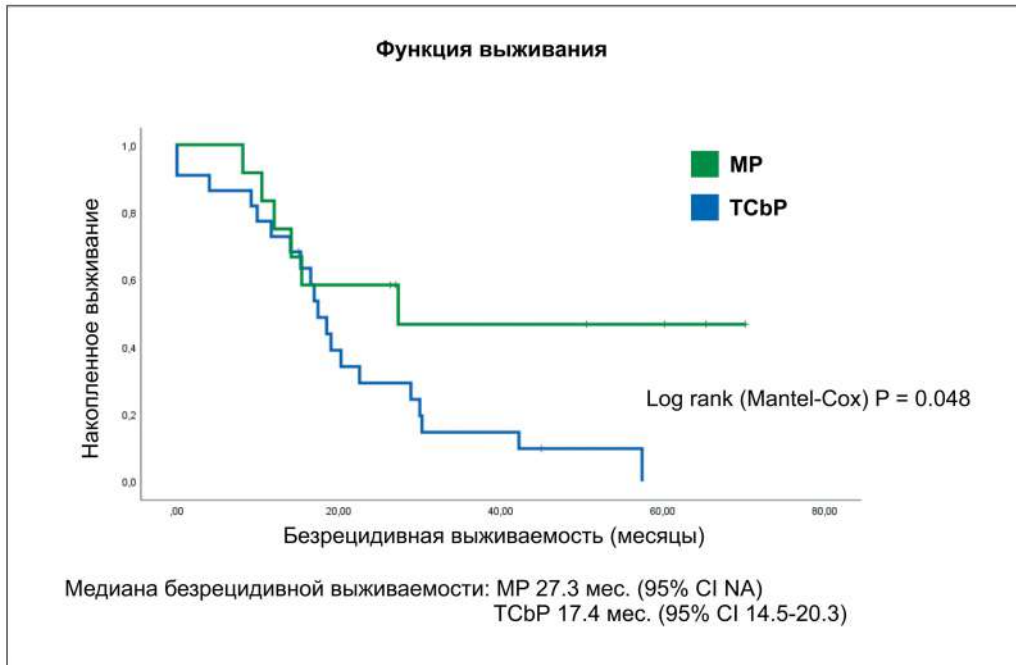


Рис. 6. Отдаленные результаты (пилотное исследование 2018 г.). Кривые безрецидивной выживаемости, построенные по методу Каплан—Майер: группа пациенток на MP против пациенток на TCbP (22 пациентки) [27, 28]

Токсичность НАХТ в группе MP была представлена главным образом тромбоцитопенией, при этом осложнения 3 степени наблюдались у 2 (25%) из 8 пациенток (см. табл. 1 и 2, рис. 3). В группе TCbP наблюдалась нейтропения, где осложнения 3–4 степени составили также 25% (2 из 8).

При патоморфологической оценке тканей удаленных во время операции был установлен полный и умеренный патоморфологический ответ (CRS2 и CRS3) согласно [29] у 8 (100%) из 8 случаев в группе MP и только у 5 (62,5%) из 8 в группе TCbP (см. рис. 2 и 4). Кроме того, у одной больной в группе MP — носительницы мутации в гене *BRCА2* зафиксирован полный патоморфологический регресс.

В нашем недавнем исследовании (Sokolenko и соавт., 2021) было продемонстрировано возможное предиктивное и прогностическое значение типа мутации TP53. В частности, миссенс-мутации R175H наблюдались только в неблагоприятной клинической группе. В настоящем исследовании у двух из трех пациенток с минимальной степенью патоморфологического регресса (CRS1) была выявлена данная аминокислотная замена (см. рис. 2).

Обсуждение

Комбинация митомицина С с цисплатином дала более обнадеживающие результаты ответа на НАХТ по сравнению с золотым стандартом. Действительно, в группе исследования все 8 больных РЯ продемонстрировали объективный

клинический ответ на лечение, тогда как в группе золотого стандарта только 4 из 8 (50%). В группе MP 7 (87%) пациенток получили 3–4 цикла в неoadьювантном режиме и одной пациентке (13%) потребовалось более 4-х курсов для достижения значимого клинического регресса опухоли. Кроме того, полный и умеренный патоморфологический ответ (CRS2 и CRS3) наблюдался у всех женщин в группе MP и только у 5 (62,5%) из 8 — в группе TCbP.

Для оценки отдаленных результатов лечения больных комбинацией цисплатина с митомицином С в неoadьювантном режиме мы проанализировали безрецидивную выживаемость у больных в группах сравнения из нашей пилотной работы 2018 г. [27, 28]. В это исследование было включено 12 пациенток, проходивших лечение по схеме MP и 22 пациентки по схеме TCbP. Все пациентки по завершению протокола исследования динамически наблюдались амбулаторной службой ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, при этом патронаж осуществлялся как в группе экспериментальной, так и стандартной химиотерапии. Медиана безрецидивной выживаемости в группе пациенток на MP была достоверно выше и составила 27,3 мес (95% CI NA) против группы пациенток на TCbP, где безрецидивная выживаемость составила 17,4 мес (95% CI 14,5–20,3) (p=0,048) (рис. 6).

Заключение

По результатам среза первичных данных настоящего рандомизированного исследования, а

также оценки результатов безрецидивной выживаемости и первого нерандомизированного исследования 2018 г. можно предполагать, что те карциномы, которые развились у пациенток с герминальной мутацией в генах *BRCA1* и *BRCA2*, характеризуются высокой чувствительностью к алкилирующим препаратам и производным платины и что комбинация митомицина С и цисплатина превосходит «золотой стандарт» НАХТ и может быть включена в рекомендации по лечению опухолей яичника.

Вклад авторов:

Городнова Т.В., Соколенко А.П., Котив Х.Б., Иванцов А.О. — разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи;

Яковлева М.Г., Лавринович О.Е., Микая Н.А., Ибрагимов З.Н., Трифанов Ю.Н., Бондарев Н.Э., Смирнова О.А., Гусейнов К.Д., Бахидзе Е.В., Константинова Е.В. — получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Урманчеева А.Ф., Берлев И.В., Беляев А.М., Имянитов Е.Н. — критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Работа поддержана грантом РФФ [19-75-10062].

ЛИТЕРАТУРА

- Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection // *Nat. Rev. Cancer*. 2012;12(1):68–78.
- Yoshida K, Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage // *Cancer Sci*. 2004;95(11):866–871.
- Tan DSP, Kaye SB. Chemotherapy for Patients with BRCA1 and BRCA2–Mutated Ovarian Cancer: Same or Different? // *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. B*. 2015;35:114–121.
- Fasano J, Muggia F. Breast cancer arising in a BRCA-mutated background: therapeutic implications from an animal model and drug development // *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol*. 2009;20(4):609–614.
- Martin LP, Hamilton TC, Schilder RJ. Platinum Resistance: The Role of DNA Repair Pathways // *Clin. Cancer Res*. 2008;14(5):1291–1295.
- Siddik ZH. Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance // *Oncogene*. 2003;22(47):7265–7279.
- Quinn JE et al. BRCA1 functions as a differential modulator of chemotherapy-induced apoptosis // *Cancer Res*. 2003;63(19):6221–6228.
- Bolton KL et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer // *JAMA. NIH Public Access*. 2012;307(4):382–390.
- Tan DSP et al. Implications of BRCA1 and BRCA2 mutations for the efficacy of paclitaxel monotherapy in advanced ovarian cancer // *Eur. J. Cancer*. 2013;49(6):1246–1253.
- Alsop K et al. BRCA Mutation Frequency and Patterns of Treatment Response in BRCA Mutation-Positive Women With Ovarian Cancer: A Report From the Australian Ovarian Cancer Study Group // *J. Clin. Oncol*. 2012;30(21):2654–2663.
- Sun C et al. The role of BRCA status on the prognosis of patients with epithelial ovarian cancer: a systematic review of the literature with a meta-analysis // *PLoS One/ed. Bishop A.J.R*. 2014;9(5):e95285.
- Yang D et al. Association of BRCA1 and BRCA2 Mutations With Survival, Chemotherapy Sensitivity, and Gene Mutator Phenotype in Patients With Ovarian Cancer // *JAMA*. 2011;306(14):1557.
- Moynahan ME, Cui TY, Jasin M. Homology-directed dna repair, mitomycin-c resistance, and chromosome stability is restored with correction of a Brca1 mutation // *Cancer Res*. 2001;61(12):4842–4850.
- Yun J et al. Hypersensitivity of Brca1-deficient MEF to the DNA interstrand crosslinking agent mitomycin C is associated with defect in homologous recombination repair and aberrant S-phase arrest // *Oncogene*. 2005;24(25):4009–4016.
- van der Heijden MS BJR, Dezentje DA, Gallmeier E et al. In vivo Therapeutic Responses Contingent on Fanconi Anemia/BRCA2 Status of the Tumor // *Clin. Cancer Res*. 2005;11(20):7508–7515.
- Santarosa M et al. Premature senescence is a major response to DNA cross-linking agents in BRCA1-defective cells: implication for tailored treatments of BRCA1 mutation carriers // *Mol. Cancer Ther*. 2009;8(4).
- Gowen LC et al. BRCA1 required for transcription-coupled repair of oxidative DNA damage // *Science*. 1998;281(5379):1009–1012.
- Bhattacharyya A et al. The breast cancer susceptibility gene BRCA1 is required for subnuclear assembly of Rad51 and survival following treatment with the DNA cross-linking agent cisplatin // *J. Biol. Chem. American Society for Biochemistry and Molecular Biology*. 2000;275(31):23899–23903.
- Creech RH et al. Phase II study of low-dose mitomycin in patients with ovarian cancer previously treated with chemotherapy // *Cancer Treat. Rep*. 1985;69(11):1271–1273.
- Shimizu Y, Umezawa S, Hasumi K. A phase II study of combined CPT-11 and mitomycin-C in platinum refractory clear cell and mucinous ovarian carcinoma // *Ann. Acad. Med. Singapore*. 1998;27(5):650–656.
- Alberts DS, Garcia-Kendall D, Surwit EA. Phase II trial of mitomycin C plus 5-FU in the treatment of drug-refractory ovarian cancer // *Semin. Oncol*. 1988;15(3 Suppl 4):22–26.
- Hempling RE et al. Lack of activity of 5-fluorouracil plus mitomycin-C as salvage therapy in cisplatin-resistant epithelial ovarian cancer: results of a phase II trial // *Eur. J. Gynaecol. Oncol*. 1994;15(3):165–169.
- Massad LS et al. Salvage mitomycin/5-fluorouracil after platinum-based therapy for women with advanced ovarian cancer and related gynecologic malignancies // *Eur. J. Gynaecol. Oncol*. 1994;15(5):337–342.

24. Redman C et al. Phase II study of combination 4'-epidoxorubicin and mitomycin C in recurrent epithelial ovarian cancer // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1989;23(1):51–53.
25. Zhang J, Wang X, Lin C CFJ, Fei P. Altered expression of FANCL confers mitomycin C sensitivity in Calu-6 lung cancer cells // *Cancer Biol. Ther.* 2006;5(12):1632–1636.
26. Villalona-Calero MA et al. Veliparib Alone or in Combination with Mitomycin C in Patients with Solid Tumors With Functional Deficiency in Homologous Recombination Repair // *J. Natl. Cancer Inst. Oxford University Press*, 2016;108(7):djv437.
27. Городнова Т.В., Соколенко А.П., Иванцов А.О. и др. Системная терапия распространенного рака яичников у носительниц мутаций в гене BRCA1 — новые лечебные подходы: результаты проспективного нерандомизированного многоцентрового исследования // *Фарматека.* 2018;7:57–64 [Gorodnova TV, Sokolenko AP, Ivancov AO et al. Systemic Therapy for Advanced Ovarian Cancer in Carriers of Mutations in the BRCA1 Gene — New Treatment Approaches: Results of a Prospective Non-Randomized Multicenter Study // *Farmateka.* 2018;7:57–64 (In Russ.)].
28. Gorodnova TV et al. Efficacy of Neoadjuvant Therapy With Cisplatin Plus Mitomycin C in BRCA1-Mutated Ovarian Cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2018;28(8):1498–1506.
29. Bohm S. Chemotherapy response score: development and validation of a system to quantify histopathologic response to neoadjuvant chemotherapy in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma // *J Clin Oncol.* 2015;33:2457–2463.
30. Querleu D, Planchamp F, Chiva L et al. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Guidelines for Ovarian Cancer Surgery // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2017;27:1534–1542.

Поступила в редакцию 20.03.2022 г.

T.V. Gorodnova¹, A.P. Sokolenko^{1,2}, Kh.B. Kotiv^{1,3}, A.O. Ivancov¹, M.G. Yakovleva¹, O.E. Lavrinovich¹, N.A. Mikaya¹, Z.N. Ibragimov¹, Y.N. Trifanov¹, N.E. Bondarev¹, O.A. Smirnova¹, K.D. Gusejnov¹, E.V. Bakhidze^{1,3}, I.E. Meshkova¹, E.V. Konstantinova¹, A.F. Urmancheeva¹, I.V. Berlev^{1,3}, A.M. Belyaev^{1,3}, E.N. Imyanitov^{1,2}

The prospective randomized trial evaluating the efficacy of the mitomycin C and cisplatin regimen (MP) versus standard first-line chemotherapy in patients with advanced BRCA1/2-associated ovarian cancer (NCT04747717)

- ¹ N.N. Petrov NMRC of Oncology, Saint Petersburg, Russia
- ² St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia
- ³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

Introduction. BRCA1-associated ovarian cancer (OC) is characterized by high sensitivity to DNA-damaging agents, however, the most effective drug therapy regimen is not defined.

Aim. To compare the clinical efficacy of the combination «mitomycin C and cisplatin» (MP) and «paclitaxel and carboplatin» (TCbP) in neoadjuvant therapy of BRCA-associated ovarian cancer in the randomized trial.

Methods. The study involved 98 patients with advanced ovarian cancer, who were treated at N.N. Petrov NMRC of Oncology (St Petersburg, Russia) from 2019 to 2020. Sixteen carriers of pathogenic variants of BRCA1 and BRCA2 were identified. The patients were randomized at the ratio 1:1 into the experimental group for chemotherapy with the combination of mitomycin C and cisplatin (MP), or into the control group for standard chemotherapy with the combination of paclitaxel and carboplatin (TCbP)

Results. All 8 patients of the advanced BRCA-associated ovarian cancer demonstrated the objective clinical response to treatment in the MP group, whereas only 4 of 8 (50%) patients achieved the same in the TCbP group. Complete and moderate pathomorphologic response (CRS2 and CRS3) was observed in all women in the MP group and only in 5 of 8 (62.5%) patients in the TCbP group.

Twelve patients receiving MP regimen 22 patients who followed the TCbP regimen were included for long term outcomes assessment. Median recurrence-free survival in the MP group was significantly higher than in the TCbP group: 27.3 months versus 17.4 months (p=0.048).

Conclusions. The combination of mitomycin C and cisplatin is superior to the «gold standard» of neoadjuvant chemotherapy in patients with BRCA-associated OC.

Key words: ovarian cancer, chemotherapy, mutations BRCA1 and BRCA2

Сведения об авторах

Городнова Татьяна Васильевна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, t.gorodnova@mail.ru

Соколенко Анна Петровна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, доцент кафедры общей и молекулярной медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Котив Христина Богдановна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ле-

нинградская, 68, Ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.

Иванцов Александр Олегович, д-р мед. наук, ученый секретарь, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68.

Яковлева Мария Георгиевна, врач, отделение онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68.

Лавринович Ольга Евгеньевна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68.

Микая Николай Александрович, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68.

Ибрагимов Заур Намигович, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68.

Трифанов Юрий Николаевич, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68.

Бондарев Николай Эдуардович, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68.

Смирнова Ольга Алексеевна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68.

Гусейнов Константин Джамильевич, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68.

Бахидзе Елена Вилльевна, д-р мед. наук, научный сотрудник отделения онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68.

Мешкова Ирина Евгеньевна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68.

Константинова Елена Владимировна, канд. мед. наук, врач клинко-диагностического отделения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68.

Урманчеева Адель Федоровна, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, заведующая учебной частью кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.

Берлев Игорь Викторович, д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующий отделением онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.

Беляев Алексей Михайлович, д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, заведующий кафедрой онкологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.

Имянитов Евгений Наумович, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, заведующий кафедрой общей и молекулярной медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2.

Gorodnova T.V., MD, PhD, Researcher of the Department of Oncogynecology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St.-Petersburg, 174644, t.gorodnova@mail.ru

Sokolenko A.P., MD, PhD, Researcher of the Department of Tumor Biology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St.-Petersburg, 174644, docent of the Department of General and molecular medical genetics, St-Petersburg State Pediatric Medical University of MoH of Russia, 2 Litovskaya str., St.-Petersburg, 194100.

Kotiv Kh.B., MD, PhD, Researcher of the Department of Oncogynecology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St.-Petersburg, 174644, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, NWSMU named after I.I. Mechnikov of MoH of Russia, 41 Kirochnaya str., St.-Petersburg, 191015.

Ivantsov A.O., DSc, academic secretary, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St.-Petersburg, 174644.

Yakovleva M.G., MD, Department of Oncogynecology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St.-Petersburg, 174644.

Lavrinoich O.E., MD, PhD, Researcher of the Department of Oncogynecology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St.-Petersburg, 174644.

Mikaya N.A., MD, PhD, Researcher of the Department of Oncogynecology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St.-Petersburg, 174644.

Ibragimov Z.N., MD, PhD, Researcher of the Department of Oncogynecology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St.-Petersburg, 174644.

Trifanov Yu.N., MD, PhD, Researcher of the Department of Oncogynecology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St.-Petersburg, 174644.

Bondarev N.E., MD, PhD, Researcher of the Department of Oncogynecology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St.-Petersburg, 174644.

Smirnova O.A., MD, PhD, Researcher of the Department of Oncogynecology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St.-Petersburg, 174644.

Guseinov K.D., MD, PhD, Researcher of the Department of Oncogynecology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St.-Petersburg, 174644.

Meshkova I.E., MD, PhD, Researcher of the Department of Oncogynecology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St.-Petersburg, 174644.

Konstantinova E.V., MD, PhD, Health-Care Center, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St.-Petersburg, 174644.

Urmancheeva A.F., MD, DSc, Leading Researcher of the Department of Oncogynecology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St.-Petersburg, 174644, Head of curriculum of Oncology, NWSMU named after I.I. Mechnikov of MoH of Russia, 41 Kirochnaya str., St.-Petersburg, 191015.

Berlev I.V., MD, DSc, Head of the Department of Oncogynecology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St.-Petersburg, 174644, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, NWSMU named after I.I. Mechnikov of MoH of Russia, 41 Kirochnaya str., St.-Petersburg, 191015.

Belyaev A.M., MD, DSc, Director of NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St.-Petersburg, 174644, Head of the Department of Oncology, NWSMU named after I.I. Mechnikov of MoH of Russia 41 Kirochnaya str., St.-Petersburg, 191015.

Imyanitov E.N., MD, DSc, Professor, 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., Pesochny, St.-Petersburg, 174644, Head of the Department of Tumor Biology St-Petersburg State Pediatric Medical University of MoH of Russia, 2 Litovskaya str., St.-Petersburg, 194100

*О.Ю. Щелкова¹, Е.А. Сушенцов², Д.И. Софронов², Д.К. Агаев³, Е.Б. Усманова²,
Л.И. Вассерман¹, Г.Л. Исурина¹*

Динамика основных параметров качества жизни пациентов с опухолями костей таза после эндопротезирования индивидуальными имплантатами

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

² ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва

Представлены результаты динамического исследования основных параметров качества жизни 24 пациентов (средний возраст $44,42 \pm 3,13$ лет; 14 (58,3%) мужчин) с опухолевым поражением костей таза, которым в НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина выполнялось органосохраняющее лечение в объеме удаления опухоли с реконструкцией дефекта индивидуальными имплантатами, созданными посредством 3D-печати. Использованы два принятых в международных исследованиях инструмента диагностики качества жизни онкологических пациентов и авторский «Опросник качества жизни пациентов, перенесших операции на костях таза», включающие 28 показателей. Результаты исследования свидетельствуют об отсутствии существенной положительной динамики общего показателя качества жизни, снижение удовлетворенности физической и социальной активностью, что связано с неоправданно высокими ожиданиями пациентов в отношении жизненной успешности после органосохраняющей операции; отмечается клинически оправданное усиление неврологической симптоматики. Проведен корреляционный анализ показателей качества жизни с другими характеристиками больных. Оказалось, что выраженность болевого синдрома после эндопротезирования отрицательно взаимосвязана с общим физическим состоянием пациента и функциональным результатом эндопротезирования, положительно — с возрастом и комплаентностью. Представлен клинический пример динамики показателей качества жизни после эндопротезирования с хорошим функциональным результатом.

Ключевые слова: опухоли костей таза, аддитивные технологии, эндопротезирование, качество жизни, болевой синдром, динамика

Введение

В настоящее время роль психологических и социальных факторов в течении и лечении онкологических заболеваний не вызывает сомнения. Поэтому все более актуальными становятся вопросы адекватного психологического сопровождения лечебного процесса, целенаправленной и научно обоснованной психологической помощи больным на всех этапах лечения с опорой на индивидуальные психосоциальные ресурсы преодоления стресса болезни и адаптации к новым возможностям и ограничениям, связанными с болезнью. Для реабилитации больных с опухолями костей таза на современном этапе развития онкологии и хирургии особый интерес представляет изучение психологических и социальных аспектов и факторов эффективности новейшего хирургического лечения — индивидуального эндопротезирования с использованием 3D-технологий.

Важно отметить, что злокачественные опухоли костей тазового кольца являются сложной клинической проблемой современной онкологии. Первичные злокачественные опухоли костей составляют около 1,0–1,03 случая на 100 тыс. населения, в России ежегодно регистрируется около 1,5 тыс. новых случаев сарком костей [1]. В 10–15% случаев саркомы локализуются в костях таза, наиболее часто это хондросаркома, остеосаркома и саркома Юинга [2]. Пациенты, у которых опухолевый процесс локализован в костях таза, обладают худшим онкологическим и функциональным прогнозом, чем пациенты с локализацией опухоли в длинных костях. Это объясняется рядом причин, таких как трудная и несвоевременная диагностика заболевания, поздняя обращаемость за специализированной помощью, сложная анатомическая зона, близкое расположение органов малого таза и крупных сосудисто-нервных пучков, что существенно затрудняет выполнение радикальных операций и

проведение адекватных реконструкций. Дополнительно социальный аспект этой проблемы неразрывно связан с тем, что чаще всего данной патологией страдают люди молодого и трудоспособного возраста. До недавнего времени основным методом лечения при опухолевых поражениях костей таза являлись калечащие операции в объеме межподвздошно-брюшной ампутации, которые приводили к глубокой функциональной и социальной инвалидизации пациентов, что определило необходимость поиска новых вариантов решения этой проблемы.

С внедрением современных методов химиотерапии, применением инновационных хирургических техник, развитием анестезиологии и реанимации стало возможным проведение органосохраняющего лечения пациентов с опухолями костей таза и достижение более высоких показателей выживаемости [3]. На фоне этих успехов встал вопрос об адекватной реконструкции оперированных сегментов костей таза для обеспечения хороших функциональных результатов и адекватной социальной реабилитации данного контингента больных. Исследования в области внедрения компьютерного моделирования в онкоортопедию заложили фундамент для создания индивидуальных имплантов, в том числе и с помощью 3D-принтинга [8, 14]. Развитие современных технологий в медицине и технике обеспечило прорыв в создании индивидуальных протезов, в том числе, на основе 3D-принтинга сплавами титана, что закономерно привело к расширению показаний для выполнения органосохраняющих и функциональных операций [19]. Основными преимуществами применения компьютерных и аддитивных технологий являются персонализированный подход, который обеспечивает биомеханическое соответствие импланта и скорость производства по сравнению с традиционными методами изготовления имплантов.

В этих условиях актуальным для клинической медицины становится вопрос всесторонней оценки результатов лечения и, в первую очередь, функциональных возможностей и качества жизни пациентов после высокотехнологичного лечения. В то же время в современной литературе представлены лишь отдельные исследования, посвященные проблеме качества жизни пациентов с опухолевым поражением костей таза [11, 21], в том числе в связи с хирургическим лечением. Так, Salunke и соавт. [21] обращают внимание на важность рационального выбора тактики лечения и адекватного объема хирургического вмешательства для пациентов с опухолевым поражением таза, что позволяет достигать наилучших функциональных результатов и поддерживать качество жизни больных на оптимальном уровне. D.A. Müller и R. Saranna [17] также подчер-

кивают, что пациенты с тазовыми метастазами нуждаются в различных видах лечения в зависимости от индивидуального случая каждого пациента для достижения наилучшего качества жизни, включая позднюю стадию заболевания. В исследовании X. Liu и соавт. [15] представлены результаты хирургического лечения пациентов с опухолевым поражением костей таза с применением технологий 3D-моделирования. Авторы заключают, что 3D-технологии позволяют сократить время операции и снизить кровопотерю. Высокотехнологичное лечение пациентов с опухолевым поражением костей таза увеличивает безопасность хирургического вмешательства и уменьшает рецидивирование после резекции опухоли по сравнению с традиционной терапией. Помимо этого, высокотехнологичное лечение с реконструкцией таза позволяет улучшить качество жизни пациентов. В отечественной клинической психологии, онкопсихологии и онкологии подобных исследований ранее не проводилось.

В связи с этим коллективом авторов, сотрудников Санкт-Петербургского государственного университета и Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, была предложена программа динамического изучения качества жизни больных с опухолевым поражением костей таза, перенесших эндопротезирование индивидуальными имплантами.

Цель исследования состояла в сравнительном изучении основных параметров качества жизни больных с опухолями костей таза в дооперационном периоде и после высокотехнологичной операции эндопротезирования индивидуальными имплантами, а также изучении взаимосвязи показателей качества жизни с рядом клинических и психосоциальных характеристик.

Материалы и методы

Исследование проводилось в два этапа: при поступлении больного в онкологический стационар (до операции) и при контрольном обследовании (через 6 мес после операции). При поступлении в стационар все пациенты проходили стандартное онкологическое обследование, диагноз подтверждался морфологическим исследованием, персонализировано для каждого больного определялся онкологический и функциональный прогноз. При благоприятном прогнозе пациенту рекомендовалось лечение с реконструкцией дефекта тазового кольца индивидуальным имплантом. Индивидуальные импланты разрабатывались совместно с биоинженерами на основании персонализированных данных пациента, полученных при компьютерной томографии. После согласования дизайна импланта хирургом и биоинженером протез изготавливался посредством аддитивных технологий на 3D-принтере из сплавов титана, сертифицированных для изготовления медицинских имплантов. После изготовления имплант подвергался постпроцессингу, контролю качества, стерилизации, после чего он поступал в клинику для проведения операции.

Материал исследования. Оперировано 24 пациента (14 мужчин и 10 женщин). Средний возраст пациентов составил $44,4 \pm 3,1$ лет. Основным показанием для хирургического лечения были саркомы костей таза (в 13 случаях — хондросаркома, в 4 — остеосаркома, по 1 случаю плеоморфная и паростальная саркомы), в 2 случаях пациенты оперированы по поводу метастазов рака почки, в 3 — доброкачественных поражений костей. В индивидуальной карте пациента фиксировались анамнестические и клинические данные обследования, онкологический прогноз, медико-биологические, демографические, социально-психологические характеристики, а также основные параметры качества жизни и функциональный результат эндопротезирования с применением аддитивных технологий (по параметрам: боль, функция, ходьба, походка и др.) пациентов, получающих лечение в отделе общей онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Все пациенты были исследованы психологом в период подготовки к оперативному лечению и в послеоперационном периоде.

Анализ социально-демографических характеристик показал, что в группе исследованных пациентов с опухолевым поражением костей таза преобладали лица с высшим образованием (58,3%), имеющие в момент поступления в онкостационар постоянную работу (58,3%), состоящие в устойчивых семейных отношениях (66,7%) и воспитывающие детей (66,7%). Более половины пациентов (58,3%) имели первую (2 чел.), вторую (7 чел.) или третью (5 чел.) группу инвалидности в связи с основным заболеванием.

В дополнение к социально-демографическим характеристикам на основании данных, полученных с помощью специально разработанного структурированного интервью, были проанализированы важные психосоциальные компоненты лечения — комплаентность пациента и взаимоотношения с лечащим врачом. Результаты частотного анализа показали, что подавляющее большинство пациентов комплаентно относились к обследованию (87,5%), назначениям врача, касающимся лекарственного лечения (91,7%) и образа жизни (87,5%), активно интересовались информацией о своей болезни, прогнозе, методах лечения (70,9%), имели доверительные отношения с врачом (83,3%).

Методы исследования. Для определения динамики основных параметров качества жизни больных с опухолями костей таза был использован комплекс методов, принятых в международных научных исследованиях и позволяющих оценить как объективные ограничения жизнедеятельности в связи заболеванием, так и субъективное отношение пациентов к своему состоянию и жизненной ситуации, сложившейся в связи с ним.

1. Специализированный «Опросник качества жизни при онкологической патологии» («Quality of Life Questionnaire-Core 30» — EORTC QLQ-C30) [7, 10] разработан Группой Оценки качества жизни (Study Group on Quality of Life) при Европейской Организации Лечения и Исследования Рака (European Organization for Research and Treatment Cancer — EORTC), апробирован во многих международных [23, 24], а также в отечественных [12, 16], исследованиях, включает 30 вопросов и состоит из шкалы «Общая оценка качества жизни, связанного со здоровьем», пяти функциональных шкал («Физическая активность», «Ролевая активность», «Эмоциональная активность», «Когнитивная активность», «Социальная активность»), трех симптоматических шкал: («Слабость», «Тошнота/рвота», «Боль») и шести одиночных пунктов (одышка, нарушение сна, потеря аппетита, констипация, диарея, финансовые затруднения) [4]. Шкалы опросника имеют разную направленность: в функциональных шкалах более высокая оценка соответствует более высокому уровню качества жизни; в симптоматических шкалах и одиночных пунктах, напротив, более высокому уровню качества жизни соответствует меньшая шкальная оценка.

2. Дополнительный (к специализированному опроснику качества жизни QLQ-C30) модуль качества жизни пациентов с опухолями костей «Bone metastases»-22 (BM 22), использующийся для изучения специфических симптомов, отражающих качество жизни пациентов со злокачественными новообразованиями в костях. Модуль состоит из 22 вопросов, имеет 2 функциональные шкалы («Общее функционирование» и «Психосоциальные аспекты») и 2 шкалы симптоматики («Локализация боли» и «Характер боли»). Разработанная авторами русскоязычная версия модуля BM-22 прошла полную психометрическую проверку и используется в научных исследованиях (Усманова и соавт., 2019) [5].

3. Авторский «Опросник качества жизни пациентов, перенесших операции на костях таза» («Quality of Life Questionnaire Pelvic Bone Tumor» — QLQ PBT-30). Используется в настоящем исследовании впервые с целью апробации. Как и другие опросники качества жизни, QLQ PBT-30 содержит общую шкалу качества жизни, связанного со здоровьем («Общее состояние здоровья») функциональные шкалы («Физическая активность», «Социальная активность», «Сексуальная активность») и симптоматические шкалы («Боль», «Утомление», «Эмоциональные проблемы», «Неврологические симптомы», «Сексуальные проблемы»). Диапазон шкальных оценок — от 0 до 100. Чем больше значение оценок функциональных шкал и шкалы общего статуса здоровья, тем выше уровень функционирования в соответствующей области (чем меньше болезнь ограничивает жизненные возможности пациента, тем выше уровень качества жизни); для симптоматических шкал более высокие значения соответствуют большей выраженности симптома и, соответственно, низкому качеству жизни.

4. Для субъективной оценки выраженности болевого синдрома использовалась 10-балльная визуально-аналоговая шкала интенсивности боли VAS Pain [22]. Для объективной врачебной оценки выраженности болевого синдрома использовалась пятиградусная шкала (0-4), предложенная R.G. Watkins [23].

Математико-статистическая обработка данных проводилась с помощью программ SPSS 20.0 и Excel XP. Статистически значимые различия количественных показателей качества жизни и выраженности болевого синдрома, измеренных на разных этапах хирургического лечения больных с опухолями костей таза, получены с использованием критерия знаковых рангов Вилкоксона. Проведен корреляционный анализ измеренных показателей с использованием ρ -критерия Спирмена, а также частотный анализ (для номинативных признаков).

Результаты

Динамика основных параметров качества жизни и выраженности болевого синдрома анализировались с учетом и в контексте экспертной врачебной оценки общего состояния пациента (от 10 до 100 баллов: до 20 баллов — очень тяжелое состояние, 100 баллов — признаков заболевания и жалоб нет), предложенной D.A. Karnofsky [13].

Согласно полученным данным средняя оценка общего состояния пациентов с опухолями костей таза до операции составила $76,25 \pm 2,07$, что соответствует градации «обслуживает себя полностью, но нетрудоспособен», после операции (в среднем — через 6 мес) — $80,48 \pm 3,13$ («сохраняет активность с трудом, есть симпто-

мы»); отмеченное возрастание средней оценки общего состояния пациентов после операции по сравнению с периодом до операции статистически не значимо.

В табл. 1 приведены результаты сравнительного анализа основных параметров качества жизни пациентов с опухолевым поражением костей таза, измеренных в периоды до и после хирургического лечения.

Данные, представленные в таблице, свидетельствуют, что пациенты с опухолевым по-

ражением костей таза после хирургического лечения имеют более высокую общую оценку качества жизни, связанного со здоровьем (QL-2), по сравнению с дооперационным периодом. Несмотря на то, что рост этого показателя не достигает уровня статистической значимости, все же можно говорить о намечающейся тенденции к изменению образа жизни после операции, расширению функциональных возможностей пациентов и, как следствие, возрастании субъективной удовлетворенности

Таблица 1. Средние значения шкальных оценок опросников качества жизни в группе пациентов с опухолевым поражением костей таза до и после хирургического лечения

Названия и стандартные обозначения шкал опросников качества жизни M±m		До операции M±m	После операции	Достоверность различий
Опросник качества жизни при онкологической патологии (EORTC QLQ C-30)				
QL-2	Общая оценка качества жизни	53,75±4,25	57,29±7,12	
Функциональные шкалы				
PF-2	Физическая активность	59±5,33	54,17±8,00	p<0,05
RF-2	Ролевая активность	58,33±7,70	47,9±12,38	0,05<p<0,1
EF	Эмоциональная активность	69,17±4,99	70,83±7,72	
CF	Когнитивная активность	85,83±3,88	87,5±4,17	
SF	Социальная активность	68,33±7,64	60,42±11,76	0,05<p<0,1
Симптоматические шкалы				
FA	Слабость	37,22±4,43	40,27±5,53	p<0,05
NV	Тошнота и рвота	1,66±1,66	4,16±2,72	
PA	Боль	43,33±6,33	35,42±11,11	
DY	Одышка	15,00±4,50	12,5±6,00	
SL	Нарушения сна	33,33±7,26	29,17±9,84	
AP	Потеря аппетита	5,00±2,70	16,00±8,90	
CO	Констипация	10,00±4,26	0	
DI	Диарея	5,00±2,73	4,17±4,17	
FI	Финансовые затруднения	43,33±6,88	54,17±10,8	
Дополнительный модуль «Bone metastases-22» (BM22)				
BMPS	Локализация боли	22,00±4,22	20,83±5,56	
BMPC	Характер боли	22,22±3,61	25,00±8,59	
BMFI	Общее функционирование	63,33±5,35	66,15±7,65	
BMFA	Психосоциальные аспекты	36,94±4,06	48,61±9,14	
«Опросник качества жизни пациентов, перенесших операции на костях таза» (QLQ PBT-30)				
PBT-GH	Общее состояние здоровья	59,26±3,74	64,58±8,59	
Функциональные шкалы				
PBT-PA	Физическая активность	25,31±4,74	38,89±10,50	
PBT-SA	Социальная активность	18,52±4,00	13,89±5,85	
PBT-SexA	Сексуальная активность	37,65±8,62	50,00±15,14	
Симптоматические шкалы				
PBT-P	Боль	52,78±4,67	47,51±8,73	
PBT-F	Утомление	45,10±8,16	43,10±8,77	
PBT-EA	Эмоциональные проблемы	45,68±5,74	44,44±11,69	
PBT-NS	Неврологические симптомы	30,00±6,31	37,5±8,10	p<0,05
PBT- SP	Сексуальные проблемы	55,56±7,86	45,83±8,77	

жизнью. Этот процесс отличается длительностью, но важно отметить, что операция с использованием индивидуального 3D-импланта, позволяющая сохранить конечность, не меняет критически жизнь пациента и не требует подчинить жизненный уклад изменившимся обстоятельствам, как это случается при калечащих операциях, при этом радикально избавляя пациента от злокачественного новообразования. Также важно подчеркнуть, что органосохраняющая операция не ставит перед пациентом задачи справиться с последствиями эмоциональной травмы, неизбежной при калечащем лечении.

Результаты исследования показывают также, что в послеоперационном периоде в среднем отмечается тенденция к снижению ролевой и социальной активности, увеличение астенической и неврологической симптоматики. Такие изменения могут быть поняты в контексте неизбежного снижения качества жизни при онкологическом заболевании и особенностей раннего реабилитационного периода после хирургического лечения в значительном объеме. В то же время обращает внимание возрастание, хотя и не достигающее уровня статистической значимости, сексуальной активности (показатель PBT-SexA) и уменьшение сексуальных проблем (PBT-SP) пациентов, отмеченное ими при заполнении специализированного опросника качества жизни спустя несколько месяцев после операции, что является крайне важным при заболеваниях, локализующихся в области таза. Как правило, сексуальная активность пациентов с подобной локализацией опухолевого процесса снижается из-за нарушения функций тазовых органов. Учитывая достаточно молодой возраст пациентов с опухолевым поражением костей таза, отметим, что сохранение и, тем более, увеличение сексуальной активности — важный аспект в лечении, психологической реабилитации и оптимизации качества жизни данной группы больных.

По данным опросника QLQ PBT-30 в послеоперационном периоде пациенты отмечают нарастание неврологических расстройств органов малого таза, что, в первую очередь, может быть обусловлено объемом выполняемого радикального хирургического вмешательства и данный факт может указывать на необходимость создания индивидуальной программы реабилитации, направленной на восстановление функций органов малого таза.

В табл. 2 приведены результаты сравнительного изучения выраженности болевого синдрома в периоды до и после операции (по оценке пациента и по оценке лечащего врача).

Таблица 2. Средние значения шкальных оценок выраженности болевого синдрома пациентов с опухолевым поражением костей таза до и после хирургического лечения

Шкалы оценки выраженности интенсивности боли	До операции	После операции
	M±m	M±m
VAS Pain (диапазон оценок: 0-10)	3,26±0,50	1,70±0,41
Шкала R. Watkins (диапазон оценок: 0-4)	1,08±0,22	0,65±0,17

Как можно видеть, субъективная оценка интенсивности боли в пораженной области, также как и экспертная оценка врача, в среднем снижается после операции по сравнению с дооперационным периодом, однако в обоих случаях (субъективной и объективной оценки боли), различия не достигают уровня статистической значимости.

На следующем этапе исследования был проведен корреляционный анализ для установления закономерной взаимосвязи между клинико-биологическими характеристиками пациентов и общим показателем качества жизни, связанного с онкологическим заболеванием. Выявлено, что этот показатель (QL-2), полученный в дооперационном периоде, положительно коррелирует с функциональным результатом эндопротезирования (MSTS_F) ($p=0,52$; $p<0,05$). Таким образом, чем выше субъективная удовлетворенность пациента качеством жизни в период подготовки к операции, тем выше ее объективный результат по параметру «функции». Полученные данные отражают значение эмоционального фактора в лечении пациентов онкологического профиля.

Результаты корреляционного анализа показали также наличие отрицательных взаимосвязей между показателем QL-2 и значениями симптоматических шкал «Боль» ($p=-0,59$; $p<0,05$), «Утомление» ($p=-0,65$; $p<0,01$), «Эмоциональные проблемы» ($p=-0,73$; $p<0,01$), Неврологические симптомы ($p=-0,65$; $p<0,01$) и «Сексуальные проблемы» ($p=-0,58$; $p<0,05$). Полученный результат является закономерным: чем меньше выражены физические и психологические проблемы, отраженные в показателях симптоматических шкал специализированного опросника для больных с опухолями костей таза QLQ PBT-30, тем выше удовлетворенность пациентов качеством жизни в условиях болезни.

Учитывая важность выраженности болевого синдрома для оценки результатов хирургического лечения и субъективной удовлетворенности качеством жизни пациентов с опухолевым поражением костей таза, были изучены взаимосвязи значений шкал VAS (субъективная оценка боли) и Watkins (экспертная оценка боли) в до- и послеоперационных периодах с клинико-биологическими показателями и шкальными оценками опросников качества жизни. Результаты корреляционного анализа представлены в табл. 3.

Таблица 3. Взаимосвязь выраженности болевого синдрома с клинико-биологическими характеристиками и качеством жизни пациентов с опухолевым поражением костей таза

Показатели	До операции	После операции	До операции	После операции
	(VAS-1)	(VAS-2)	(Watkins-1)	(Watkins-2)
Возраст	0,42*	0,48*		
VAS-1	1,00		0,91**	
VAS-2		1,00		0,89**
Watkins-1	0,91**			
Watkins-2		0,89**		
Karnofsky-1	-0,79**		-0,83**	-0,75**
Karnofsky-2		-0,85**		
Лекарственный комплаенс		0,46*		0,60**
Приверженность режиму		0,65**		0,71**
Поиск информации о болезни		0,46*		0,63**
Потеря аппетита (QLQ C-30)			-0,52*	
Функциональный результат эндопротезирования				
Боль		-0,90**		-0,79**
Функции		-0,78**		-0,65**
Эмоциональное восприятие		-0,93**		-0,86**
Дополнительные средства		-0,53*		
Ходьба		-0,45*		
Походка		-0,78**		-0,60**
Общая оценка результата		-0,85**		-0,71

* Корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя).

** Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).

При анализе результатов, представленных в табл. 3, обращает внимание, что наиболее насыщенными корреляционными связями являются шкальные оценки выраженности боли, полученные в отдаленном послеоперационном периоде (VAS-2 и Watkins-2), а также то, что из всего многообразия изученных характеристик (Информационная карта, заполненная на каждого пациента, содержит 143 показателя) наиболее тесные положительные взаимосвязи субъективная и объективная оценка выраженности боли имеют с нарушениями комплаенса: чем больше выражена боль, тем чаще пациент нарушает предписанный прием лекарств, режим ограничения физической активности, тем меньше он интересуется различными аспектами болезни и лечения. Подобная взаимосвязь, по-видимому, объясняется негативным эмоциональным состоянием, возникающим на фоне болевых ощущений и усиливающим деструктивные поведенческие тенденции, в том числе нарушения комплаенса. Одновременно шкальные оценки выраженности боли высоко статистически значимо отрицательно коррелируют с разными параметрами, в совокупности характеризующими функциональный результат эндопротезирования с применением индивидуальных имплантов. Кроме того, оценки выра-

женности болевого синдрома практически не коррелируют со шкалами опросников качества жизни. Исключение составляет показатель симптоматической шкалы «Потеря аппетита» (методика QLQ C-30), отрицательно взаимосвязанный с Watkins-1 — чем больше выражена боль, тем хуже аппетит.

Заключение

В современной литературе отмечается особая трудность органосохранного хирургического лечения пациентов с опухолями костей таза [18]. Ранее пациенты с подобной патологией, чаще всего относящиеся к группе трудоспособного населения и достаточного молодого возраста, были вынуждены проходить калечащее лечение, в большинстве случаев ведущее к неспособности продолжать активную жизнь и профессиональную деятельность.

Современные технологии хирургического лечения открыли пациентам с опухолями костей таза новые возможности сохранения качества жизни на уровне, позволяющем обслуживать себя самостоятельно, продолжать профессиональную деятельность, поддерживать социальную активность и сохранять сексуальные функции.

Появление более выраженных неврологических симптомов у пациентов в послеоперационном периоде является закономерным. В зарубежной практике также отмечается усиление неврологической симптоматики после обширных операций на костях таза у 5 из 6 пациентов [20].

В связи со значительным объемом хирургического вмешательства и течением онкологического процесса в послеоперационном периоде качество жизни снижается по сравнению с периодом до операции, что также может быть обусловлено изначально завышенными ожиданиями в отношении собственной успешности после органосохраняющей операции и соответствует ряду современных концепций, в которых уровень качества жизни, связанного со здоровьем, оценивается как степень соответствия между ожиданиями или надеждами человека и его настоящим опытом [9]. При этом необходимо отметить, что зачастую пациенты в предоперационном периоде недооценивают тяжесть болезни и серьезность возможных последствий заболевания.

Этот факт еще раз подчеркивает необходимость психологического вмешательства в форме психокоррекционной и психолого-просветительской работы не только в периоде послеоперационной реабилитации, но и в период подготовки пациента к эндопротезированию, что обуславливает необходимость комплексного подхода к лечению данной группы пациентов.

При этом перспективы клинико-психологических исследований в этой области связаны с дальнейшим изучением психологических факторов качества жизни пациентов с целью разработки соответствующих программ их функциональной, социальной и психологической реабилитации.

Ниже представлен клинический пример, отражающий особенности и результаты оперативного лечения, а также динамику основных параметров качества жизни пациентки с опухолью костей таза после эндопротезирования индивидуальным имплантом.

Пациентка Е., 33 года, диагноз — паростальная остеосаркома левой подвздошной кости G1T2N0M0 (Ib стадия). Особенностью данного наблюдения явилось то, что опухолевый процесс с подвздошной кости распространялся на верхнюю треть бедра, вовлекая тазобедренный сустав. Для выполнения радикальной операции пациентке необходимо было выполнить расширенную экстраартикулярную резекцию, включающую часть подвздошной кости и верхнюю треть бедренной кости (рис. 1).

Учитывая благоприятный онкологический и функциональный прогнозы, пациентке было предложено хирургическое лечение с рекон-

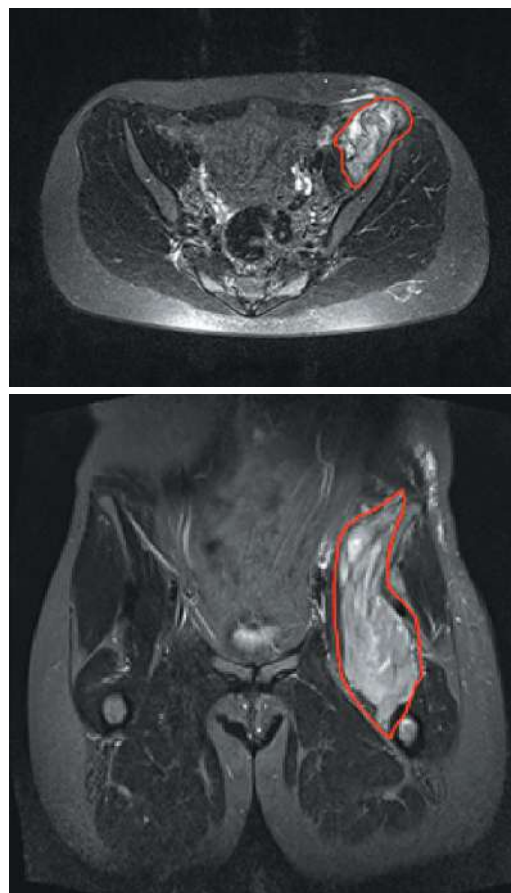


Рис. 1. Данные МРТ исследования костей таза. Опухоль вовлекает подвздошную и бедренную кости и тазобедренный сустав

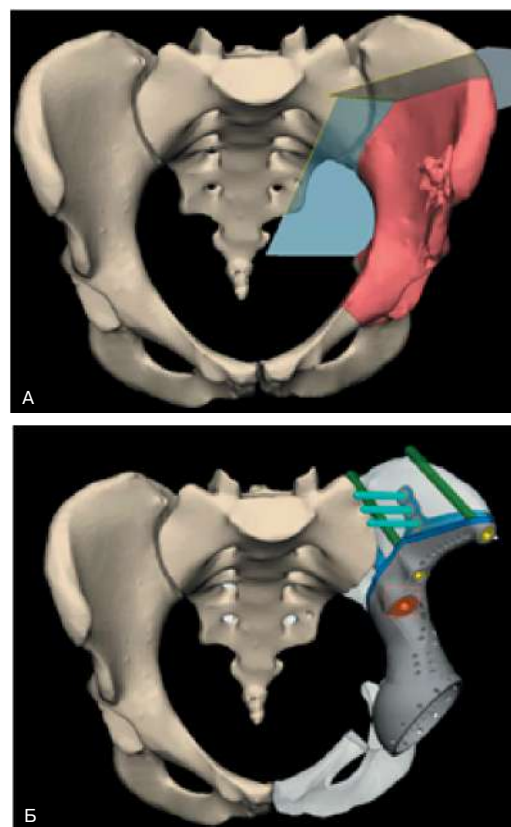


Рис. 2. Этапы компьютерного моделирования. а — определение радикальных границ резекции, б — компьютерный дизайн индивидуального протеза костей таза

струкцией дефекта индивидуальным имплантом. Для этого при помощи компьютерного моделирования были определены радикальные границы резекции костей и с учетом этих данных был разработан индивидуальный имплант. На рис. 2 представлены этапы компьютерного моделирования оперативного вмешательства (*in silico*).

После изготовления импланта и предоставления его в клинику пациентке было выполнено

хирургическое вмешательство в объеме межподвздошно-брюшной экстраартикулярной резекции костей таза слева с замещением дефекта индивидуальным имплантом костей таза и модульным онкологическим эндопротезом проксимального отдела бедренной кости. Время операции составило 9 ч 30 мин, кровопотеря 1700 мл, послеоперационный период протекал гладко, рана зажила первичным натяжением (рис. 3).

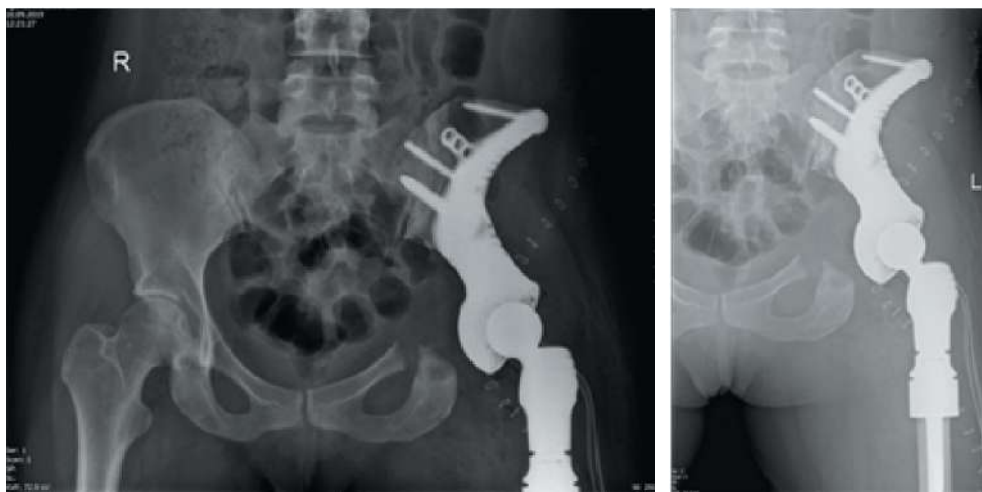


Рис. 3. Рентгенологический контроль установки импланта после операции

Таблица 4. Основные показатели качества жизни пациентки Е

Названия и стандартные обозначения шкал опросников качества жизни		До операции	После операции
Опросник качества жизни при онкологической патологии (EORTC QLQ C-30)			
QL-2	Общая оценка качества жизни	58	67
Функциональные шкалы			
PF-2	Физическая активность	67	60
RF-2	Ролевая активность	100	67
EF	Эмоциональная активность	75	67
CF	Когнитивная активность	83	83
SF	Социальная активность	50	67
Симптоматические шкалы			
FA	Слабость	33	44
NV	Тошнота и рвота	0	0
PA	Боль	33	17
DY	Одышка	0	33
SL	Нарушения сна	33	33
AP	Потеря аппетита	0	33
CO	Констипация	0	0
DI	Диарея	0	0
FI	Финансовые затруднения	33	0
Дополнительный модуль «Bone metastases-22» (BM22)			
BMPS	Локализация боли	33	13
BMPC	Характер боли	33	11
BMFI	Общее функционирование	50	79
BMPA	Психосоциальные аспекты	28	72
Оценки общего состояния и выраженности болевого синдрома			
Шк. Karnofsky (10-100)		70	90
VAS Pain (0-10)		6	0
Шк. Watkins (0-4)		2	0

Пациентка была вертикализована на 7-е сутки в ортезе и с дополнительными средствами опоры. В послеоперационном периоде пациентке проводилась ранняя функциональная и психологическая реабилитация. Через 6 мес был проведен основной курс реабилитации. Период наблюдения составляет 15 мес, без признаков прогрессирования основного заболевания, функциональный результат по системе MSTTS оценивается в 22 балла, что соответствует хорошему результату.

Динамика показателей качества жизни после перенесенного эндопротезирования и курса реабилитации пациентки Е. представлена в табл. 4.

Индивидуальные результаты пациентки Е. соответствуют полученным среднегрупповым результатам сравнительного анализа показателей качества жизни в периоды до и после. Даже при хорошем объективно зафиксированном функциональном результате операции и общем самочувствии, динамика показателей качества жизни не является однозначно положительной. Так, табл. 4 показывает, что положительную динамику имеют: общая оценка качества жизни, удовлетворенность своей социальной активностью и другими психосоциальными аспектами жизни; одновременно уменьшился уровень выраженности боли, ограничивающей жизненные возможности пациентки. Наряду с этим уменьшилось значение функциональных шкал «физическая активность», «ролевая активность», «эмоциональная активность» и увеличилось значение симптоматических шкал «слабость», «одышка», «потеря аппетита», что указывает на нарастание неудовлетворенности своим физическим и психологическим самочувствием в этих доменах. Расхождение между объективным результатом лечения и субъективной удовлетворенностью качеством жизни убедительно показывает значение психологических факторов для оптимизации лечения и реабилитации больных.

Финансирование:

Исследование проводится при поддержке гранта РФФИ № 19-013-00154 А

ЛИТЕРАТУРА

- Алиев М.Д., Сушенцов Е.А. Современная онкоортопедия // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012;4:3–10 [Aliiev MD, Sushentsov EA. Modern onco-orthopedics // Sarcomas of bones, soft tissues and skin tumors. 2012;4:3–10 (In Russ.)].
- Алиев М.Д., Мусаев Э.Р., Сушенцов Е.А. Хирургическое лечение метастазов рака почки в кости таза // Онкоурология. 2006;2:21–25 [Aliiev MD, Musaev ER, Sushentsov EA. Surgical treatment of metastases of kidney cancer in the pelvic bone // Oncourology. 2006;2:21–25 (In Russ.)].
- Сушенцов Е.А., Мусаев Э.Р., Софронов Д.И. и др. Замещение дефектов костей таза у онкологических больных индивидуальными имплантами. Опыт лечения 20 пациентов // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2020;1:5–13 [Sushentsov EA, Musaev ER, Sofronov DI et al. Replacement of pelvic bone defects in cancer patients with individual implants. Experience in the treatment of 20 patients // Sarcomas of bones, soft tissues and tumors of the skin. 2020;1:5–13 (In Russ.)].
- Усманова Е.Б., Сушенцов Е.А., Щелкова О.Ю. Качество жизни пациентов с опухолями костей // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2015;1:55–61 [Usmanova EB, Sushentsov EA, Shchelkova OYu. Quality of life in patients with bone tumors // Sarcomas of bones, soft tissues and skin tumors. 2015;1:55–61 (In Russ.)].
- Усманова Е.Б., Щелкова О.Ю., Исурин Г.Л. и др. Опросник качества жизни для пациентов с онкоортопедической патологией // Консультативная психология и психотерапия. 2019;2(104):147–166 [Usmanova EB, Shchelkova OYu, Isurina GL et al. Questionnaire for the quality of life for patients with onco-orthopedic pathology // Consultative psychology and psychotherapy. 2019;2(104):147–166 (In Russ.)].
- Щелкова О.Ю., Усманова Е.Б. Качество жизни и психологические характеристики больных с опухолевым поражением костей // Вестник Санкт-Петербургского университета, Серия 12. 2015;3:64–76 [Shchelkova OYu, Usmanova EB. Quality of life and psychological characteristics of patients with bone tumors // Bulletin of St. Petersburg University, Series 12. 2015;3:64–76 (In Russ.)].
- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology // Journal of National Cancer Institute. 1993;85:365–375.
- Abudu A, Grimer RJ, Cannon SR et al. Reconstruction of the hemipelvis after the excision of malignant tumours // J Bone Joint Surg. 1997;79:773–779.
- Bakas T, McLennon SM, Carpenter JS et al. Systematic review of health-related quality of life models // Health Qual Life Outcomes. 2012;10:134.
- Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Sullivan M. QLQ C-30 Scoring Manual / EORTC Study Group on Quality of Life. Brussels, 1995:50.
- Haidukewych GJ. Metastatic disease around the hip: maintaining quality of life // J Bone Joint Surg Br. 2012;22–25.
- Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP) // Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63:240–252.
- Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. MacLeod CM (Ed), Evaluation of Chemotherapeutic Agents. Columbia University Press, 1949;196.

14. Kim D, Lim JY, Shim KW et al. Sacral Reconstruction with a 3D-Printed Implant after Hemisacrectomy in a Patient with Sacral Osteosarcoma: 1-Year Follow-Up Result // *Yonsei Med J.* 2017;58(2):453–457.
15. Liu X, Liu Y et al. Combined Application of Modified Three-Dimensional Printed Anatomic Templates and Customized Cutting Blocks in Pelvic Reconstruction After Pelvic Tumor Resection // *J Arthroplasty.* 2019;34(2):338–345.
16. McKenzie L, van der Pol M. Mapping the EORTC QLQ C-30 onto the EQ-5D instrument: the potential to estimate QALYs without generic preference data // *Value Health.* 2009;12(1):167–171.
17. Miller DA, Capanna R. The surgical treatment of pelvic bone metastases // *Adv Orthop.* 2015(1);10.
18. Prabowo Y, Asril E, Wikanjaya R. Functional outcome of operative treatment for pelvic metastatic bone disease from primary thyroid cancer: A case series // *Int J Surg Case Rep.* 2020;66:288–297.
19. Price CH, Jaffe GM. Incidence of bone sarcoma in SW England, 1946–74, in relation to age, sex, tumor site and histology // *Br J Cancer.* 1977;36:511–22.
20. Sabourin M, Biau D, Babinet A. Surgical management of pelvic primary bone tumors involving the sacroiliac joint // *Orthop Traumatol Surg Res.* 2009;95(4):284–92.
21. Salunke AA, Shah J, Warikoo V. Surgical management of pelvic bone sarcoma with internal hemipelvectomy: Oncologic and Functional outcomes // *J Clin Orthop Trauma.* 2017;8(3):249–253.
22. Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain // *Pain.* 1976;2(2):175–184.
23. Watkins RG, Brien JPO, Jones D. Comparisons of preoperative and postoperative MMPI data in chronic back pain patient // *Spine.* 1986;11(4):385–390.

Поступила в редакцию 06.05.2021 г.

*O.Yu. Shchelkova¹, E.A. Sushentsov², D.I. Sofronov²,
D.K. Agaev³, E.B. Usmanova², G.L. Isurina¹*

Dynamics of the key parameters of quality of life in patients with pelvic bone tumors after endoprosthetics with individual implants

¹ Saint Petersburg State University

² FSBI «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin», Moscow

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

We present the findings of a dynamic study of the key parameters of quality of life in 24 patients (average age 44.42±3.13 years; 14 (58.3%) males) with pelvic bone tumors who underwent limb salvage [organ preservation] treatment at the National Medical Research Centre of Oncology named after N.N. Blokhin to the extent of tumor removal and restoration of the defect with individual implants created by means of three-dimensional printing. Used were two internationally accepted diagnostic tools for assessing quality of life in cancer patients and the author's «Quality-of-Life Questionnaire for patients who underwent surgery on the pelvic bones» covering 28 indices. The findings of the study testify to there being no significant positive dynamics of the general quality of life measure, decrease in satisfaction with physical and social activity in patients, which may be related to unreasonably high patient expectations regarding success in life after limb salvaging surgery; there is clinically justified increase in neurological symptoms. Correlation analysis of life quality indices with other characteristics of patients was performed. It turned out that the severity of pain after endoprosthetics is negatively associated with the general physical state of the patient and the functional result of endoprosthetics, and positively — with age and compliance. A clinical example of quality of life dynamics after endoprosthetics with good functional result is presented.

Key words: pelvic bone tumors, additive technologies, endoprosthetics, quality of life, pain syndrome, dynamics

Сведения об авторах

Щелкова Ольга Юрьевна, д-р психологических наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской психологии и психофизиологии, Санкт-Петербургский государственный университет; старший научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9-11, Olga.psy.pu@mail.ru

Сушенцов Евгений Александрович, канд. мед. наук, заведующий отделением онкоортопедии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, crcspine@rambler.ru

Софронов Денис Игоревич, канд. мед. наук, научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, mdsofronov@mail.ru

Агаев Дергах Камаледдин оглы, аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, adergax@mail.ru

Усманова Екатерина Бахромовна, канд. психологических наук, медицинский психолог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, usmanovakate@ya.ru

Исурина Галина Львовна, канд. психологических наук, профессор кафедры медицинской психологии и психофизиологии, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9-11, gisurina@yandex.ru

Вассерман Людвиг Иосифович, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры медицинской психологии и психофизиологии, Санкт-Петербургский государственный университет, Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9-11, l.vasserman@spbu.ru

Shchelkova Olga Yuryevna, Doctor of Psychology, Professor, Chief of the Department of medical psychology and psychophysiology, Saint Petersburg State University; senior researcher at the St. Petersburg Bekhterev Psychoneurological Research Institute, 7-9-11 Universitetskaya Emb., Saint Petersburg, Russia, Olga.psy.pu@mail.ru

Sushentsov Evgeny Aleksandrovich, PhD, chief of oncoorthopedic department, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, 24 Kashira Hwy, Moscow, 115478, Russia, crcspine@rambler.ru

Sofronov Denis Igorevich, PhD, researcher, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, 24 Kashira Hwy, Moscow, 115478, Russia, mdsofronov@mail.ru

Agaev Dergakh, Postgraduate student of Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation, 1 Ostrovityanova Str., Moscow, 117997, adergax@mail.ru

Usmanova Ekaterina Bahromovna, PhD, psychologist, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, 24 Kashira Hwy, Moscow, 115478, Russia, usmanovakate@ya.ru

Isurina Galina Lvovna, PhD, professor of the Department of medical psychology and psychophysiology, Saint Petersburg State University, 7-9-11 Universitetskaya Emb., Saint Petersburg, 199034, Russia, gisurina@yandex.ru

Wasserman Ludwig Iosifovich, Doctor of Medicine, Professor, professor of the Department of medical psychology and psychophysiology, Saint Petersburg State University, 7-9-11 Universitetskaya Emb., Saint Petersburg, 199034, Russia, l.vasserman@spbu.ru

А.П. Варуха¹, Е.С. Воробцова²

Социальная работа в онкологии

¹ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Дальнейшее развитие профессиональной социальной работы в области охраны здоровья граждан, включая участие профессиональных социальных работников в оказании медико-социальной помощи пациентам онкологического профиля, требует анализа состояния и достигнутых к настоящему времени результатов внедрения данного вида профессиональной деятельности в медицинских и иных организациях социальной сферы. В статье представлен анализ результатов научных исследований отечественных авторов, посвященных теории и практике социальной работы с онкологическими больными и их семьями на различных этапах лечебно-диагностического и реабилитационного процессов, а также при оказании паллиативной медицинской помощи. В настоящее время отмечен процесс институционализации социальной работы, в том числе медико-социальной в онкологии. Разработана концепция отечественной медико-социальной работы в онкологии, позволившая определить объекты воздействия, технологии и организационные формы ее проведения. Несмотря на созданную в стране многоуровневую систему подготовки профессиональных социальных работников, их физическое присутствие в организациях онкологического профиля и паллиативной медицинской помощи по ряду причин ограничено. Повышению качества жизни онкобольных будет способствовать внедрение полипрофессионального мультидисциплинарного подхода к оказанию медико-социальной помощи данному контингенту больных и их семьям.

Ключевые слова: обзор, социальная работа в онкологии, институционализация медико-социальной работы, медико-социальная работа в медицинских организациях онкологического профиля

Введение

Три десятилетия развития теории и практики профессиональной социальной работы в Российской Федерации способствовали расширению ее

практического применения в различных сферах, включая охрану здоровья. Участие профессиональных социальных работников в охране здоровья граждан обусловлено комплексным характером категории «здоровье», одной из составляющих которого является социальное благополучие.

У людей с нарушением здоровья, особенно страдающих тяжелыми хроническими, инвалидизирующими, а нередко и неизлечимыми заболеваниями, включая злокачественные новообразования, помимо нарушения физического состояния, а также психологического дискомфорта, отмечаются явления десоциализации по причине нарушения социального функционирования из-за изменения социального статуса, нарушения коммуникативных связей, общения, в том числе по причине стигматизации; перераспределение семейных ролей, ограничения, вплоть до полной утраты способности к трудовой деятельности, что нередко снижает финансовое положение не только самого больного, но и всей его семьи [5]. Все это способствует социальному неблагополучию, негативно влияет на качество жизни больного, а также создает дополнительные поводы к пребыванию в состоянии дистресса как самого больного, так и членов его семьи, берущих на себя заботу по организации ухода, поиску дополнительных финансовых ресурсов для оплаты расходов на лечение, услуг персонала, осуществляющего уход за больным, нередко в течение длительного периода времени. Данное обстоятельство убедительно доказывает целесообразность участия профессиональных социальных работников в оказании медико-социальной помощи таким больным на различных этапах лечебно-диагностического процесса, а также мероприятий медицинского, профессионального и социального направлений реабилитации.

Еще в начале 1990-х годов многими авторами была продемонстрирована роль социальных работников в охране здоровья населения (А.В. Мартыненко, Н.А. Кравченко, И.П. Каткова), в том числе при оказании медико-социальной помощи пациентам в медицинских организациях системы охраны материнства и детства (Н.Н. Ваганов, И.И. Гребешева, О.В. Гринина),

наркологического (Ю.В. Валентик, А.М. Вязьмин, О.В. Зыков), психиатрического (И.Я. Гурович, М.М. Кабанов) и онкологического (Е.И. Моисеенко, А.Н. Великолуг) профилей. В последующие годы было обосновано участие профессиональных социальных работников в оказании медико-социальной помощи пациентам с иными профилями патологии — заболеваниями сердечно-сосудистой системы [6], а также стоматологической патологией [7].

Закрепление статьей 20 Закона РФ от 22.07.1993 г. № 5487-1 «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» понятия «медико-социальная помощь» как комплекса мер профилактического, лечебно-диагностического, реабилитационного характера, а также мер социального характера по уходу за нетрудоспособными лицами и инвалидами, и оказываемой гражданам в организациях здравоохранения и социальной защиты медицинскими, социальными и иными работниками, создало законодательную базу для профессиональной социальной работы в данной области.

Институционализация социальной работы в онкологии

Исследователи определяют социальную работу в охране здоровья как медико-социальную работу. Значительная роль в развитии теории и методологии медико-социальной работы принадлежит А.В. Мартыненко, которым была разработана и научно обоснована концепция отечественной медико-социальной работы, определены ее цель и задачи, принципы, научно-методическое, правовое и кадровое обеспечение, предложены формы и методы (технологии), разработана базовая модель медико-социальной работы, включающая два ее направления (профилактическое и патогенетическое), а также выделены группы клиентов — объекты воздействия [1].

Следует отметить универсальность разработанной в рамках данной концепции базовой модели медико-социальной работы, позволяющей применять ее в процессе планирования и реализации профессиональной деятельности специалистов по социальной работе и социальных работников в отношении больных с различными нозологическими формами заболеваний в медицинских организациях различного профиля, включая онкологический.

Примером использования данной модели при разработке концепции медико-социальной работы в онкологии является исследование Е.И. Моисеенко, посвященное медико-социальным аспектам помощи детям с онкологическими заболеваниями. В разработанной автором концепции медико-социальной работы в онкологии

правомерно указано на ее построение на принципе междисциплинарного подхода к осуществлению помощи больным со злокачественными новообразованиями, что предполагает с целью повышения эффективности терапии и качества жизни пациентов и их семей одновременно с комплексным специальным лечением оказание им и их семьям различных видов социальной и психологической поддержки на всех этапах специализированной помощи от момента установления диагноза до выздоровления и возвращения этой категории лиц к прежнему социальному функционированию посредством участия в процессе лечения и диспансерного наблюдения помимо профессионалов-онкологов, врачей других специальностей, а также психолога и специалиста по социальной работе [8].

На основе разработанной концепции медико-социальной работы в онкологии в качестве практической ее составляющей — организационной формы оказания психологической поддержки и решения имеющихся у данной категории детей и их семей социальных проблем, по инициативе Е.И. Моисеенко впервые в отечественной онкологической практике в НИИ детской онкологии и гематологии Онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина был создан кабинет медико-социальной помощи, специалист по социальной работе которого оказывал социальное сопровождение больным и их семьям на всех этапах лечения и последующей реабилитации.

В исследовании Ю.Ю. Шурыгиной [9] на основе концепции отечественной медико-социальной работы, разработанной А.В. Мартыненко [1], предложены инновационные технологии повышения эффективности медико-социальной помощи населению за счет участия специалистов по социальной работе, использующих многообразные технологии медико-социальной работы (социальная диагностика, социальная терапия, социальная реабилитация, социальное посредничество и др.) с лицами, страдающими социально значимыми заболеваниями, как в медицинских организациях системы здравоохранения, так и в организациях социальной защиты населения Республики Бурятия.

В исследовании А.Б. Шмеркевича предложена региональная модель интегрированной медико-социальной помощи онкологическим больным, одними из элементов которой являются обеспечение непрерывного междисциплинарного подхода в оказании специализированной, паллиативной и реабилитационной помощи больным онкологического профиля при участии специалистов по социальной работе [10]. Развитие теории и практики социальной работы способствует процессу институционализации социальной работы в современной России. Этот

процесс является социально детерминируемым и динамичным, имеющим сложные механизмы функционирования и происходящим в трех направлениях — в области познания, практики и образовательной деятельности.

Как известно, социальные институты выполняют в обществе важнейшие функции — регулирование деятельности членов общества в рамках социальных отношений, создание возможностей для удовлетворения потребностей членов общества, обеспечение устойчивости общественной жизни. Ряд авторов справедливо указывают на происходящий в настоящее время в России процесс институционализации как социальной работы в целом (И.Ф. Албеговой) [11], так и медико-социальной работы в частности (А.В. Мартыненко) [12]. На основе анализа происходящего в настоящее время по мнению Е.А. Черкасовой, И.Л. Кром, И.Ю. Новичковой процесса институционализации медико-социальной работы в онкологии, авторами сформулирована ее цель — достижение максимально возможного уровня здоровья и ресоциализации лиц с онкопатологией, находящихся в сложной жизненной ситуации в связи с тяжелым заболеванием, вызывающим ограничения жизнедеятельности субъекта [13].

Развитие практики социальной работы в медицинских организациях онкологического профиля

Развитие практики социальной работы в онкологии во многом связано с хосписным движением [14]. Хосписы были одними из первых медицинских организаций, в которых появился первый отечественный опыт участия специалистов по социальной работе в оказании медико-социальной помощи неизлечимо больным [15]. В Москве первый хоспис был организован в 1994 г. по инициативе В.В. Миллионщиковой. По ее мнению, паллиативная помощь является направлением медико-социальной деятельности, цель которого улучшение качества жизни больных и их семей, оказавшихся перед лицом угрожающего жизни заболевания. Автором подчеркивается, что данная цель достигается не только благодаря предупреждению и облегчению физических страданий больного, но и удовлетворения социальных, психологических и духовных потребностей пациента и его семьи [16]. На необходимость участия специалистов по социальной работе в оказании медико-социальной помощи онкологическим больным в организациях паллиативной помощи указывает также Л.И. Матющенко [17].

В последующие годы на необходимость мер социальной поддержки как значимой составля-

ющей повышения качества жизни больных, получающих паллиативную медицинскую помощь, указывают Е.С. Воробцова, А.В. Мартыненко, С.В. Овчинникова. Авторы подчеркивают необходимость дальнейшего развития межведомственного взаимодействия специалистов медицинских организаций и организаций системы социальной защиты при оказании паллиативной медицинской помощи больным и их семьям, тем самым указывая на необходимость участия в ее оказании психологов и специалистов по социальной работе [18]. Однако, результаты проведенного Г.А. Новиковым, С.В. Рудым, М.А. Вайсманом в 2018–2020 гг. исследования показали, что физическое наличие в штате социальных работников не соответствует принятым в настоящее время нормативным требованиям введения в штат медицинских организаций паллиативной медицинской помощи должности специалиста по социальной работе (социального работника). Отсутствие данного специалиста, по мнению авторов, не способствует полноценному осуществлению мероприятий по улучшению качества жизни пациентов, как главной цели паллиативной помощи [19].

Причины отсутствия данных специалистов многообразны, на что указывают результаты проведенного в 2019 г. исследования, посвященного изучению мнения врачей, специализирующихся на оказании паллиативной медицинской помощи, о месте и роли профессиональных социальных работников в системе оказания данного вида помощи. Большинство опрошенных врачей недостаточно осведомлены о сущности, цели, задачах и технологиях социальной работы, видят профессиональные обязанности специалистов по социальной работе только лишь в доставке на дом продуктов питания и лекарств престарелым и инвалидам. Большинство врачей не знакомы с существующей в стране в течение трех десятилетий системой подготовки профессиональных социальных работников высшего и среднего звена, а также особенностями их подготовки для медико-социальной работы в медицинских организациях.

Респонденты согласны с тем, что медицинский персонал часто выполняет несвойственные ему профессиональные функции по решению возникающих у пациентов и их семей проблем социального, правового, психологического характера. Видимо, по этой причине подавляющее большинство опрошенных врачей из предложенного им в ходе опроса перечня функций немедицинского характера были готовы делегировать специалистам по социальной работе обязанности по оказанию социально-психологической, социально-правовой, социально-культурной помощи пациентам медицинских организаций

данного профиля. Практически все респонденты выразили готовность рекомендовать руководителям данных организаций ввести в штат специалиста по социальной работе (социального работника), что позволит на практике обеспечить работу полипрофессиональной команды специалистов [20]. На необходимость осуществления междисциплинарной деятельности лечащего врача, психолога, специалиста по социальной работе и юриста на всех этапах противоопухолевого лечения и реабилитации, а также после выздоровления онкобольного, указывают также Л.Н. Донских и Е.И. Моисеенко [21]. Реализация на практике полипрофессионального подхода к ведению онкобольных послужила основанием для создания в 2003 г. в НИИ ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина медико-социальной службы, целью которой явилось включение различных направлений психологической и социальной помощи детям с онкологическими заболеваниями и их семьям в программу лечения и дальнейшего диспансерного наблюдения [22].

На важность внедрения мультидисциплинарного подхода к лечению онкологического больного при участии помимо врачей-онкологов специалистов-психологов указывают А.М. Беляев, В.А. Чулкова, Т.Ю. Семиглазова (2017). По мнению авторов, онкологическое заболевание нередко несет угрозу психической травматизации вследствие проблем психологического характера, возникающих у онкологического больного. По этой причине участие профессиональных психологов как на этапе лечения, так и комплексной реабилитации онкобольных является обязательным и положительно влияющим на качество их жизни [23].

Отсутствие программ комплексной реабилитации детей с онкозаболеваниями по мнению Н.Н. Володина, А.Г. Румянцева, Г.Я. Цейтлина, Л.В. Сидоренко приводит к незавершенности процесса медицинской помощи, снижает эффективность лечения, а также ведет к нерациональному использованию затраченных средств [24]. Авторами предложена трехэтапная программа медицинской, психолого-социальной и педагогической реабилитации таких пациентов, которая начинается на госпитальном этапе еще в период лечения (I этап) и продолжается на базе реабилитационных организаций по его завершении в период ремиссии (II этап), а в дальнейшем — на этапе диспансерного наблюдения (III этап). Авторами сформулированы задачи каждого этапа, а также предложены необходимые для их решения мероприятия [25]. Примером организационной формы проведения комплексной реабилитации детей с онкозаболеваниями и их семей на постгоспитальном этапе может служить описываемый авторами опыт деятельности семейно-

го клуба, созданного в 2004 г. в Москве при организационной и научно-методической помощи ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева, в котором созданы условия для эффективной социальной психолого-педагогической реабилитации детей, перенесших онкологические заболевания и членов их семей при участии специалистов по социальной работе.

Показателен опыт полипрофессионального подхода к реабилитации детей с онкологическими заболеваниями путем организации социально-психологической службы в лечебно-реабилитационном центре «Русское поле» НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева, возглавляемой специалистом по социальной работе [26]. Деятельность данной службы сосредоточена на нескольких направлениях и реализуется посредством использования разнообразных технологий социальной работы: социально-диагностическом (социальная диагностика для анализа социальных, психологических, правовых и иных проблем ребенка-инвалида и его семьи, связанных с заболеванием и лечением); социально-адаптационном (социальная адаптация — помощь в адаптации детей и родителей к пребыванию в реабилитационном центре, социально-психологическое консультирование и коррекция — выявление и коррекция неадекватных установок родителей относительно прогноза заболевания и перспектив реабилитации ребенка, профилактика отказов от реабилитации); информационно-просветительском (социальное консультирование — организация информационной поддержки родителей по медико-социальным, юридическим и иным вопросам, формирование здоровьесберегающего поведения — проведение работы по формированию культуры здорового образа жизни ребенка и его семьи, социальное сопровождение — организация обучения ребенка в госпитальной школе, организация отдыха и досуга); социально-правовом (социально-правовое консультирование — оказание социально-правовой поддержки и содействие в получении юридической помощи по вопросам реализации прав ребенка-инвалида и его семьи, фандрайзинг — помощь семье в поиске дополнительных финансовых ресурсов, в том числе с привлечением негосударственных организаций, благотворительных фондов, спонсоров), а также научно-исследовательском и учебно-методическом направлениях [26].

Медико-социологическому обоснованию реабилитации онкологических больных, как одной из технологий восстановления социальных ролей, социальной и психологической их адаптации и социальной реинтеграции при участии специалистов по социальной работе посвящено и исследование Е.А. Черкасовой, И.Л. Кром, И.Ю. Новичковой [27]. По мнению авторов, наиболее

часто возникающие вследствие онкологического заболевания изменения показателей качества жизни в «Физической» сфере и сфере «Уровень независимости» должны учитываться в процессе медико-социальной реабилитации онкологических больных, а введение на постоянной основе в медико-социальную практику оценки качества жизни позволит оптимизировать реабилитацию больных онкологическими заболеваниями.

Как отмечает Н.В. Угушева, важное место в социальной работе с онкологическими больными принадлежит реабилитации, как методу возвращения их к прежнему социальному статусу — социальной ресоциализации [28]. По мнению автора, онкологического больного следует рассматривать как человека, находящегося в стрессовой ситуации. Длительное тяжелое телесное заболевание, госпитализация, оперативное вмешательство, отрыв от привычного окружения, изменение социального статуса, ограничения жизнедеятельности, ведущие к инвалидности, угроза смерти и другие факторы разрушают привычные стереотипы поведения, изменяют систему ценностей, перестраивают личность больного и ставят его перед проблемой адаптации к новым условиям жизни. Автор также придает большое значение участию профессиональных социальных работников в профилактике данной группы заболеваний — социальной работе просветительского характера с группами высокого риска онкологических заболеваний [28].

Качеству жизни больных онкологического профиля посвящено исследование С.И. Бояркиной, в котором изучена взаимосвязь качества жизни и социальной реабилитации данной категории больных. Рассматривая качество жизни онкологических больных на этапе ранней реабилитации, автор указывает на возможность полноценного восстановления больного и его возвращения к нормальной жизни только при осуществлении мониторинга качества жизни, прежде всего на этапе реабилитации [29].

Заключение

Проведенный анализ исследований отечественных авторов, посвященных участию профессиональных социальных работников в оказании медико-социальной помощи онкобольным и их семьям, демонстрирует, что в настоящее время в России происходит процесс институционализации социальной работы в области охраны здоровья (медико-социальной работы), цель которой заключается в достижении максимально возможного уровня здоровья и качества жизни, в том числе путем ресоциализации лиц, находящихся в сложной жизненной ситуации, связанной с нарушением здоровья. Этот про-

цесс является социально детерминируемым и динамичным, идущим в трех направлениях — в области познания, практики и образовательной деятельности. Разработанная концепция отечественной медико-социальной работы позволила адаптировать и использовать ее в сфере онкологии, определив направления (профилактическое и патогенетическое) и объекты воздействия (больной, члены семьи и его ближайшее окружение), технологии работы с ними на различных этапах лечебно-диагностического и реабилитационного процессов.

Предложены модели (организационные формы) оказания медико-социальной помощи онкобольным на этапе лечения (кабинет медико-социальной помощи в структуре организации паллиативной медицинской помощи), а также комплексной медико-социальной реабилитации онкобольных и их семей (социально-психологическая служба в реабилитационном центре) при участии полипрофессиональной команды специалистов в составе врачей-онкологов, психологов, специалистов по социальной работе. Отмечен дефицит профессиональных социальных работников в большинстве медицинских организаций онкологического профиля, а также паллиативной медицинской помощи, что создает препятствия для внедрения полипрофессионального подхода к решению комплекса медико-социальных, психологических и иных проблем пациентов и их семей как одного из путей повышения качества их жизни.

Актуальным является дальнейшее развитие межведомственного взаимодействия организаций разной ведомственной принадлежности, участвующих в оказании различных видов медико-социальной помощи онкологическим больным и членам их семей.

Вклад авторов

Варуха А.П. — обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;

Воробцова Е.С. — обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание теста рукописи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мартыненко А.В. Медико-социальная работа: теория, технологии, образование. М.: Изд-во Наука, 1999:240 [Martynenko AV. Medical and social work: theory,

- technology, education. M.: Publishing house Nauka, 1999:240].
2. Валентик Ю.В., Вязьмин А.М., Зыков О.В. и др. Теория и практика медико-социальной работы в наркологии. Архангельск: Изд-во Архангельского медицинского института, 1997;127 [Valentik YuV, Vyazmin AM, Zykov OV et al. Theory and practice of medical and social work in narcology. Arkhangelsk: Arkhangelsk Medical University Publishing House, 1997:127 (In Russ.)].
 3. Гнездилов А.В. Есть ли качество жизни у обманутого ребенка? // Социальные и психологические проблемы детской онкологии. Материалы Всероссийской конференции с международным участием. Москва, 4–6 июня, 1997 г. М., 1997;162–164 [Gnezdilov AV. Does a cheated child have a quality of life? // Social and psychological problems of pediatric oncology. Materials of the All-Russian conference with international participation. Moscow, June 4–6, 1997. M., 1997:162–164 (In Russ.)].
 4. Моисеенко Е.И. Социальный портрет семей, имеющих детей в терминальной стадии онкологического заболевания // Паллиативная медицина и реабилитация. 1998;2–3:169 [Moiseenko EI. Social portrait of families with children in the terminal stage of cancer // Palliative medicine and rehabilitation. 1998;2–3:169 (In Russ.)].
 5. Цейтлин Г.Я., Гусева М.А., Антонов А.И., Румянцев А.Г. Медико-социальные проблемы семей, имеющих ребенка с онкологическим заболеванием, и пути их решения в практике детской онкологии // Педиатрия. 2017;96:2:173–181 [Tseitlin GYa, Guseva MA, Antonov AI, Rumyantsev AG. Medical and social problems of families with a child with cancer, and ways to solve them in the practice of pediatric oncology // Pediatrics. 2017;96:2:173–181 (In Russ.)].
 6. Агеев Ф.Т., Арунуннов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010 [Ageev FT, Arununov GP, Belenkov YuN et al. Chronic heart failure. M.: GEOTAR-Media. 2010 (In Russ.)].
 7. Арунуннов С.Д., Грачев Д.И., Мартыненко А.В. Медико-социальная работа с лицами пожилого и старческого возраста с полным отсутствием зубов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2021;2:509–513 [Arutyunov SD, Grachev DI, Martynenko AV. Medical and social work with elderly and senile people with complete absence of teeth/Problems of social hygiene, health care and history of medicine. 2021;2:509–513 (In Russ.)].
 8. Моисеенко Е.И. Основные положения концепции медико-социальной работы в онкологии: Материалы Первой Всероссийской конференции с международным участием «Социальные и психологические проблемы детской онкологии» 4–6 июня 1997 г., Москва. М.: GlaxoWelcome, 1997 [Moiseenko EI. The main provisions of the concept of medical and social work in oncology: Materials of the First All-Russian conference with international participation «Social and psychological problems of pediatric oncology» June 4–6, 1997, Moscow. M.: GlaxoWelcome, 1997 (In Russ.)].
 9. Шурыгина Ю.Ю. Технологии и формы организации медико-социальной помощи на примере Республики Бурятия: Монография / Ю.Ю. Шурыгина. Улан-Удэ: Изд-во ВСГТУ, 2006:220 [Shurygina YuYu. Technologies and forms of organization of medical and social assistance on the example of the Republic of Buryatia: Monograph / Yu.Yu. Shurygin. Ulan-Ude: VSGTU Publishing House, 2006:220 (In Russ.)].
 10. Шмеркевич А.Б. Социальные риски онкологических заболеваний: междисциплинарная интерпретация // Теория и практика приоритетных научных исследований. Сборник научных трудов по материалам международной научно-практической конференции. Смоленск, 2016:72–75 [Shmerkevich AB. Social risks of cancer: interdisciplinary interpretation // Theory and practice of priority research. Collection of scientific papers based on the materials of the international scientific and practical conference. Smolensk, 2016:72–75 (In Russ.)].
 11. Албегова И.Ф. Институционализация социальной работы в современной России: теория и практика. Ярославль: Изд-во Ярославского государственного университета, 2004 [Albegova I.F. Institutionalization of social work in modern Russia: theory and practice. Yaroslavl: Yaroslavl State University Publishing House, 2004 (In Russ.)].
 12. Черкасова Е.А., Кром И.Л., Новичкова И.Ю. Институционализация медико-социальной работы в онкологии // Фундаментальные исследования. 2013;10–6:1386–1389 [Cherkasova EA, Krom IL, Novichkova Iu. Institutionalization of medical and social work in oncology // Fundamental research. 2013;10–6:1386–1389 (In Russ.)].
 13. Мартыненко А.В., Воробцова Е.С. Вопросы институционализации медико-социальной работы в Российской Федерации // Материалы VIII Международной научно-практической конференции (3–5 октября 2019 г.) Улан-Удэ: Изд-во ВСГТУ, 2019:155–157 [Martynenko AV, Vorobtsova ES. Issues of institutionalization of medical and social work in the Russian Federation // Materials of the VIII International Scientific and Practical Conference (October 3–5, 2019) UlanUde: VSGUTU Publishing House, 2019:155–157 (In Russ.)].
 14. Гамли М., Бик В., Чупятова В. Принципы и философия хосписов и паллиативной медицины. М., 1994:35 [Gamli M, Bik V, Chupyatova V. Principles and philosophy of hospices and palliative medicine. M., 1994:35 (In Russ.)].
 15. Великолуг А.Н., Панков М.Н. Первый опыт организации хосписов на европейском севере. Всероссийская конференция «Организация паллиативной помощи и методы лечения больных с распространенными формами злокачественных новообразований». М., 1995:27–29 [Velikolug AN, Pankov MN. The first experience of organizing hospices in the European north./ All-Russian conference «Organization of palliative care and treatment methods for patients with common forms of malignant neoplasms». M., 1995:27–29 (In Russ.)].
 16. Миллионщикова В.В. Основные направления хосписного движения // Умирание и смерть: философия, психология, хоспис // Ин-т философии РАН, ин-т Человека РАН, Российское благотворительное общество «Хоспис». М., 1994:109–112 [Millionshchikova VV. The main directions of the hospice movement // Dying and death: philosophy, psychology, hospice // Institute of Philosophy of the Russian Academy of Sciences, Institute of Man of the Russian Academy of Sciences, Russian Charitable Society «Hospice». M., 1994:109–112 (In Russ.)].
 17. Матющенко Л.И. Организация реабилитации и паллиативной помощи онкологическим больным // Социальные и психологические проблемы детской он-

- кологии: Материалы I Всероссийской конференции с международным участием. М., 1997 [Matyushchenko L.I. Organization of rehabilitation and palliative care for cancer patients // Social and psychological problems of pediatric oncology: Materials of the 1st All-Russian conference with international participation. M., 1997 (In Russ.)].
18. Воробцова Е.С., Мартыненко А.В., Овчинникова С.В. Социальная работа в системе паллиативной медицинской помощи // Паллиативная медицина и реабилитация. 2016;2:14–21 [Vorobtsova ES, Martynenko AV, Ovchinnikova SV. Social work in the system of palliative care // Palliative medicine and rehabilitation. 2016;2:14–21 (In Russ.)].
 19. Новиков Г.А., Рудой С.В., Вайсман М.А., Подкопаев Д.В. Роль и место социальной и психологической поддержки при оказании паллиативной медицинской помощи пациентам: результаты эпидемиологического исследования // Паллиативная медицина и реабилитация. 2021;1:5–10 [Novikov GA, Rudoi SV, Vaisman MA, Podkopaev DV. The role and place of social and psychological support in the provision of palliative care to patients: the results of an epidemiological study // Palliative medicine and rehabilitation. 2021;1:5–10 (In Russ.)].
 20. Воробцова Е.С., Мартыненко А.В., Овчинникова С.В. Мнение врачей о деятельности профессиональных социальных работников в организациях, оказывающих паллиативную медицинскую помощь // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020;2:270–274 [Vorobtsova E.S, Martynenko A.V, Ovchinnikova S.V. Opinion of doctors on the activities of professional social workers in organizations providing palliative care // Problems of social hygiene, health care and history of medicine. 2020;2:270–274 (In Russ.)].
 21. Донских Л.Н., Моисеенко Е.И. Медико-социальная служба в детской онкологии и гематологии. Материалы VI съезда детских онкологов «Достижения и перспективы детской онкологии». М., 2015:265–266 [Donskikh LN, Moiseenko EI. Medical and social service in pediatric oncology and hematology. Materials of the 6th congress of pediatric oncologists «Achievements and prospects of pediatric oncology». M., 2015:265–266 (In Russ.)].
 22. Дурнов Л.А. Медико-социальная реабилитация в детской онкологии // Социальные и психологические проблемы детской онкологии. Материалы Всероссийской конференции с международным участием. Москва, 4–6 июня, 1997 г. М., 1997:11–13 [Durnov LA. Medical and social rehabilitation in pediatric oncology // Social and psychological problems of pediatric oncology. Materials of the All-Russian conference with international participation. Moscow, June 4–6, 1997. M., 1997:11–13 (In Russ.)].
 23. Беляев А.М. и др. Онкопсихология для врачей-онкологов и медицинских психологов. Руководство / Под ред. Беляева А.М., Чулковой В.А., Семиглазова Т.Ю., Рогачева М.В. СПб.: Любавич, 2017 [Belyaev MA et al. Oncopsychology for oncologists and medical psychologists. Management / Ed. Belyaev AM, Chulkova VA, Semiglazova Tyu, Rogachev MV. St. Petersburg: Lyubavich, 2017 (In Russ.)].
 24. Цейтлин Г.Я., Сидоренко Л.В., Володин Н.Н., Румянцев А.Г. Организация медицинской и психолого-социальной реабилитации детей и подростков с онкологическими и гематологическими заболеваниями // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2014;3:59–65 [Tseitlin GYa, Sidorenko LV, Volodin NN, Rummyantsev AG. Organization of medical and psychological and social rehabilitation of children and adolescents with oncological and hematological diseases // Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2014;3:59–65 (In Russ.)].
 25. Володин Н.Н., Касаткин В.Н., Цейтлин Г.Я. и др. Стратегия медико-психолого-социальной реабилитации детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями // Онкогематология. 2015;10(1):7–15 [Volodin N.N, Kasatkin V.N, Zeitlin G.Ya et al. Strategy of medical, psychological and social rehabilitation of children with hematological and oncological diseases // Oncohematology. 2015;10(1):7–15 (In Russ.)].
 26. Цейтлин Г.Я., Кокорева М.Е., Колтаков И.А., Володин Н.Н. Психолого-социальная служба — ключевая структура в системе реабилитационной помощи в детской онкологии // Онкопедиатрия. 2015;3:363–364 [Tseitlin GYa, Kokoreva ME, Koltakov IA, Volodin NN. Psychological and social service — a key structure in the system of rehabilitation assistance in pediatric oncology // Oncopediatrics. 2015;3:363–364 (In Russ.)].
 27. Угушева Н.В. Организация социальной работы с онкологическими больными // Психологическое сопровождение детей с особыми образовательными потребностями в условиях общеобразовательного учреждения. 2013;1:131–138 [Ugusheva NV. Organization of social work with cancer patients // Psychological support of children with special educational needs in a general educational institution. 2013;1:131–138 (In Russ.)].
 28. Черкасова Е.А., Кром И.Л., Новичкова И.Ю. Медико-социологическое обоснование реабилитации онкологических больных // Современные проблемы науки и образования. 2013;2:447 [Cherkasova EA, Krom IL, Novichkova Iy. Medico-sociological substantiation of the rehabilitation of cancer patients // Modern problems of science and education. 2013;2:447 (In Russ.)].
 29. Бояркина С.И. Проблемы измерения качества жизни и инструментарий, применяемый для его оценки / Проблемы деятельности ученого и научных коллективов. Выпуск XVIII. СПб.: Гидрометеоиздат, 2002:259 [Boyarkina SI. Problems of measuring the quality of life and the tools used to assess it // Problems of the activity of a scientist and scientific teams. Issue XVIII. Saint Petersburg: Gidrometeoizdat, 2002:259 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 13.05.2022 г.

A.P. Varukha¹, E.S. Vorobtsova²

Social work in oncology

¹ Stavropol State Medical University» of the Ministry of Health of Russian Federation

² Department of Social Medicine and Social Work FSBEI HE «A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Health of Russian Federation

Further development of professional social work in the field of public health, including the participation of professional social workers in the provision of medical and social

assistance to patients with oncological profile, requires a type of professional activity in medical and other organizations in the social sphere.

The article presents an analysis of the findings of scientific research by domestic authors on the theory and practice of social work with cancer patients and their families at various stages of treatment, diagnostic and rehabilitation processes, as well as in the provision of palliative care.

Currently, the process of institutionalization of social work, in particular of medical and social work in oncology has been developed, which made it possible to determine the objects of

influence, technologies and organizational forms of its implementation. Despite the multi-level system of training professional social workers created in the country, their physical presence in oncological and palliative care organizations is limited. An increase in the quality of life of cancer patients will be facilitated by the introduction of a polyprofessional multidisciplinary approach to the provision of medical and social assistance to this contingent of patients and their families.

Keywords: overview; social work; institutionalization of medical and social work; medical and social work in healthcare organizations specialized in oncology.

Сведения об авторах

Варуха Анна Петровна, ассистент кафедры организации стоматологической помощи, менеджмента и профилактики стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России. 355017, Россия, Ставропольский край, г. Ставрополь, ул. Мира, 31, Анна. varukha@mail.ru

Воробцова Елена Сайдзяновна, канд. мед. наук, доцент, профессор кафедры социальной медицины и социальной работы ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1, docvorobtsova@gmail.com

Varukha Anna, assistant of the department of organization of dental care, management and prevention of dental diseases, Federal state budgetary educational institution of higher education «Stavropol state medical university», Ministry of health of Russia, 31 Mira str., Stavropol, 355017, Russia, Anna.varukha@mail.ru

Vorobtsova Elena, candidate of medical sciences, associate professor, professor of the department of social medicine and social work of the Federal state budgetary educational institution of higher education «Moscow State University of medicine and dentistry named after M.V. A.I. Evdokimov» of the Ministry of Health of Russia, 20 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia, docvorobtsova@gmail.com

*У.К. Масникова³, М.В. Мирочник³, О.В. Бакланова³, Э.Д. Демичев³, А.В. Тараненко^{1,3},
Т.Л. Манькова³, С.В. Орыщак³, В.В. Дворниченко^{1,2,3}*

Метастаз рака почки в языке и коже нижнего века

¹ Иркутская медицинская академия последипломного образования-филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

² ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра онкологии и лучевой терапии

³ ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г. Иркутск

Метастатические опухоли полости рта встречаются редко. Почечно-клеточный рак (ПКР) метастазирует в органы головы и шеи в 12–16% случаев. Метастазы ПКР в язык редкое наблюдение. В мировой литературе описано 63 случая метастазирования рака почки в язык. Мы приводим клиническое наблюдение метастазирования ПКР в кожу нижнего века (как начальное проявления заболевания) и в язык (через 11 мес после постановки диагноза рак почки) у одного пациента с распространенными метастазами, включая метастазы в легкие, надпочечник, головной мозг. В статье приводим обзор литературы по данной теме.

Ключевые слова: метастаз в язык, почечно-клеточный рак почки, метастаз в нижнее веко, рак почки, обзор

Введение

Метастатические опухоли полости рта встречаются крайне редко. По данным литературы, наиболее распространенными первичными опухолями, способными метастазировать в полость рта, являются новообразования легких, бронхов, плевры, пищевода, молочной железы, щитовидной железы, толстой кишки, меланомы кожи [1]. Zegarelli и соавт. проведя 6881 аутопсий пациентов со злокачественными новообразованиями, описали только 12 случаев метастазирования в язык: 4 случая — это метастазы меланомы кожи, 1 — меланомы шейки матки, 1 — метастаз рака толстой кишки, по 2 случая — рака легких и молочной железы, по 1 случаю рака поджелудочной железы и пищевода. Таким образом, процент метастатического поражения языка составляет 0,17% [2].

Метастазирование рака почки в язык — редкое наблюдение. По данным, Dapic P. и соавт., в период с 1911 по 2017 г. в мировой литературе описано 52 случая метастазирования рака почки в язык [3]. Nisi M. и соавт. приводят анализ данных 132 случаев метастазирования рака поч-

ки в полость рта, из них — 54 (41%) в язык, 33 (25%) — в нижнюю челюсть, 22 (17%) — в десну, 15(11%) в верхнюю челюсть, 6 (4%) в губу, 1 (1%) случай в мягкое небо, и 1 (1%) в слизистую щеки [4].

Мы представляем собственное наблюдение метастазирования рака почки в язык и кожу нижнего века у одного пациента.

Пациент Ш., 78 лет, направлен на консультацию к онкологу (ГБУЗ Областной онкологический диспансер г. Иркутска) с образованием на кончике языка в ноябре 2021 г. Больной заметил опухоль за месяц до обращения к онкологу, при этом отмечает её значительное увеличение в размерах в течении месяца.

При осмотре на спинке передних двух третей языка и на боковых поверхностях языка имеются множественные экзофитные листообразные образования серо-красноватого цвета, максимальным размером (на кончике языка) 5 см (рис. № 3). Выполнена биопсия образования. По патогистологическому заключению (ПГЗ) с проведением иммуногистохимии (ИГХ): гистоструктура и фенотип соответствует метастазу почечно-клеточного рака (ПКР) (в клетках опухоли обнаружили экспрессию PAX-8, Vimentin, Cyt AE1/ AE3, Ki-67) (рис. 1).

Из анамнеза известно, что ранее пациенту по месту жительства выполнили экцизионную биопсию образования кожи нижнего века, которое при гистологическом исследовании также соответствовало метастазу ПКР. Дальнейшее обследование пациент проходил в ООД. По результатам мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) брюшной полости и забрюшинного пространства обнаружены две опухоли нижней трети левой почки 31×31 мм и 24×13 мм с интенсивным накоплением контрастного вещества, образование левого надпочечника 16×14 мм, аневризма брюшной аорты с распространением на общую подвздошную артерию справа. По результатам МСКТ грудной клетки — множественные периферические образования легких от 3 мм до 11×6 мм, кальцинаты бронхопульмональных

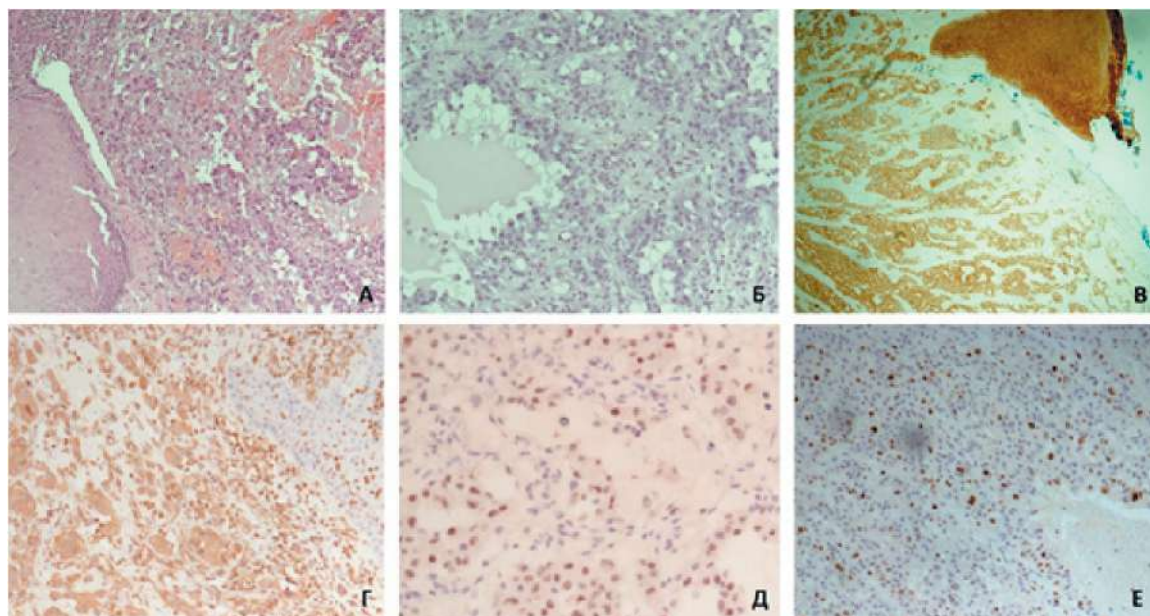


Рис. 1. Метастаз светлоклеточного почечно-клеточного рака в язык.

А, Б — гистологический препарат. Окраска гематоксилин и эозин. Ок. 10, об. 20; В — иммуногистохимический препарат. Мультицитокератины (МСК). Ок. 10, об. 10; Г — иммуногистохимический препарат. Цитоплазматическая экспрессия Vimentin. Ок. 10, об. 10; Д — иммуногистохимический препарат. Ядерная экспрессия PAX-8. Ок. 10, об. 10; Е — иммуногистохимический препарат. Ki-67. Ок. 10, об. 10.

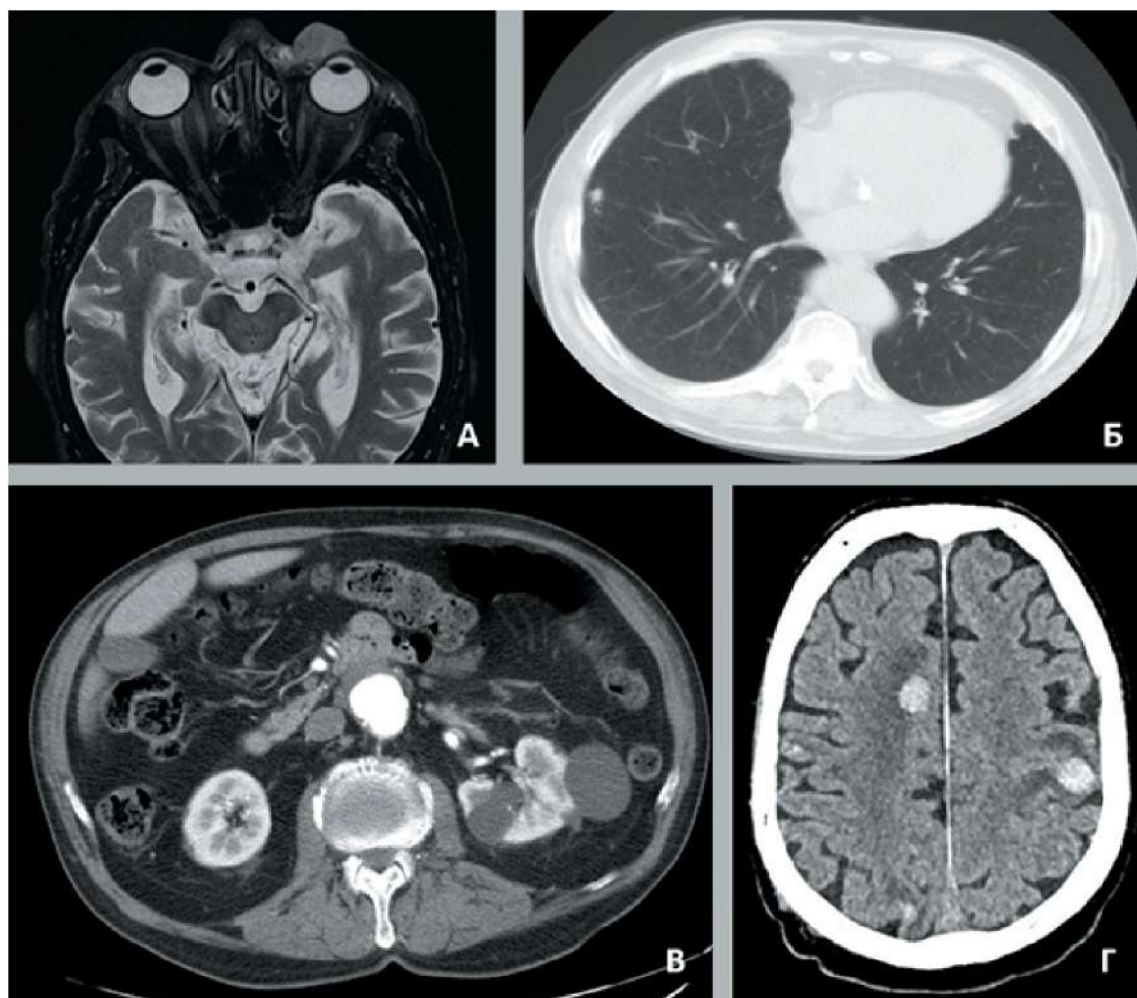


Рис. 2. А — магнитно-резонансная томография головного мозга (объемное васкуляризированное образование нижнего века левого глаза 24×18×23 мм); Б — МСКТ грудной клетки (множественные периферические образования легких от 3 мм до 11×6 мм); В — МСКТ брюшной полости и забрюшинного пространства (две опухоли левой почки 31×31 мм и 24×13 мм); Г — МСКТ головного мозга (множественные очаговые образования головного мозга, наружная и внутренняя гидроцефалия)

лимфоузлов слева. По результатам МСКТ головного мозга обнаружены множественные образования головного мозга, наружная и внутренняя гидроцефалия (рис. 2).

Таким образом, на основании жалоб, анамнеза, данных объективного осмотра и данных лабораторно-инструментальных методов исследований установлен диагноз рак (почечно-клеточный рак, светлоклеточный вариант) левой почки сT1aN0M1 с метастазами в легкие, кожу нижнего века слева, язык, головной мозг, 4 стадия. Группа прогноза IMDC — промежуточный. От предложенной циторедуктивной нефрэктомии пациент отказался. Выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия опухоли левой почки под контролем ультразвукового исследования. По цитологическому заключению: ПКР, светлоклеточный вариант, G3. Решением консилиума пациенту было назначено следующее лечение: лекарственная терапия — таблетки пазопаниб 800 мг/сут внутрь ежедневно. Циклом 30 дней.

При контрольном осмотре через месяц у пациента наблюдается положительная динамика: значительное уменьшение образований на языке (рис. 3).

Обсуждение клинического случая и обзор литературы

Почечно-клеточный рак является наиболее распространённой формой злокачественных образований почек, на его долю приходится около 90% случаев. Он обладает большим метастатическим потенциалом. Выделяют несколько гистологических вариантов ПКР: светлоклеточный (на его долю приходится около 75% случаев), папиллярный (10–15%), хромофобный (около 5%) и другие [4].

У 20–25% больных ПКР обнаруживаются отдаленные метастазы при первичном обследовании [5].

Наиболее часто отдаленные метастазы ПКР выявляются в легких (50–75%), костях (20–30%),

печени (18–40%) [3, 6, 7], региональных лимфатических узлах (66%) [8], контрлатеральной почке и головном мозге (5–8%) [5]. Метастазы ПКР в органы головы и шеи обнаруживают примерно в 12–16% [3, 6, 7]. Солитарные метастазы рака почки (РП) в органы головы и шеи встречаются у 1% пациентов [3]. Описаны также метастазы рака почки в щитовидную и молочную железы; в придаточные пазухи и полость носа (около 50 случаев в мировой литературе) [5, 7].

Кожные метастазы ПКР описывают в 3–4,6% случаев [9]. По литературным данным, за последнее десятилетие представлено только 7 случаев метастазов ПКР в кожу века [10–16].

Многообразие вторичного поражения объясняется возможным гематогенным (через артериальную и венозную системы) и лимфогенным путями. Поражая сосудистую систему почки, рак почки распространяется в системный кровоток через нижнюю полую вену, в камеры сердца, легкие, аорту. Поэтому метастазы в голову и шею, по артериовенозному пути, часто сочетаются с метастазами в легкие [3, 4, 7, 17]. При отсутствии легочных метастазов распространение опухолевого процесса возможно через паравerteбральное венозное сплетение Бэтсона, распространяющееся от черепа до крестца. Это бесклапанная система обеспечивает меньшее сопротивление распространению опухолевых эмболов в обход легких, особенно при повышении внутригрудного и внутрибрюшного давления [7, 17]. Третьим путем метастазирования является лимфогенный — через забрюшинные лимфоузлы в грудной лимфатический проток.

Метастазы ПКР в язык крайне редки. Некоторые авторы предполагают, что меньшая частота метастатического поражения языка может быть связана с тем, что скелетные мышцы секретируют несколько факторов, обладающих противоопухолевыми эффектами, такие как TNF- α , TGF- β , интерферон, агонисты аденозиновых рецепторов [18].



Рис. 3. Фото метастаза почечно-клеточного рака в язык до лечения (А), через месяц лечения пазопанибом (Б), через 5 мес лечения пазопанибом (В)

Таблица 1. Случаи метастазов ПКР в язык, как начальных проявлений заболевания

Год	Автор	Возраст	Пол	Локализация метастаза в языке	Другие отдаленные метастазы
1987	Kapoor VK [20]	70	М	Не известно	Не известно
1994	Ziyada WF [21]	59	М	Основание языка	Нет
1996	Aguirre A [22]	82	Ж	Кончик языка	Головной мозг
2008	Azam F [7]	78	М	Справа, боковая поверхность	Легкие, кости
2010	Yoshitomy I [23]	47	М	Спинка	Надпочечники, плевра, легкие
2010	Alt nel D [24]	67	М	Спинка	Легкие
2012	Balliram S [25]	72	М	Правый край	Легкие
2013	Mazeron R [26]	66	М	Спинка	Нет
2013	Ray A [18]	65	М	Передние 2/3 языка справа	Легкие, парааортальные лимфоузлы, мышцы
2014	Khobragade KH [27]	63	М	Спинка	Легкие
2015	Altuntas O [28]	70	М	Спинка	Легкие, кости, средостенные лимфоузлы, позвоночник
2017	Raiss H [29]	55	М	2/3 переднего отдела	Легкие, мышцы, подмышечные лимфоузлы
2018	Danic P [3]	51	М	Основание языка	Легкие, печень, лимфоузлы шеи
2020	Nisi M [4]	61	М	Левый край языка	Печень, парааортальные лимфоузлы, селезенка, кости, подкожные метастазы предплечья

Таблица 2. Солитарные метастазы почечно-клеточного рака в язык

Год	Автор	Возраст	Пол	Локализация метастаза в языке	Лечение метастаза в язык	Общее лечение
1994	Ziyada WF [21]	59	М	Основание языка	Эксцизионная биопсия	Хирургическое, ЛТ, интерферон
2002	Mekni A [30]	63	М	–	–	Нефрэктомия
2007	Regalado del RR [31]	81	М	–	Хирургическое	–
2013	Mazeron R [26]	66	М	Дорсальная поверхность	Брахитерапия, лучевая терапия (ЛТ) (65Гр)+ хирургическое	Нефрэктомия, сунитиниб
2014	Abbaszadeh-Bidokhty H [32]	80	М	Спинка	Хирургическое (иссечение)	Нефрэктомия, сунитиниб, сорафениб

Морфологическая картина ПКР имеет достаточно характерные особенности. Общими признаками строения для всех морфологических вариантов являются относительно небольшая величина и гиперхромность ядер, и светлая нежная цитоплазма (иногда оптически «пустая»). Иммуногистохимический профиль клеток характеризуется экспрессией PAX-8, CAIX, CD-10, RCC, Vimentin, S-100, а также эпителиальными маркерами: AE1/ AE3, CAM 5.2, EMA [19].

После исчерпывающего литературного поиска, мы обнаружили 63 описанных случая метастазирования ПКР в язык, с 1911 по 2021 г. Метастазы ПКР в язык, как начальные проявления, описаны в 14 случаях (табл. 1).

В большинстве описанных случаев (51 (79%)) пациенты мужчины, средний возраст — 51,5 лет, в 13 случаях (21%) — женщины, средний возраст 60 лет.

Поражение основания языка описано в 14 исследованиях, дорсальной поверхности (спинки) — в 20, боковой поверхности — в 13, кончика языка — в 4, не описано в 12, и 1 случай метастаза в вентральную поверхность языка. Солитарные метастазы ПКР в язык описаны в 5 случаях (табл. 2).

Среди проанализированных случаев сочетанные метастазы наблюдались у 82% пациентов, из которых метастазы в легкие отмечались в большинстве случаев [в 43 случаях (67,2%)], в кости — в 17 случаях (26,5%), в головной мозг — в 8 случаях (12,5%), в лимфоузлы (средостенные — 7, парааортальные — 4, шейные — 3, подмышечные — 1), реже — в печень и кожу по 7 случаев (10,9%), надпочечники — 6 (9,3%), контралатеральную почку и щитовидную железу — по 3 случая (4,6%), в мышцы — 4 (6,25%), в сердце, поджелудочную железу, хориоидею и селезенку — по 1 случаю (1,5%).

Удаление метастазов в язык при диссеминированном процессе носит паллиативный характер. Основной его целью является уменьшение симптомов и снижение риска осложнений, таких как дисфагия, дискомфорт, болевой синдром и кровотечение, связанных с опухолевыми массами на языке. Удаление солитарных метастазов существенно увеличивает выживаемость и улучшает качество жизни пациентов. В большинстве описанных случаев (31 из 64) лечение метастазов в язык хирургическое. Наиболее часто выполнялось иссечение метастазов, реже — резекция языка (3 случая) [33–35], частичная глоссэктомия (в одном случае) [36], глоссэктомия/резекция с лимфодиссекцией (3 случая) [3, 6, 37], в одном случае описана эмболизация левой язычной артерии при кровотечении из метастаза в язык [38]. В нескольких случаях хирургическое лечение сочеталось с лучевой терапией (ЛТ) [3, 7, 26, 39], в 2-х случаях применялась исключительно лучевая терапия [40, 41]. Inai T и соавт. описали полный регресс опухоли после ЛТ в дозе 50Гр и химиотерапии [42]. Goel MC и соавт. отметили, что ЛТ является эффективным методом паллиативной терапии метастазов в язык, несмотря на общепризнанную радиорезистентность ПКР [43]. Химиотерапия и иммунотерапия дают надежду на лечение и улучшение качества жизни пациентов. В наблюдении Shibauma T и соавт. полный регресс метастаза в язык отмечен спустя 3 мес после приема интерферона-альфа, несмотря на прогрессирование опухолевого процесса других органов [44]. В нашем случае применили мультикиназный ингибитор — пазопаниб 800 мг/сут внутрь ежедневно. Положительный эффект виден уже через месяц (см. рис. 3).

Заключение

Случаи метастазирования ПКР в язык редкое наблюдение. Метастатическое поражение языка свидетельствует о диссеминации опухолевого процесса и лечение метастазов в этом случае носит паллиативный характер. Основной целью лечения в этом случае является уменьшение симптомов и снижение риска осложнений, таких как дисфагия, дискомфорт, болевой синдром и кровотечение, связанных с опухолевыми массами на языке. Удаление солитарных метастазов существенно увеличивает выживаемость и улучшает качество жизни пациентов. Применение новых препаратов, в том числе ингибиторов тирозинкиназ, в лечении диссеминированного ПКР позволило добиться увеличения продолжительности жизни больных, а также увеличения медианы выживаемости без

прогрессирования. В описанном клиническом наблюдении интерес для практикующих врачей представляет редкость локализации метастатической опухоли и эффективность терапии ингибиторами тирозинкиназ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Hirshberg A, Buchner A. Metastatic tumours to the oral region. An overview // *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1995; 31B(6):355–60. doi:10.1016/0964-1955(95)00031-3
- Zegarelli DJ, Tsukada Y, Pickren JW, Greene GW Jr. Metastatic tumor to the tongue. Report of twelve cases // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1973; 35(2):202–11. doi:10.1016/0030-4220(73)90286-7
- Đanić P, Đanić D, Macan D. Tongue metastasis as an initial presentation of renal cell carcinoma // *Med Glas (Zenica).* 2018;15(1):52–58. doi:10.17392/932-18
- Nisi M, Izzetti R, Graziani F, Gabriele M. Renal Cell Carcinoma Metastases to the Oral Cavity: Report of 2 Cases and Review of Literature // *J Oral Maxillofac Surg.* 2020;78(9):1557–1571. doi:10.1016/j.joms.2020.04.001
- Matias M, Casa-Nova M, Borges-Costa J, Ribeiro L. Unusual head metastasis of kidney cancer // *BMJ Case Rep.* 2013;10(1):1–4. doi:10.1136/bcr-2013-200004
- Basely M, Bonnel S, Maszelin P et al. A rare presentation of metastatic renal clear cell carcinoma to the tongue seen on FDG PET // *Clin Nucl Med.* 2009;34(9):566–9. doi:10.1097/RLU.0b013e3181b06ad7
- Azam F, Abubakerr M, Gollins S. Tongue metastasis as an initial presentation of renal cell carcinoma: a case report and literature review // *J Med Case Rep.* 2008;25(2):249. doi:10.1186/1752-1947-2-249
- Pritchuk KM, Schiff BA, Newkirk KA et al. Metastatic renal cell carcinoma to the head and neck // *Laryngoscope.* 2002;112(9):1598–602. doi:10.1097/00005537-200209000-00012
- Sountoulides P, Metaxa L, Cindolo L. Atypical presentations and rare metastatic sites of renal cell carcinoma: a review of case reports // *J Med Case Rep.* 2011;2(5):429. doi:10.1186/1752-1947-5-429
- Ramez AM, Hamed M, Saad EA. Metastatic renal cell carcinoma to the eyelid: an unusual presentation // *J Clin Urol.* 2019. doi:10.1177/2051415819827687
- Mikail N, Belew D, Ullah A et al. Renal Cell Carcinoma Presenting as an Isolated Eyelid Metastasis // *J Endourol Case Rep.* 2020;6(4):322–324. doi:10.1089/cren.2020.0107
- Kindermann WR, Shields JA, Eiferman RA et al. Metastatic renal cell carcinoma to the eye and adnexae: a report of three cases and review of the literature // *Ophthalmology.* 1981;88(12):1347–50. doi:10.1016/s0161-6420(81)34854-4

13. Cabrera-Beyrouti R, Campos-Mollo E, Rico-Santos E et al. Eyelid metastasis as first presentation of renal cell carcinoma // *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2017;92(11):547–551. doi:10.1016/j.oftal.2016.11.005
14. Kurli M, Finger PT, Schneider S, Tena LB. Eyelid-sparing adjuvant radiation therapy for renal cell carcinoma // *Ophthalmologica*. 2006;220(3):198–200. doi:10.1159/000091766
15. Gonzalez F, Abalo-Lojo JM, Suarez-Pe aranda JM, Caneiro-G mez J. Eyelid metastasis as the initial presentation of a renal cell carcinoma // *Urology*. 2015;85(5):e35–e36. doi:10.1016/j.urology.2015.01.039
16. Tailor R, Inkster C, Hanson I, Shackley DC, Smyth K. Metastatic renal cell carcinoma presenting as a chalazion // *Eye (Lond)*. 2007;21(4):564–5. doi:10.1038/sj.eye.6702645
17. Torres-Carranza E, Garcia-Perla A, Infante-Cossio P et al. Airway obstruction due to metastatic renal cell carcinoma to the tongue // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;101(3):e76–8. doi:10.1016/j.tripleo.2005.06.002
18. Ray A, Bhattacharya J, Ganguly S. Renal cell carcinoma presenting with oral tongue metastasis: a rare case presentation // *Case Reports J Cancer Res Ther*. 2013;9(1):117–8. doi:10.4103/0973-1482.110392
19. URL: <https://www.pathologyoutlines.com> (дата обращения 03.08.2022/last access date 03.08.2022)
20. Kapoor VK, Mukhopadhyay AK, Chattopadhyay TK, Sharma LK. Renal cell carcinoma metastatic to the tongue // *J Indian Med Assoc*. 1987;85(4):119–20.
21. Ziyada WF, Brookes JD, Penman HG. Expecterated tissue leading to diagnosis of renal adenocarcinoma // *J Laryngol Otol*. 1994;108(12):1108–10. doi:10.1017/s0022215100129044
22. Aguirre A, Rinaggio J, Diaz-Ordaz E. Lingual metastasis of renal cell carcinoma // *J Oral Maxillofac Surg*. 1996;54(3):344–6. doi:10.1016/s0278-2391(96)90757-0
23. Yoshitomi I, Kawasaki G, Mizuno A et al. Lingual metastasis as an initial presentation of renal cell carcinoma // *Med Oncol*. 2011;28(4):1389–94. doi:10.1007/s12032-010-9596-y
24. Altinel D, Etit D, Tan A et al. Metastatic Renal Cell Carcinoma Initially Presented as a Tongue Mass // *Cilt*. 2010;26(3):261–263. doi:10.5146/tjpath.2010.01036
25. Balliram S, Goetz L, Ramsobhag K et al. Renal cell carcinoma presenting as a tongue lesion // *J Oral Maxillofac Surg*. 2012;70(7):1605–8. doi:10.1016/j.joms.2011.07.009
26. Mazon R, Fenoll L, Mathieu M-C et al. Brachytherapy for isolated tongue metastasis of renal clear cell carcinoma // *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2013;130(3):149–51. doi:10.1016/j.anorl.2012.08.002
27. Khobragade KH, Bakshi GK, Prakash G, Menon S. Tongue trail to kidney // *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2014;35(1):106–8. doi:10.4103/0971-5851.133735
28. Altuntaş O, Petekkaya I, Süslü N, Güllü I. Renal cell carcinoma metastatic to the tongue: a case report and review of the literature // *J Oral Maxillofac Surg*. 2015;73(6):1227–30. doi:10.1016/j.joms.2014.12.031
29. Raiss H, Duplomb S, Tartas S et al. Lingual metastasis as an initial presentation of renal cell carcinoma: a case report // *J Med Case Rep*. 2017;11(1):314. doi:10.1186/s13256-017-1470-5
30. Mekni A, Bouraoui S, Touati S et al. Lingual metastasis from clear cell carcinoma of the kidney // *Tunis Med*. 2002;80(9):570–3.
31. Regalado del RR, Ivarez SA, Mart nez TC et al. Lingual metastasis from renal carcinoma // *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac*. 2007;29:179–81.
32. Abbaszadeh-Bidokhty H, Motallebnejad M, Rajabi-Moghaddam M. Metastatic Renal cell Carcinoma Presenting as a clear-cell Tumor in Tongue: A Case Report // *Iran J Otorhinolaryngol*. 2014;26(76):185–90.
33. Kyan A, Kato S-n. Renal cell carcinoma metastatic to the base of tongue: a case report // *Hinyokika Kiyo*. 2004;50(11):791–3.
34. Ghazali N, Davis C, Barrett AV, Tighe JV. Bilateral asynchronous renal cell carcinoma with metastatic involvement of the tongue // *Case Rep Pathol*. 2012;2012:729642. doi:10.1155/2012/729642
35. Wang C, Takeda K, Shiba M et al. Metastasis to the Tongue from Renal Cell Carcinoma 10 Years after Nephrectomy: A Case Report // *Hinyokika Kiyo*. 2016;62(8):407–10. doi:10.14989/ActaUrolJap_62_8_407
36. Altuntaş O, Petekkaya I, Süslü N, Güllü I. Renal cell carcinoma metastatic to the tongue: a case report and review of the literature // *J Oral Maxillofac Surg*. 2015;73(6):1227–30. doi:10.1016/j.joms.2014.12.031
37. Morvan J-B, Veyrières J-B, Mimouni O et al. Clear-cell renal carcinoma metastasis to the base of the tongue and sphenoid sinus: Two very rare atypical ENT locations // *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2011;128(2):91–4. doi:10.1016/j.anorl.2010.11.003
38. Ganini C, Lasagna A, Ferraris E et al. Lingual metastasis from renal cell carcinoma: a case report and literature review // *Rare Tumors*. 2012;4(3):e41. doi:10.4081/rt.2012.e41
39. Lieder A, Guenzel T, Lebentrau S et al. Diagnostic relevance of metastatic renal cell carcinoma in the head and neck: An evaluation of 22 cases in 671 patients // *Int Braz J Urol*. 2017;43(2):202–208. doi:10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0665
40. Ogunyemi O, Rojas A, Hematpour K et al. Metastasis of genitourinary tumors to the head and neck region // *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267(2):273–9. doi:10.1007/s00405-009-1006-8. Epub 2009 Jun 18
41. Wadasadawala T, Kumar P, Agarwal J, Ghosh-Laskar S. Palliation of dysphagia with radiotherapy for exophytic base tongue metastases in a case of renal cell carcinoma // *Indian J Urol*. 2011;27(4):550–2. doi:10.4103/0970-1591.91452
42. Inai T, Kagawa S, Aga Y, Akiyama K. A renal cell carcinoma with metastasis to the tongue // *Hinyokika Kiyo*. 1987;33(8):1240–3.
43. Goel MC, Williams DW, Evans H, Roberts JG. Lingual metastasis from renal cell carcinoma management and review of the literature // *Urol Int*. 2003;71(4):418–21. doi:10.1159/000074097
44. Shibayama T, Hasegawa S, Nakamura S et al. Disappearance of metastatic renal cell carcinoma to the tongue after systemic administration of interferon-alpha // *Eur Urol*. 1993;24(2):297–9. doi:10.1159/000474313

Поступила в редакцию 10.05.2022 г.

*U.K. Masnikova³, M.V. Mirochnik³, O.V. Baklanova³,
E.D. Demichev³, A.V. Taranenko^{1,3}, T.L. Mankova³,
S.V. Oryshchak³, V.V. Dvornichenko^{1,2,3}*

A rare metastasis to the tongue and skin of the lower eyelid

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of Russian Federation

² Department of Oncology and Radiotherapy of the FSBEI HE Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation

³ Irkutsk Regional Cancer Center

Metastatic tumors of the oral cavity are rare in occurrence. Renal cell carcinoma (RCC) metastasizes to the or-

gans of the head and neck in 12–16% of cases. RCC metastases to the tongue are uncommon. A total of 63 cases of kidney cancer metastasizing to the tongue have been reported in the literature. We report a clinical case of RCC metastasis to the skin of the lower eyelid (as the initial manifestation of the disease) and to the tongue (11 months after kidney cancer diagnosis) in one patient with metastatic kidney cancer, including metastases to the lungs, adrenal gland, and brain. A review of relevant literature is presented in the current article.

Key words: metastasis to the tongue, renal cell carcinoma of the kidney, metastasis to the lower eyelid, kidney cancer, review

Сведения об авторах

Масникова У.К., врач-хирург, Онкологическое отделение хирургических методов лечения № 3 (опухолей головы и шеи), ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», 664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе 32, ulia_masnikova@mail.ru

Мироchnik М.В., заведующий, Онкологическое отделение хирургических методов лечения № 3 (опухолей головы и шеи), врач-хирург, врач-онколог, 664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе 32, maxmir2008@yandex.ru

Бакланова О.В., заведующая «Онкологическим отделением хирургических методов лечения онкоурологии», канд. мед. наук, 664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе 32, urolog.irk@gmail.com

Демичев Э.Д., врач-челюстно-лицевой хирург «Онкологического отделения хирургических методов лечения № 3 (опухолей головы и шеи)», 664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе 32, edik.demichev@bk.ru

Тараненко А.В., заведующий Патологоанатомическим отделением № 1, ассистент кафедры онкологии ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, кандидат медицинских наук, 664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе 32, docandrtar@gmail.com

Манькова Т.Л., врач-патологоанатом Патологоанатомического отделения № 1, 664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе 32

Орышчак С.В., врач-уролог, «Онкологическое отделение хирургических методов лечения онкоурологии», 664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе 32

Дворниченко В.В., президент ГБУЗ «Областного онкологического диспансера», заведующая кафедрой онкологии ИГМАПО-филиала ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, заведующая кафедрой онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО Иркутского государственного медицинского университета Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, 664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе 32, dvv@iood.ru

Masnikova Uliana, Surgeon of the Department of Surgical Treatment of Oncological Diseases of the Head and Neck, Federal State Budgetary Institution of Health «Irkutsk Regional Cancer Center», 32 Frunze, Irkutsk, 664035, Russia, ulia_masnikova@mail.ru

Mirochnik Maksim, Chief of the Department of Surgical Treatment of Oncological Diseases of the Head and Neck, Federal State Budgetary Institution of Health «Irkutsk Regional Cancer Center», 32 Frunze, Irkutsk, 664035, Russia, maxmir2008@yandex.ru

Baclanova Olga, Cand. Med. Sci., Chief of the Department of Surgical oncology treatment methods, Federal State Budgetary Institution of Health «Irkutsk Regional Cancer Center», 32 Frunze, Irkutsk, 664035, Russia, urolog.irk@gmail.com

Demichev Edward, Maxillofacial surgeon of the Department of Surgical Treatment of Oncological Diseases of the Head and Neck, Federal State Budgetary Institution of Health «Irkutsk Regional Cancer Center», 32 Frunze, Irkutsk, 664035, Russia, edik.demichev@bk.ru

Taranenko Andrew, Cand. Med. Sci., Chief of the Pathological Anatomical Department № 1, assistant of the department of oncology of Irkutsk Medical Academy of Postgraduate Education- Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ministry of Health, Federal State Budgetary Institution of Health «Irkutsk Regional Cancer Center», 32 Frunze, Irkutsk, 664035, Russia, docandrtar@gmail.com

Mankova Tatiana, Pathologist of the Pathological Anatomical Department № 1, Federal State Budgetary Institution of Health «Irkutsk Regional Cancer Center» 32 Frunze, Irkutsk, 664035, Russia

Oryshchak Sergei, Urologist of the Department of Surgical oncology treatment methods, Federal State Budgetary Institution of Health «Irkutsk Regional Cancer Center», 32 Frunze, Irkutsk, 664035, Russia.

Dvornichenko Victoria, Doctor Med.Sci., Professor, President of Federal State Budgetary Institution of Health «Irkutsk Regional Cancer Center», Head of the Department of Oncology and Radiotherapy of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Irkutsk State Medical University MH Russia, Head of the Department of oncology of Irkutsk Medical Academy of Postgraduate Education- Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education MH Russia, 32 Frunze, Irkutsk, 664035, Russia, dvv@iood.ru

*О.И. Кит, Д.А. Харагезов, А.Г. Милакин, Э.А. Мирзоян, Ю.Н. Лазутин,
Е.Ю. Сугак, И.А. Сухарь*

Первичная липосаркома переднего средостения у больного перенесшего вирусную пневмонию

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

Липосаркомы представляют собой злокачественные опухоли мезенхимального происхождения и являются одной из наиболее распространенных сарком мягких тканей человека. На долю первичных липосарком средостения, о которых впервые упоминается в 1939 г., приходится менее 1% всех опухолей средостения, а первичные медиастинальные липосаркомы составляют приблизительно около 1% липосарком всех локализаций. Липосаркомы средостения представляют собой гетерогенную группу опухолей с различным морфологическим строением, которым нередко присуще агрессивное течение, приводящее к смерти больных. Дифференцированная липосаркома, наиболее распространенный подтип первичных липосарком переднего средостения, опухоль низкой степени злокачественности, для которой свойственна пролиферация в основном зрелой жировой ткани, смешанной с рассеянными атипичными липобластными клетками. В данной статье мы представляем клиническое наблюдение гигантской липосаркомы переднего средостения, у больного, перенесшего вирусную пневмонию. Особенностью наблюдения является длительное, многолетнее существование опухоли до начала лечения. На наш взгляд, данное наблюдение представляет интерес для диагностики и определения тактики лечения больных с орфанными медиастинальными опухолями.

Ключевые слова: опухоль переднего средостения, первичная липосаркома средостения, дифференцированная липосаркома, клиническое течение, тактика лечения, прогноз

Введение

Липосаркомы представляют собой злокачественные опухоли мезенхимального происхождения и являются наиболее распространенными саркомами мягких тканей человека [1]. Внутригрудные липосаркомы, происходящие из примитивных полипотентных мезенхимальных клеток, приобретающих способность к липогенезу, пора-

жают средостение, легкие и плевру [2]. Первичные липосаркомы средостения, о которых впервые упоминается начиная с 1939 г., составляют менее 1% всех опухолей данной локализации [3, 4]. Считается, что на их долю приходится приблизительно 1% всех локализаций липосарком [5]. Литературные данные свидетельствуют о том, что липосаркомы средостения представляют собой гетерогенную группу опухолей с различным морфологическим строением, которым нередко присуще агрессивное поведение, приводящее к смерти больного. Опухоль чаще возникает у людей среднего и пожилого возраста, являясь в то же время самой распространенной саркомой переднего средостения у детей и подростков [6, 7]. Описаны метастазы липосарком в средостение, но, по-видимому, они встречаются намного реже, чем первичные опухоли [1]. В последние годы наши знания пополнены результатами молекулярных исследований, которые позволяют провести молекулярную диагностику опухолей и уточнить механизмы онкогенеза. Хирургическое вмешательство — признанный стандарт лечения первичных липосарком средостения. Радикальность оперативного вмешательства является вторым после морфо-молекулярного подтипа ключевым фактором, определяющим прогноз заболевания.

В статье представлено клиническое наблюдение больного, у которого опухоль переднего средостения случайно выявлена в 2007 г., но от хирургического лечения он отказывался, мотивируя своё решение хорошим самочувствием. Рентгенологические признаки роста опухоли отмечены в 2018 г., однако клиническое течение оставалось бессимптомным до лета 2021 г., когда пациент заболел вирусной пневмонией.

Описание клинического наблюдения

Больной М., 56 лет, обратился в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России г. Ростова-на-Дону в октябре 2021 г. с жалобами на давящую боль в груди и одышку. При сборе анамнеза установлено, что в 2007 г. у 41-летнего на тот момент пациента на рентгенограммах органов

грудной клетки случайно выявлено расширение тени средостения вправо вследствие опухоли переднего средостения. Больной сообщил, что от предложенного хирургического лечения он отказался, мотивируя своё решение хорошим общим состоянием. Со слов пациента рентгенологические признаки роста опухоли отмечались уже в 2018 г. (рис. 1). Тем не менее, клиническое течение заболевания оставалось бессимптомным до лета 2021 г., когда появились и стали нарастать боль в груди и одышка при физической нагрузке. КТ органов грудной клетки от 09.08.2021 г. подтвердила наличие жиросодержащего новообразования правого гемиторакса исходящего из переднего средостения размерами 17×20×20 см. Отмечено увеличение размеров опухоли по сравнению с декабрем 2018 г.

По результатам 18FDG ПЭТ/КТ от 19.09.2021 г. определялась неоднородная с тяжами фиброзной ткани и кальцинированным включением 65×22 мм жировой плотности дольчатая опухоль правого гемиторакса и переднего средостения с фоновой избирательной активностью ФДГ SUV max=1,06, размерами 193×140×168 мм. В легких с обеих сторон множественные участки консолидации легочной паренхимы в виде «матового стекла» с повышенной активностью ФДГ SUV max=5,81. Изменения в легких по типу вирусной пневмонии (рис. 2).

ПЦР-тестирования и серологического исследования на предмет инфекции SARS-CoV-2 не



Рис. 1. Обзорная рентгенограмма грудной клетки от 05.12.2018 г.

проводилось, лечения по поводу двухсторонней полисегментарной пневмонии пациент не получал. С целью верификации опухолевого процесса в онкологическом диспансере по месту жительства произведена трансторакальная пункционная биопсия. Морфологическое заключение: жировая ткань с участками грубоволокнистой фиброзной ткани, признаков злокачественного опухолевого роста не обнаружено. Спустя месяц больной направлен в НМИЦ онкологии г. Ростова-на-Дону.

При поступлении в торакальное отделение 18.10.2021 г. ПЦР-тест на SARS-CoV-2 отрицательный. PS ECOG 1. Поверхностные лимфатические узлы не увеличены. Грудная клетка не деформирована, правая её половина отстает в акте дыхания. Частота дыханий 16 в 1 мин. Перкуторно слева ясный легочный звук, над верхушкой и в передних отделах с коробочным оттенком. Справа ниже угла лопатки и в боковых отделах перкуторная тупость, переходящая дистальнее в печеночную, спереди с притуплением перкуторного звука до уровня четвертого межреберья. При аускультации: слева дыхание жесткое, хрипов нет; справа дыхание жесткое ослабленное, в заднебоковых отделах над зоной перкуторной тупости не выслушивается, хрипов нет. Других изменений при физикальном осмотре не выявлено. Спирометрия показала значительное снижение ЖЕЛ и нарушение проходимости дыхательных путей: ЖЕЛ — 60,94%, ФЖЕЛ — 52,36%, ОФВ1 — 60,03%, индекс ТИФФНО — 122,42%. По данным ЭхоКГ — трикуспидальная регургитация первой степени. Дилатация левого предсердия. Аорта уплотнена, расширена в восходящем отделе. Фракция выброса — 60%. В ходе исследования регистрируются частые экстрасистолы. Однако на ЭКГ нарушения сердечного ритма не отмечались: ритм синусовый с ЧСС 59 уд/мин, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, снижение восстановительных процессов миокарда левого желудочка.

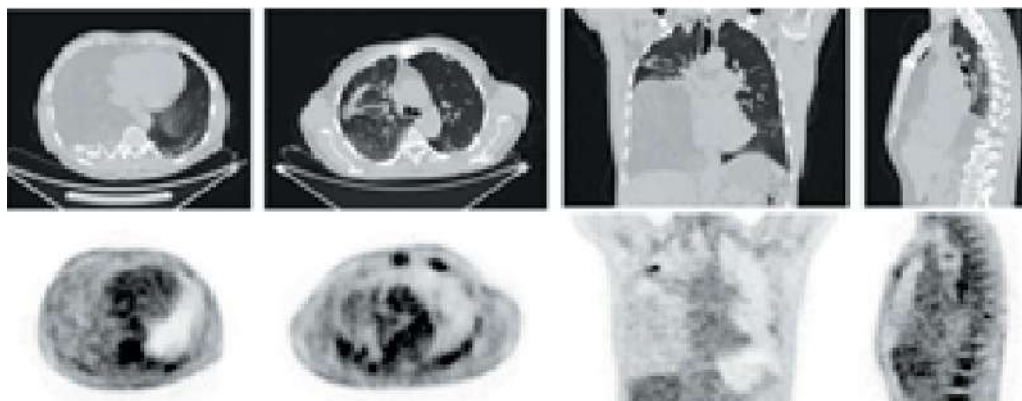


Рис. 2. 18FDG ПЭТ/КТ от 19.09.2021 г. (описание в тексте)

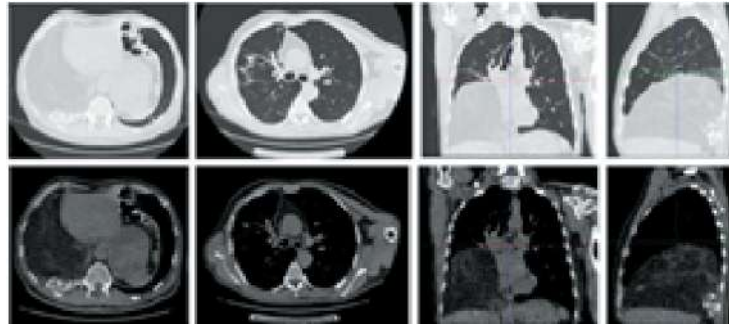


Рис. 3. СРКТ органов грудной клетки от 25.10.2021 г., выполненная накануне операции (описание в тексте)

В связи с клиническими и функциональными признаками дыхательной недостаточности и тем, что больной «на ногах» переносил двухстороннюю пневмонию, ему непосредственно накануне операции выполнена повторная СРКТ органов грудной клетки. В результате исследования в переднем средостении визуализировано многоузловое новообразование неоднородной жировой плотности (среднее значение — 84 HU) с кальцинатами размерами до 15×18×20 см, неотделимое от перикарда, отесняющее сосуды корня правого легкого, с участками пневмофиброза в верхней доле (рис. 3).

С клиническим диагнозом гигантская липома переднего средостения, состояние после двухсторонней вирусной пневмонии, пневмофиброз, ДН I степени, ИБС (аритмический вариант — пароксизмальная экстрасистолия ХСН0). 26.10.2021 г. выполнена операция. Трудность в достижении радикального удаления опухоли могла быть обусловлена её большими размерами и связью с соседними анатомическими структурами. Средняя стернотомия и боковая торакотомия —

основные хирургические доступы, но в данном случае могла возникнуть необходимость их комбинированного использования (hemi-clamshell), о чём пациент был заранее предупрежден. Тем не менее, первоначально было решено использовать торакотомный доступ, как наименее травматичный. После боковой торакотомии выявлено, что правая плевральная полость на 3/4 выполнена инкапсулированной многоузловой опухолью из жировой ткани, исходящей из переднего средостения (рис. 4, а). После рассечения медиастинальной плевры вдоль диафрагмального нерва, который сохранен, острым путем с использованием УЗ-диссектора Harmonic произведена мобилизация медиастинального компонента опухоли от верхней полой вены, восходящей аорты и её дуги, перикарда, а участок левой медиастинальной плевры с плотными фиброзными тяжами к опухоли резецирован (рис. 4, б). Опухоль размером 20×15×18 см и массой 2730 г удалена единым блоком вместе с окружающей жировой клетчаткой переднего средостения (рис. 5).

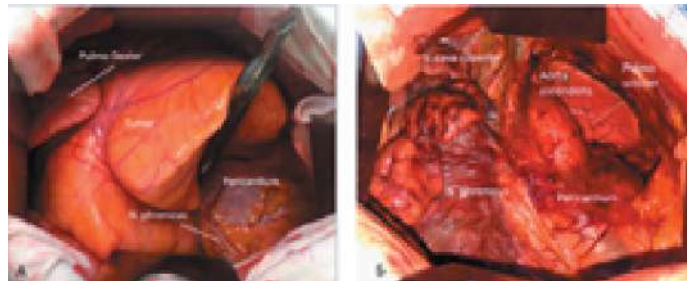


Рис. 4. а — вид опухоли в торакотомной ране; б — вид операционной раны после удаления опухоли в едином блоке с клетчаткой переднего средостения и резекции левой медиастинальной плевры



Рис. 5. а — вид удаленного препарата; б — опухоль на разрезе

Гистологическое исследование № 117864-81/21: опухоль в тонкой фиброзной капсуле представлена жировой тканью с клеточной атипией, наличием участков из веретеновидных клеток и множественных кровеносных сосудов. Морфологическая картина атипической липоматозной опухоли/G1 дифференцированной липосаркомы. Таким образом, в результате гистологического исследования препарата установлено, что опухоль представляет собой дифференцированную липосаркому — наиболее благоприятный прогностический морфологический подтип медиастинальных липосарком.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Клинические проявления дыхательной недостаточности купировались. Мультидисциплинарным консилиумом НМИЦ онкологии рекомендовано проведение адьювантной лучевой терапии в режиме классического фракционирования в СОД=50 Гр.

Выписан в удовлетворительном состоянии на 11-е сутки после операции с диагнозом: (С 38.1) липосаркома переднего средостения, pT2bN0M0G1R0 IB стадия, состояние после торакотомии справа, удаления опухоли переднего средостения от 26.10.2021 г., кл. гр. 2. К сожалению, от проведения послеоперационной лучевой терапии больной категорически отказался. По данным на март 2022 г. пациент жалоб не предъявляет, работает; приглашен в центр для очередного осмотра.

Обсуждение

Первичные липосаркомы средостения, о которых впервые упоминается с 1939 г. — редкое заболевание [3, 4]. Считается, что на их долю приходится около 1% липосарком всех локализаций [5]. Несмотря на то, что липосаркомы являются наиболее распространенными злокачественными мезенхимальными опухолями средостения, они составляют менее 1% всех новообразований переднего средостения [6].

Доказательством происхождения опухоли из примитивных полипотентных мезенхимальных клеток, приобретающих способность к липогенезу, служит тот факт, что внутригрудные липосаркомы поражают не только средостение, но и легкие, и плевру [2]. Подобно липосаркомам конечностей и забрюшинного пространства возраст больных на момент постановки диагноза составляет от 20 до 70 лет, с пиком в пятом десятилетии жизни [5], однако они могут встречаться у подростков и детей раннего возраста [6, 7]. Нашему больному на момент случайного выявления новообразования был 41 год. Важно подчеркнуть, что приблизительно в 15% случаев заболевание протекает бессимптомно и обнару-

живается случайно при рентгенографии грудной клетки [8].

Клинические проявления липосарком средостения как правило неспецифичны. Основными симптомами опухоли являются одышка, боль в груди, кашель, слабость и потеря веса. Сдавление соседних органов вызывает аритмии и дисфагию, компрессия верхней полой вены клинически выражается синдромом верхней полой вены [8].

В противоположность общепринятому и вполне обоснованному мнению о довольно быстром росте медиастинальных липосарком, достигающих больших размеров за короткое время, отличительной особенностью нашего наблюдения стало многолетнее течение заболевания. Действительно, несмотря на внушительные размеры опухоли она в течение 14 лет протекала бессимптомно с последующим относительно быстрым развитием клинической картины. Нельзя исключить, что вирусная пневмония послужила триггером клинической манифестации.

Интересно сообщение Н. Inaba и соавт. о 47-летнем мужчине, который через 9 лет после удаления липомы верхнего средостения обратился в клинику с жалобами на одышку и «отек» правой половины шеи. КТ грудной клетки с контрастным усилением и МРТ визуализировали жировой плотности опухоль, распространяющуюся из верхнего средостения в правую боковую область шеи. Больному выполнено двухэтапное удаление опухоли. Морфологическое исследование выявило дифференцированную липосаркому. После операции проведена адьювантная лучевая терапия в СОД 50 Гр. Последующее, в течение 3 лет наблюдение за пациентом показало отсутствие рецидива заболевания [9].

Главным скиалогическим признаком медиастинальных липосарком при рентгенографии грудной клетки является расширение тени средостения. При КТ с контрастным усилением липосаркомы выглядят как жировые массы со значением НУ колеблющемся от –80 до 40, неоднородность которых различна в зависимости от количества фиброзных тяжей в опухоли. Солидные компоненты лучше обнаруживаются вследствие усиления при введении контрастного вещества. Считается, что чем ниже значение НУ липосаркомы средостения, тем выше степень дифференцировки опухоли. В нашем наблюдении среднее значение показателя составило –84 НУ. Анатомические структуры, окружающие опухоль больших размеров, обычно смещены, но могут визуализироваться и признаки непосредственной опухолевой инвазии в них [8, 10].

T1-взвешенные изображения при МРТ демонстрируют жировую ткань с высокой интен-

сивностью сигнала, тогда как на T2-взвешенных изображениях интенсивность сигнала уменьшается. МРТ с усилением лучше, чем КТ с контрастным усилением позволяет выявить инвазию магистральных сосудов и апертур грудной клетки для исключения распространения опухоли на шею или под диафрагму [10]. Кроме того, в определенной степени МРТ способна дифференцировать морфологические подтипы опухолей [11]. Нам представилась возможность изучить картину первичной липосаркомы средостения, полученную при 18FDG ПЕТ/КТ (см. текст).

Тонкоигольная аспирационная биопсия под КТ контролем позволяет до операции определить морфологический тип опухоли, основываясь на идентификации липобластов в биопсийном материале [12]. Повторная трансторакальная core-биопсия опухоли под КТ контролем у нашего пациента не представляла технических сложностей, но с учетом клинических признаков дыхательной недостаточности не выполнялась во избежание возможных осложнений.

Согласно современной классификация опухолей мягких тканей ВОЗ 2020 г. выделяют следующие морфологические подтипы липосарком: 1) атипичная веретенчатая/плеоморфная липосаркома; 2) атипичная липоматозная/высокодифференцированная липосаркома; 3) дедифференцированная липосаркома; 4) миксоидная липосаркома; 5) плеоморфная липосаркома; 6) миксоидно-плеоморфная саркома [15]. Вместе с тем описано значительное количество необычных или менее распространенных вариантов, которые требуют осведомленности для правильной идентификации [1].

Дифференцированная липосаркома или атипичная липоматозная опухоль, подтвержденная у нашего больного, биологически абсолютно одинаковы. Тем не менее, когда возможна радикальная операция с хорошим прогнозом атипичной липоматозной опухолью называют липосаркомы конечностей, в то время как забрюшинные и медиастинальные опухоли, когда радикальное удаление затруднительно и не исключен рецидив, как правило обозначают термином дифференцированная липосаркома.

Дифференцированные и дедифференцированные липосаркомы несут одинаковые цитогенетические и молекулярно-генетические альтерации, характеризующиеся наличием кольцевых и маркерных хромосом, которые располагаются на хромосоме 12q13-15, содержащей амплифицированные последовательности генов *MDM2*, *CDK4* и *CPM*. Такой своеобразный кариотип может быть использован для дифференциальной диагностики липосарком от липом [13, 14].

Миксоидные липосаркомы примерно в 95% случаев характеризуются транслокацией t

(12;16) (q13; p11), приводящей к слиянию гена *FUS-CHOP* и в 5% случаев транслокацией t (12;22) (q13; q12), образующей слияние гена *EWSR1-DDIT3*. Плеоморфная липосаркома, наименее распространенный подтип липосаркомы, представляет собой саркому высокой степени злокачественности с различным количеством плеоморфных липобластов, несущих сложные количественные и структурные хромосомные аномалии [12, 13].

Основываясь на достижениях молекулярной генетики, в настоящее время липосаркомы предлагается подразделять на три морфогенетических подтипа: дифференцированные/дифференцированные липосаркомы, миксоидные липосаркомы и плеоморфные липосаркомы [1, 13]. Как известно, морфологические и молекулярно-цитогенетические характеристики липосарком являются основным прогностическим фактором. Выживаемость больных миксоидной или плеоморфной липосаркомой значительно короче, чем пациентов с дифференцированными и дедифференцированными липосаркомой. Пересмотрев все доступные до 2012 г. наблюдения американских исследователей J.M. Voland и соавт. установили, что смерть от заболевания наступила у 11 (28%) из 39 и 7 (30%) из 23 больных с дифференцированными и дедифференцированными липосаркомой, в отличие от 16 (57%) из 28 и 17 (68%) из 25 пациентов с миксоидной и плеоморфной липосаркомой соответственно [15]. Анализ 15 случаев хирургического лечения первичной липосаркомы средостения по данным японской литературы обнаружил, что медиана общей выживаемости всех 8 больных дифференцированным подтипом достигла 35 мес, включая 2 (25%), у которых развился локальный рецидив. И наоборот, медиана общей выживаемости 5 пациентов с миксоидным подтипом составила только 13 мес [16].

Хирургическое удаление — признанный стандарт лечения первичных липосарком средостения [6, 15–17]. Радикальность оперативного вмешательства является вторым ключевым фактором, определяющим прогноз заболевания. Трудность в достижении радикального удаления опухоли может быть обусловлена её гигантскими размерами и взаимосвязью с соседними анатомическими структурами. Срединная стернотомия и боковая торакотомия остаются наиболее распространенными хирургическими доступами, но в некоторых случаях возникает необходимость их комбинированного использования (*hemi-clamshell*) [18]. В последнее время для удаления больших липосарком средостения иногда используется видеоторакоскопический подход [19, 20].

Всегда, если возможно, следует выполнять радикальное удаление опухоли единым блоком вместе с окружающей жировой клетчаткой переднего средостения, в которой нередко обнаруживаются атипичные клетки [21]. В нашем наблюдении плотные сращения между опухолью и окружающей тканью были выражены в местах прилегания опухоли к верхней полой вене, дуге аорты, медиастинальной плевре левого гемиторакса, но без инвазии в окружающие органы, что позволило удалить её без повреждения капсулы. Однако для радикального удаления опухоли бывает необходима резекция соседних органов, преимущественно диафрагмального нерва, перикарда, верхней полой вены. Если всю опухоль удалить невозможно, то операция приносит облегчение симптомов. В таких случаях показана лучевая терапия, которая может улучшить выживаемость [15, 21].

После операции липосаркомы средостения рецидивируют приблизительно в 40% случаев, часто наблюдаются множественные последовательные рецидивы [5]. Для лечения больных с рецидивами всегда следует рассматривать возможность повторного хирургического вмешательства, выполнение которого продлевает им жизнь [6, 15, 16, 21].

Данные литературы, свидетельствующие о результативности облучения при рецидивных и резидуальных опухолях позволяют считать эффективной адьювантную лучевую терапию [15, 21]. Мы тоже рекомендовали больному проведение послеоперационной лучевой терапии, от которой он, к сожалению, отказался.

Конкретных данных о результатах лекарственного лечения медиастинальных липосарком в доступной литературе нами не найдено. Касательно липосарком другой локализации установлено, что их чувствительность к химиотерапии отличается в зависимости от морфологического подтипа. Изучив ответ на химиотерапию R.L. Jones и соавт. показали, что ни одна из дифференцированных липосарком на терапию не отреагировала [22]. Недавно для лечения прогрессирующей липосаркомы одобрен, в том числе и в России, ингибитор роста микротрубочек — эрибулин [22, 23].

Как отмечалось выше, дифференцированная липосаркома несет генетические аномалии на хромосоме 12q14-15, связанные с амплификацией онкогенов клеточного цикла MDM2 и CDK4. Новые методики таргетной терапии проходят клинические испытания. Вместе с тем следует согласиться с мнением, что в настоящее время отсутствуют подтвержденные данные об эффективности таргетной терапии и иммунотерапии ингибиторами контрольных точек липосарком [24].

Заключение

Липосаркомы средостения представляют собой гетерогенную группу опухолей с различным морфологическим строением, которым присуще очень агрессивное биологическое поведение, нередко приводящее к смерти больных. Правильный диагноз лежит в основе правильного выбора тактики лечения. Иммуногистохимическое исследование с использованием антител к MDM2 всегда желательно в сомнительных случаях для выявления амплификации MDM2 в дифференцированной и дедифференцированной липосаркоме. Миксоидную липосаркому в некоторых случаях труднее идентифицировать, особенно её гиперцеллюлярный вариант. Плеоморфная липосаркома трудный диагноз, который иногда устанавливается произвольно из-за отсутствия четкой молекулярной сигнатуры или иммуногистохимического профиля. Хирургическое вмешательство — признанный стандарт лечения первичных липосарком средостения. Радикальность оперативного вмешательства является вторым, после морфологический подтипа, ключевым фактором, определяющим прогноз заболевания. Представленное клиническое наблюдение в силу своей редкости, на наш взгляд, будет полезно для определения тактики лечения больных с орфанными опухолями средостения.

Вклад авторов:

Кит О.И., Харагезов Д.А. — редактирование статьи;

Лазутин Ю.Н. — выполнение литературного обзора, ответственный за научно-технический уровень статьи;

Милакин А.Г., Мирзоян Э.А. — описание клинического случая,

Сугак Е.Ю., Сухарь И.А. — литературный обзор.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Suster DI, Suster S. Liposarcomas of the mediastinum // *Mediastinum* 2020;4:27. doi:10.21037/med-20-42
2. Fu Z, Yang K, Yang X et al. Primary intrathoracic liposarcoma: a clinical analysis of 31 cases // *Cancer Commun (Lond)*. 2019;39(1):15. doi:10.1186/s40880-019-0358-8
3. Kozonis M.C, Wiggers R.F, Golden H.M. Primary liposarcoma of the mediastinum // *Ann Intern Med*. 1951;35(3):703–10. doi:10.7326/0003-4819-35-3-703

4. Лазутин Ю.Н., Карташов С.З., Зинькович С.А. и др. Современные подходы к лечению больных с опухолями средостения // Известия самарского научного центра Российской академии наук. 2009;11(5-2):468-471 [Lazutin YuN, Kartashov SZ, Zinkovich SA et al. Modern approaches to treatment of patients with tumors of mediastinum // Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. 2009;11(5-2):468-471 (In Russ.)].
5. WHO Classification of Tumours. Soft Tissue and Bone Tumours. 5th Edition. 2020.
6. Hahn HP, Fletcher CD. Primary mediastinal liposarcoma: clinicopathologic analysis of 24 cases // Am J Surg Pathol. 2007;31(12):1868-74. doi:10.1097/PAS.0b013e318093f925
7. Anand Rajan KD, Subbarao KC, Agarwala S, Gupta SD. Mediastinal liposarcoma of mixed type in childhood: a report of a case with unusual histologic features // Indian J Pathol Microbiol. 2010;53(3):525-8. doi:10.4103/0377-4929.68297
8. Munden RF, Nesbitt JC, Kemp BL et al. Primary liposarcoma of the mediastinum // AJR Am J Roentgenol. 2000;175(5):1340. doi:10.2214/ajr.175.5.1751340
9. Inaba H, Furuta Y, Usuda R et al. Liposarcoma originating in the neck and the mediastinum after removal of mediastinal lipoma // Kyobu Geka. 2004;57(10):935-40.
10. Carter BW, Benveniste MF, Marom EM. Diagnostic approach to the anterior/prevascular mediastinum for radiologists // Mediastinum. 2019;3:18. doi:10.21037/med.2018.12.03
11. Punpale A, Pramesh CS, Jambhekar N et al. Giant mediastinal liposarcoma: a case report // Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2006;12(6):425-7.
12. Lott-Limbach AA, Wakely PE.Jr. Mediastinal sarcomas: experience using fine needle aspiration cytopathology // Mediastinum. 2020;4:14. doi:10.21037/med-20-30.
13. Феденко А.А. Липосаркомы: морфологические подтипы, факторы прогноза и терапевтические опции // Современная онкология. 2016;18(3):52-58 [Fedenko AA. Liposarcomas: morphological subtypes, prognostic factors and therapeutic options // Journal of Modern Oncology. 2016;18(3):52-58 (In Russ.)].
14. Suster DI. The role of molecular pathology in mediastinal sarcomas // Mediastinum. 2020;4:33. doi:10.21037/med-20-39
15. Boland JM, Colby TV, Folpe AL. Liposarcomas of the mediastinum and thorax: a clinicopathologic and molecular cytogenetic study of 24 cases, emphasizing unusual and diverse histologic features // Am J Surg Pathol. 2012;36(9):1395-403. doi:10.1097/PAS.0b013e3182562bc1
16. Hirai S, Hamanaka Y, Mitsui N et al. Surgical resection of primary liposarcoma of the anterior mediastinum // Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2008;14(1):38-41.
17. Paquette M, Truong PT, Hart J et al. Primary sarcoma of the mediastinum: a report of 16 cases referred to the British Columbia Cancer Agency // J Thorac Oncol. 2010;5(6):898-906. doi:10.1097/jto.0b013e3181d8fe80
18. Okuno M, Kawashima M, Miura K et al. Resection of giant mediastinal liposarcoma using the hemi-clamshell incision // Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2010;58(12):654-6. doi:10.1007/s11748-010-0584-0
19. Decker JR, de Hoyos AL, Decamp MM. Successful thoracoscopic resection of a large mediastinal liposarcoma // Ann Thorac Surg. 2011;92(4):1499-501. doi:10.1016/j.athoracsur.2011.02.051
20. Hamanaka K, Ohashi M, Nakamura T. Primary mediastinal dedifferentiated liposarcoma resected by lateral thoracotomy with video-assisted thoracoscopic surgery // J Surg Case Rep. 2016;2016(1):rvj163. doi:10.1093/jscr/rvj163
21. Miura K, Hamanaka K, Matsuoka S et al. Primary mediastinal dedifferentiated liposarcoma: Five case reports and a review // Thorac Cancer. 2018;9(12):1733-1740. doi:10.1111/1759-7714.12888
22. Jones RL, Fisher C, Al-Muderis O, Judson IR. Differential sensitivity of liposarcoma subtypes to chemotherapy // Eur J Cancer. 2005;41(18):2853-60. doi:10.1016/j.ejca.2005.07.023
23. Setola E, Noujaim J, Benson C et al. Eribulin in advanced liposarcoma and leiomyosarcoma. Expert Rev Anticancer Ther. 2017;17(8):717-723. doi:10.1080/14737140.2017.1344098
24. Волков А.Ю., Неред С.Н., Любченко Л.Н. Забрюшинные неорганные липосаркомы; современный взгляд на проблему // Сибирский онкологический журнал. 2019;18(5):86-96 [Volkov AYu, Nered SN, Lyubchenko LN. Retroperitoneal non-organ liposarcomas: The modern concept. Siberian journal of oncology. 2019;18(5):86-96 (In Russ.)]. doi:10.21294/1814-4861-2019-18-5-86-96

Поступила в редакцию 29.04.2022 г.

*O.I. Kit, D.A. Kharagezov, A.G. Milakin,
E.A. Mirzoyan, Yu.N. Lazutin, E.Yu. Sugak, I.A. Sukhar*

Primary liposarcoma of the anterior mediastinum in a patient who underwent viral pneumonia

National Medical Research Centre for Oncology, Russian Federation, Rostov-on-Don

Liposarcomas are malignant tumors of mesenchymal origin and are one of the most common human soft tissue sarcomas. Primary mediastinal liposarcomas, first mentioned in 1939, account for less than 1% of all mediastinal tumors, whereas primary mediastinal liposarcomas account for approximately 1% of liposarcomas of all localizations. Mediastinal liposarcomas are a heterogeneous group of tumors with different morphology, which are often characterized by aggressive disease course leading to patient's death. Differentiated liposarcoma, the most common subtype of primary liposarcomas of the anterior mediastinum, is a low-grade tumor characterized by proliferation of mature adipose tissue mixed with scattered atypical lipoblastic cells. In the current article, we present a clinical observation of a patient with giant lymphosarcoma of the anterior mediastinum who has undergone viral pneumonia. The long-term existence of the tumor before treatment was the peculiarity of the present case. In our opinion, this observation is of interest for the diagnosing and determination of treatment approach in patients with orphan mediastinal tumors.

Key words: anterior mediastinal tumors, primary mediastinal liposarcoma, differentiated liposarcoma, clinical course, treatment approach, prognosis

Сведения об авторах

Kit O.I., д-р мед. наук, профессор, чл.-кор. РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, rnioi@list.ru

Харагезов Д.А., 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

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

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

Лазутин Ю.Н., канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела торакоабдоминальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, ellada.mirzoyan@yandex.ru

Сугак Елизавета Юрьевна анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, ellada.mirzoyan@yandex.ru

Сухарь Ирина Александровна, патологоанатом отделения патоморфологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, ellada.mirzoyan@yandex.ru

Kit O.I., D.Med.Sc., Professor, corresponding member of the RAS, General Director of National Medical Research Centre for Oncology, 63 14-th liniya str., Rostov-on-Don, 344037, Russia, rnioi@list.ru

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

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

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

Lazutin Yu.N., Cand. Med. Sc., Associate Professor, leading researcher, Department of Thoracic and Abdominal Oncology, National Medical Research Centre for Oncology, 63 14-th liniya str., Rostov-on-Don, 344037, Russia, ellada.mirzoyan@yandex.ru

Sugak E.Yu., anesthesiologist and reanimatologis, Department of Anesthesiology and Intensive Care, National Medical Research Centre for Oncology, 63 14-th liniya str., Rostov-on-Don, 344037, Russia, ellada.mirzoyan@yandex.ru

Sukhar I.A., pathomorphologist, Department of Patomorphology, National Medical Research Centre for Oncology, 63 14-th liniya str., Rostov-on-Don, 344037, Russia, ellada.mirzoyan@yandex.ru

М.А. Атюков¹, А.С. Петров^{1,2}, А.А. Скорород^{1,3}, И.Ю. Земцова^{1,2}, О.В. Новикова^{1,2}, С.А. Мищеряков¹, М.С. Мартынихина¹, О.А. Жемчугова-Зеленова², П.К. Яблонский^{1,2,3}

Успешный опыт выполнения одномоментной видеоассистированной медиастиальной лимфаденэктомии и видеоторакоскопической бронхопластической лобэктомии при центральном раке левого легкого

¹ СПбГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», медицинский факультет, кафедра госпитальной хирургии

³ ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

Цель — представить опыт выполнения одномоментной видеоассистированной медиастиальной лимфаденэктомии (ВАМЛА) и видеоторакоскопической (ВТС) бронхопластической лобэктомии при центральном раке левого легкого.

Материалы и методы. 2 пациента с центральным раком левого легкого прошли обследование и лечение в СПб ГБУЗ ГМПБ № 2. В условиях одного наркоза больным выполнялась ВАМЛА и двухпортовая ВТС лобэктомия с циркулярной резекцией бронхов и формированием бронхиального анастомоза.

Результаты. В обоих представленных случаях интраоперационных осложнений зафиксировано не было. Течение послеоперационного периода у одного из пациентов сопровождалось продленным сбросом воздуха, других осложнений не было. У обоих больных при контрольной бронхоскопии межбронхиальные анастомозы были состоятельны, пациенты были выписаны на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии. Оба раза подтверждена pN0 стадия на основании морфологического исследования 31 и 28 медиастиальных лимфоузлов соответственно.

Заключение. Продемонстрированы преимущества одномоментного выполнения ВАМЛА и ВТС бронхопластической лобэктомии в качестве хирургического этапа лечения пациентов с центральным немелкоклеточным раком левого легкого.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, видеоассистированная медиастиальная лимфаденэктомия, ВАМЛА, билатеральная лимфодиссекция, стадирование рака легкого, видеоторакоскопия, бронхопластическая лобэктомия

Введение

При центральной локализации немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) альтернативой

пневмонэктомии могут служить бронхопластические лобэктомии, которые при правильном отборе больных позволяют добиться более высокого качества жизни без ущерба для онкологической радикальности. В отечественной литературе крупнейший опыт подобных операций (более 100) представлен в работах Левченко Е.В. и соавт. [1], а в последние годы появляются сообщения о выполнении бронхопластических анатомических резекций легких из видеоторакоскопического (ВТС) доступа [2, 3]. Вместе с тем, адекватность хирургического вмешательства при раке легкого (РЛ) зависит не только от правильного объема резекции легкого, но и от максимально корректной оценки регионарных лимфатических узлов. Видеоассистированная медиастиальная лимфаденэктомия (ВАМЛА) внедрена в практическую работу отделения торакальной хирургии Центра интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии СПбГБУЗ «ГМПБ № 2» в 2017 г. в качестве метода инвазивного N-стадирования и билатеральной лимфодиссекции при НМРЛ. В этой статье мы приводим собственный первый опыт одномоментного выполнения ВАМЛА с ВТС бронхопластической лобэктомией у 2-х пациентов с центральным раком левого легкого.

Материалы и методы

В Центре интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии СПбГБУЗ «ГМПБ № 2» в 2021 г. двум пациентам с центральным плоскоклеточным РЛ выполнена одномоментная ВАМЛА в сочетании с ВТС бронхопластической лобэктомией. Предоперационное обследование больных осуществлялось по единому протоколу с выполнением исследования функции внешнего дыхания (спирография), электрокардиографии, эхокардиографии, фибробронхоскопии (ФБС) с щипцевой биопсией опухоли и браш-биопсией слизистой соседних бронхов, компьютерной томографии (КТ) грудной полости, брюшной полости и головного мозга, выполненной с внутривенным контрастированием.

Оперативное вмешательство выполнялась под общей анестезией с отдельной интубацией бронхов, в условиях

искусственной вентиляции легких. Учитывая необходимость применения инвазивных методов N-стадирования, согласно алгоритму Европейского общества торакальных хирургов (2014), первым этапом оперативного лечения всем больным выполнена ВАМЛА. Классификация медиастинальных лимфатических узлов проводилась согласно номенклатуре IASLC, 2009 [4]. ВАМЛА выполнялась в положении больного на операционном столе лежа на спине. Для выполнения ВАМЛА использовался хирургический медиастиноскоп Linder-Dahan (Richard Wolf, Knittlingen, Германия). Хирургический доступ осуществлялся разрезом кожи длиной 4 см над яремной вырезкой грудины (рис. 1).

Операция начиналась с создания претрахеального канала для установки медиастиноскопа и ревизии лимфатических узлов средостения. В случае отсутствия признаков экстракапсулярного поражения (bulky), выполнялось удаление бифуркационных лимфатических узлов и лимфоузлов уровня N3 с их срочным гистологическим исследованием. При отсутствии признаков метастатического поражения удаленных лимфоузлов операция продолжалась. Поочередно удалялись лимфатические узлы с окружающей жировой клетчаткой следующих групп: правые паратрахеальные (2R), правые трахеобронхиальные (4R), бифуркационные (7), левые паратрахеальные (2L) и левые трахеобронхиальные (4L) (рис. 2).

В зоны удаленных лимфоузлов с целью гемостаза устанавливался гемостатический материал Surgicel Fibrillar (Ethicon). По окончании вмешательства рана ушивалась непрерывным швом, дренирование средостения не выполнялось.

Вторым этапом, после поворота больного на здоровый бок и начала односторонней вентиляции, выполнялся двухпортовый видеоторакоскопический доступ на стороне пораженного легкого (торакопорт 10 мм для видеокамеры устанавливался в VII межреберье по средней подмышечной линии, рабочий мини-доступ длиной 5 см в четвертом межреберье). ВТС операции выполнялись согласно консенсусу для ВТС лобэктомий [5]. После ревизии плевральной полости выполнялась лимфодиссекция недоступных при ВАМЛА 5, 6, 8 и 9 групп лимфатических узлов средостения. При ревизии зон лимфаденэктомии, выполненной во время ВАМЛА, резидуальных лимфатических узлов выявлено не было. После пересечения легочных сосудов во всех случаях выполнялась циркулярная резекция бронхов. Перед формированием бронхиального анастомоза проводилось срочное гистологическое исследование краев резекции бронхов. В обоих случаях признаков опухолевого роста в крае резекции обнаружено не было. Бронхиальный анастомоз формировался непрерывным швом монофиламентной нерассасывающейся нитью (пролен 3-0). Зона бронхиального анастомоза изолировалась лоскутом париетальной плевры или с использованием жировой клетчатки переднего средостения на сосудистой ножке. Операцию заканчивали постановкой одного плеврального дренажа через торакопорт в VII межреберье до купола плевральной полости. На 8-е сутки послеоперационного периода выполнялась контрольная ФБС для оценки состояния бронхиального анастомоза. Показанием к удалению плевральных дренажей считали полное расправление легкого, отсутствие поступления воздуха в течение 24 ч, объем отделяемого менее 150 мл/сут.

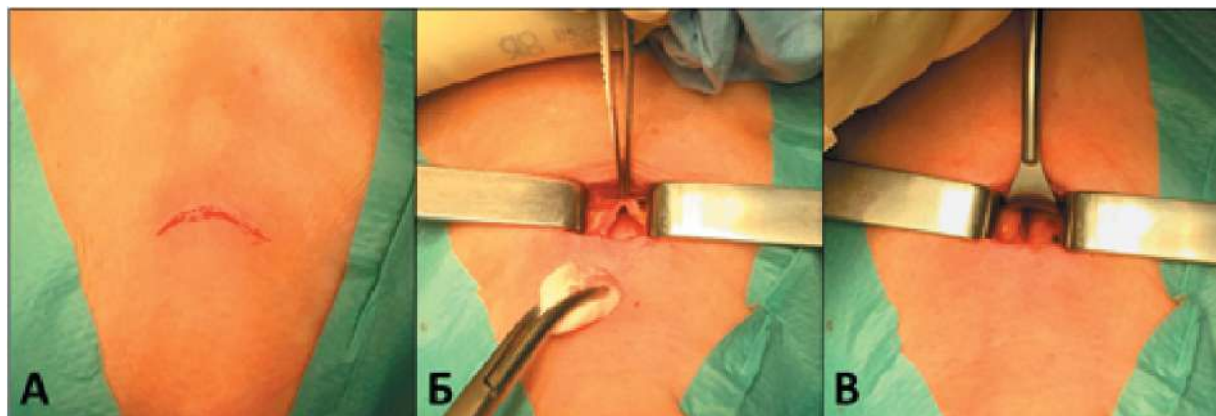


Рис. 1. Хирургический доступ для видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии. А — разрез кожи; Б — вскрыт висцеральный листок внутришейной фасции; В — сформирован претрахеальный канал

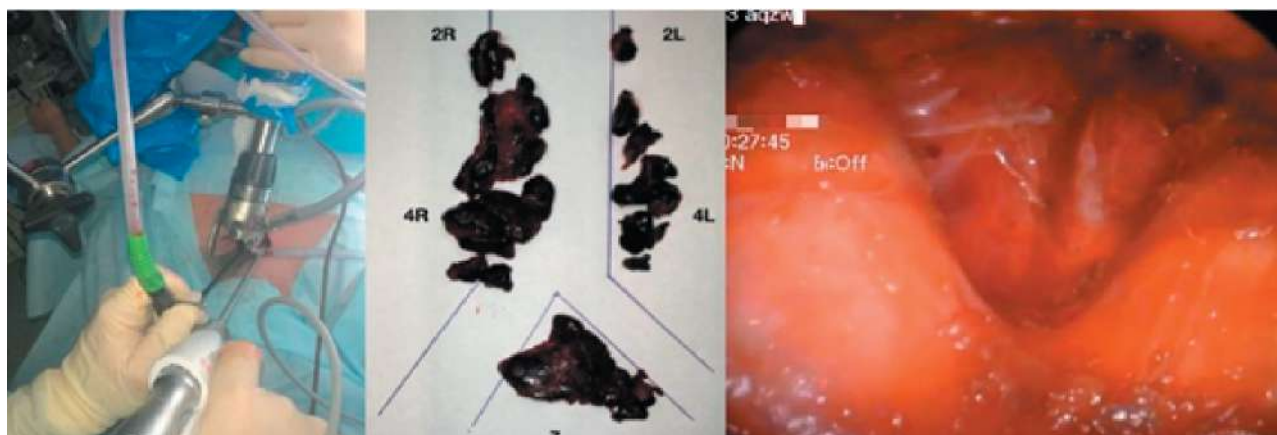


Рис. 2. Видеоассистированная медиастинальная лимфаденэктомия

Результаты

1. Пациент Н., 56 лет (ИМТ=22,7) 14.04.2021 г. госпитализирован в отделение торакальной хирургии СПбГБУЗ «ГМПБ№ 2» с жалобами на кашель с небольшим количеством слизистой мокроты. В связи с имеющимися жалобами и большим стажем курения (около 60 пачка/лет) амбулаторно выполнялась ФБС, по данным которой гистологически верифицирован плоскоклеточный рак левого нижнедолевого бронха (ЛНДБ). По данным ангио-КТ было выявлено локальное утолщение устья стенки бронха VI сегмента (В6), лимфатические узлы средостения были не увеличены, признаков метастатического поражения органов грудной, брюшной полости и головного мозга выявлено не было (рис. 3).

По результатам предоперационной ФБС обнаружено разрастание опухолевой ткани в просвете ЛНДБ с переходом на междолевую шпо-

ру и дистальный отдел ЛГБ, гистологически подтвержден плоскоклеточный рак (рис. 4). Цитологическое исследование (браш-биопсия) слизистой левого главного (ЛГБ) и левого верхнедолевого бронхов (ЛВДБ) опухолевых клеток не выявило. При комплексном функциональном обследовании абсолютных противопоказаний к операции не было, индекс Чарльсон (CCI) — 2. 21.04.2021 г. больному выполнена одномоментная ВАМЛА и ВТС расширенная бронхопластическая нижняя лобэктомия слева. Продолжительность ВАМЛА составила 65 мин. Во время ревизии признаков перибронхиального распространения опухоли и метастатического поражения лимфатических узлов не обнаружено. При срочном гистологическом исследовании лимфатические узлы 4R и 7 группы — без элементов опухоли. Суммарно удалено 23 лимфатических узла (2R-3, 4R-7, 7 гр. — 6, 2L — 2, 4L — 5). Во время ВТС-этапа при ревизии в плевральной

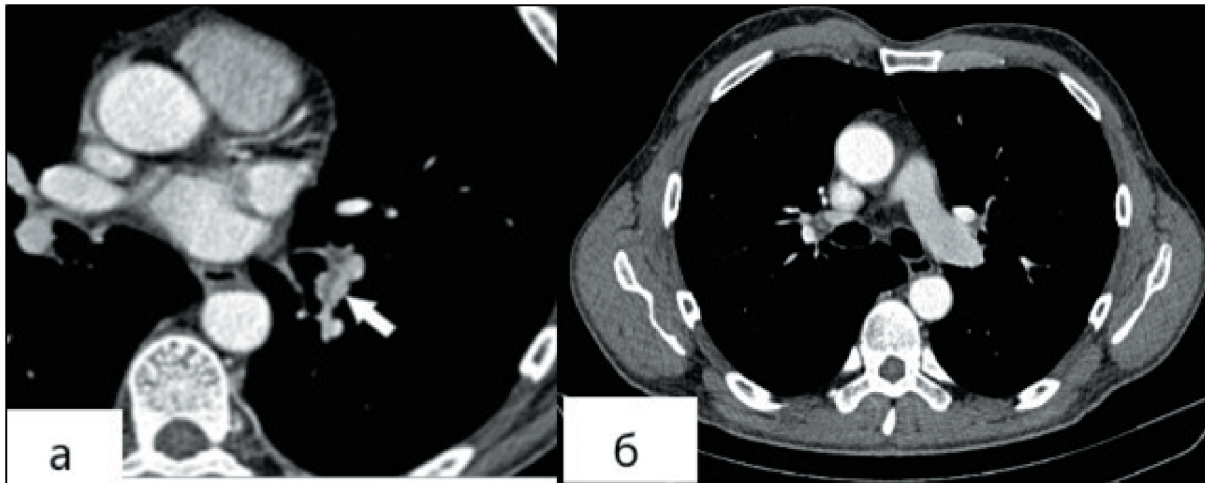


Рис. 3. Компьютерная томограмма больного Н., 56 лет. А — опухоль в стенке бронха VI сегмента (указано стрелкой); б — отсутствие увеличения размеров лимфатических узлов средостения

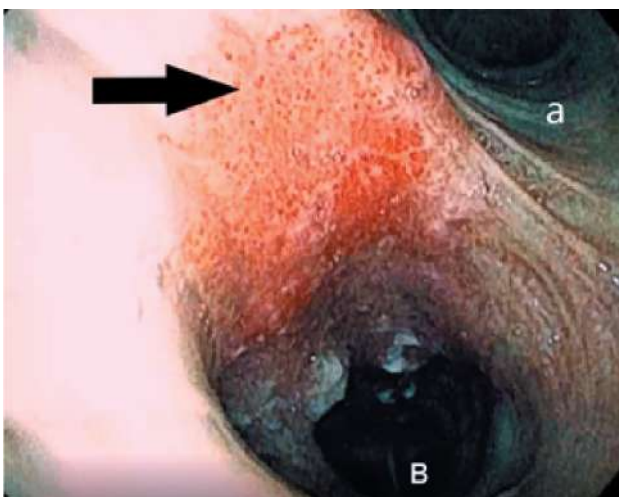


Рис. 4. Эндоскопическая картина больного Н., 56 лет. а — верхнедолевой бронх слева; в — нижнедолевой бронх (стрелкой указано распространение опухоли на устье левого нижнедолевого бронха)

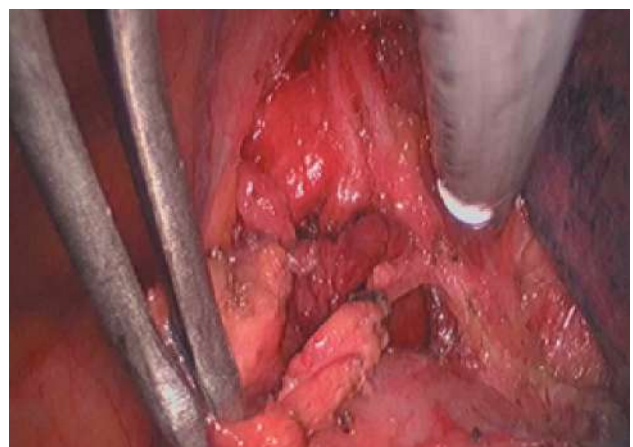


Рис. 5. Лимфодиссекция в зоне аортального окна с удалением лимфатических узлов 5 и 6 групп

полости жидкости и спаек не было, патологических изменений в легочной ткани не выявлено. Разделена нижняя легочная связка с удалением лимфатических узлов 8 группы (2 лимфоузла). Выполнена лимфодиссекция в зоне аортального окна с удалением лимфоузлов 5 и 6 групп (6 лимфоузлов) (рис. 5). При ревизии средостения выявлено, что лимфатические узлы 4L и 7 групп полностью удалены во время ВАМЛА (рис. 6). Последовательно выделены нижняя легочная вена, артерия VI сегмента и артерия базальной пирамиды. При оценке артериального кровоснабжения отмечено, что артерия V сегмента отходит от одной из ветвей артерии базальной пирамиды. Междолевые щели разделены при

помощи ультразвукового диссектора. Артерии и вены нижней доли пересечены с помощью эндоскопического швивающего аппарата с сохранением кровотока по артерии V сегмента (рис. 7). Выделены ЛГБ, ЛВДБ и ЛНД с удалением лимфатических узлов 10 и 11 групп. Скальпелем циркулярно пересечен ЛГБ на уровне IV хрящевое полукольца и ЛВДБ над устьем сегментарных бронхов верхней доли (рис. 8). Препарат нижней доли удален в мешке-эвакуаторе. При срочном гистологическом исследовании краев резекции бронхов опухолевые клетки не выявлены. Выполнен непрерывный циркулярный анастомоз между ЛГБ и ЛВДБ монофиламентной нитью пролен 3-0 (рис. 9).



Рис. 6. Ревизия зоны лимфодиссекции в области бифуркации трахеи (7 группа лимфоузлов удалена полностью во время видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии)



Рис. 7. Культи артерии нижней доли левого легкого с сохраненной артерией V сегмента (A5) в междолевой щели

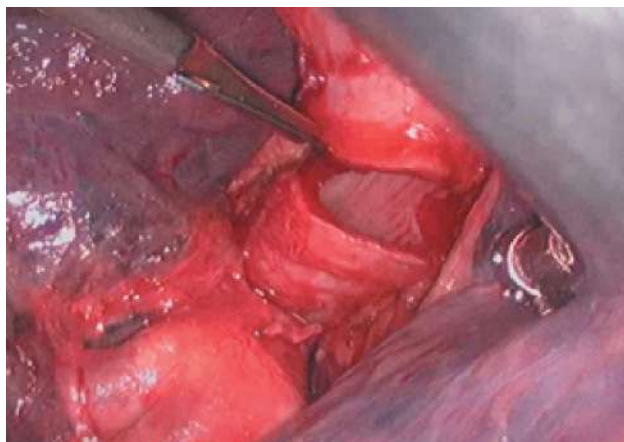


Рис. 8. Пересечение левого главного бронха

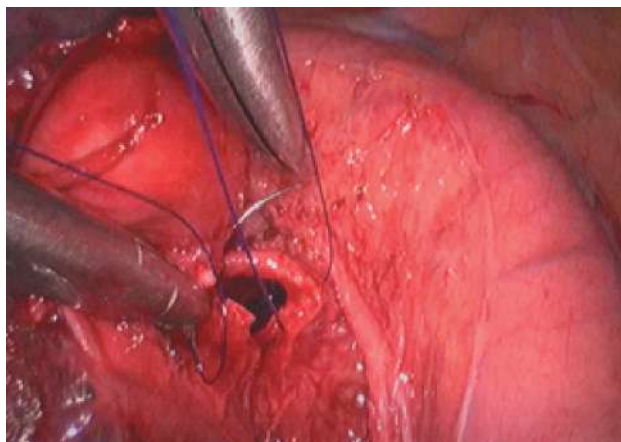


Рис. 9. Формирование бронхиального анастомоза

В связи со слабовыраженной перикардиальной жировой клетчаткой бронхиальный анастомоз укрыт лоскутом париетальной плевры, низведенной с III–V межреберий. Состоятельность анастомоза подтверждена подводной пробой и результатами интраоперационного эндоскопического исследования. Операция завершена дренированием левой плевральной полости одним дренажем, установленным через торакопорт в

VII межребрье до купола плевральной полости. Продолжительность ВТС этапа составила 190 мин. Объем кровопотери 200 мл. Общее время операции — 255 мин. Послеоперационный период протекал без осложнений. Дренаж удален на 6-е сутки. На 8-е сутки выполнена контрольная ФБС, при которой анастомоз без признаков несостоятельности, просвет сегментарных бронхов достаточный (рис. 10).

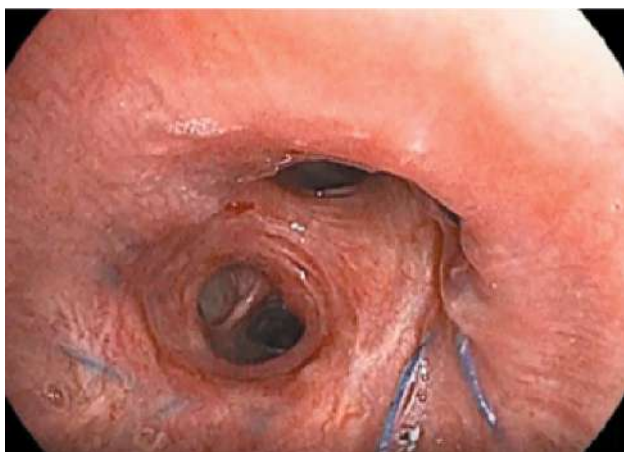


Рис. 10. Больной Н., 56 лет, фибробронхоскопия после операции

Пациент выписан на 10-е сутки послеоперационного периода в удовлетворительном состоянии. По результатам планового гистологического исследования подтвержден плоскоклеточный рак без элементов опухоли в краях резекции бронхов. Изучен 31 медиастинальный лимфоузел (23 — материал ВАМЛА, 8 — ВТС), а также внутрилегочные лимфоузлы — без признаков метастатического поражения; pT2N0M0 (Ib стадия), R0.

2. Больной Ю., 72 лет (ИМТ=23,2) 11.05.2021 г. госпитализирован в отделение торакальной хирургии СПбГБУЗ «ГМПБ№ 2» с жалобами на сухой кашель. Из анамнеза было известно, что в октябре 2020 г. по месту жительства по данным ФБС гистологически верифицирован плоскоклеточный рак ЛВДБ с переходом на ЛГБ. По результатам комплексного обследования заболевание стадировано как cT2aN2M0. С ноября 2020 по февраль 2021 г. больному проведено 4 курса полихимиотерапии по схеме EP (этопозид, цистплатин). В конце апреля 2021 г. проведено контрольное обследование, в результате которого отмечен частичный ответ опухоли. По данным контрольной ангио-КТ

выявлен перибронхиальный мягкотканый участок по ходу дистального отдела ЛВДБ с переходом на бронх III сегмента, протяженностью 27 мм, накапливающий контрастное вещество. Лимфатические узлы средостения не увеличены, признаков метастатического поражения органов грудной, брюшной полости и головного мозга не выявлено (рис. 11).

По результатам предоперационной ФБС выявлено перибронхиально-инфильтративное сужение ВЗ с переходом на ЛВДБ, гистологически подтвержден плоскоклеточный рак (рис. 12).

Цитологическое исследование (браш-биопсия) слизистой ЛГБ и ЛНДБ опухолевых клеток не выявило. При комплексном обследовании отмечены ограниченные функциональные резервы кардиореспираторной системы (ОФВ1=2,24 л, 79,6%), индекс Чарльсон (CCI) — 7.

12.05.2021 г. больному выполнена одномоментная ВАМЛА и ВТС расширенная бронхопластическая верхняя лобэктомия слева. Продолжительность ВАМЛА составила 85 мин. Во время ревизии признаков перибронхиального распространения опухоли и метастатического поражения лимфатических узлов не обнаружено. Суммарно удален 21 лимфатический узел (2R-3, 4R-6, 7 гр — 6, 2L — 1, 4L — 5). Во время ВТС этапа при ревизии в плевральной полости жидкости не выявлено, плевральная полость частично облитерирована. Выполнен полный пневмолиз. При ревизии в корне верхней доли определялась центральная опухоль диаметром около 2 см. Других патологических изменений в легочной ткани не выявлено. Лимфатические узлы средостения представлялись неувеличенными. Разделена нижняя легочная связка с удалением лимфатических узлов 8 и 9 групп (3 лимфоузла). Выполнена лимфодиссекция в зоне аортального окна с удалением лимфоузлов 5 и 6 групп (4 лимфоузла). (рис. 13). При ревизии средостения выявлено, что лимфатические узлы 4L и 7 групп

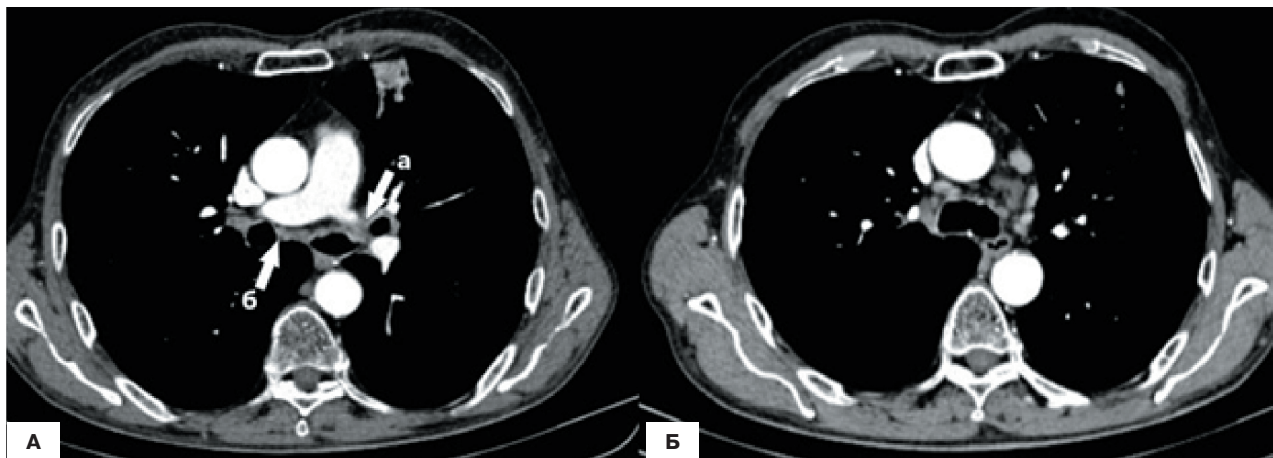


Рис. 11. Компьютерная томограмма больного Ю., 72 года. а — опухоль в стенке бронха III сегмента (указано стрелкой); б — отсутствие увеличения размеров лимфатических узлов средостения

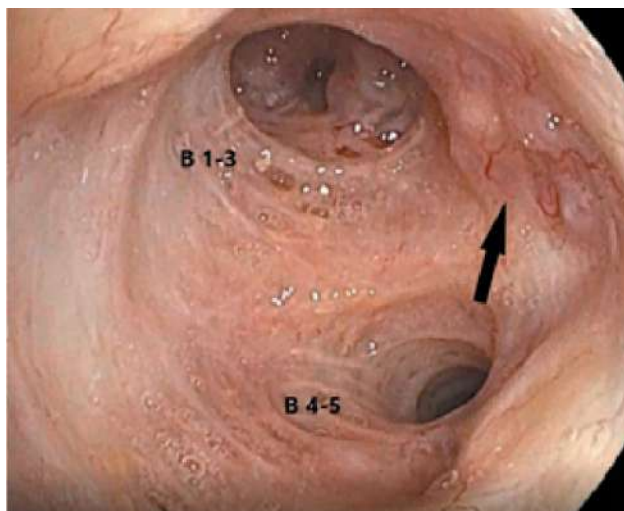


Рис. 12. Эндоскопическая картина больного Ю., 72 года. Опухоль в бронхе III сегмента с переходом на устье левого верхнедолевого бронха (указано стрелкой)

полностью удалены во время ВАМЛА (рис. 14). Для контроля возможной инвазии опухоли в ветви легочной артерии выделены и взяты на сосудистые турникеты ствол левой легочной артерии проксимальнее Боталловой связки и нисходящая часть легочной артерии после отхождения ар-

терии V сегмента. Последовательно выделены верхняя легочная вена, артерии I–III, II, VI и V сегментов. Артерии и вены верхней доли прошиты и пересечены с помощью эндоскопического сшивающего аппарата (рис. 15). Междолевая щель S2/S6 разделена острым путем, а междолевая щель S5/S8 разделена одним ходом эндоскопического сшивающего аппарата. Выделены ЛГБ, ЛВДБ и ЛНДБ с удалением лимфатических узлов 10 и 11 групп.

Скальпелем циркулярно пересечен ЛГБ на уровне V хрящевого полукольца и ЛНДБ над устьем сегментарных бронхов нижней доли (рис. 16). Препарат верхней доли удален в мешке-эвакуаторе. При срочном гистологическом исследовании краев резекции бронхов опухолевые клетки не выявлены. Выполнен непрерывный циркулярный анастомоз между ЛГБ и ЛНДБ монофиламентной нитью пролен 3-0 (рис. 17). Анастомоз укрыт лоскутом перикардиальной жировой клетчатки на сосудистой ножке. Состоятельность анастомоза подтверждена подводной пробой и результатами интраоперационного эндоскопического исследования. Операция завершена дренированием плевральной полости

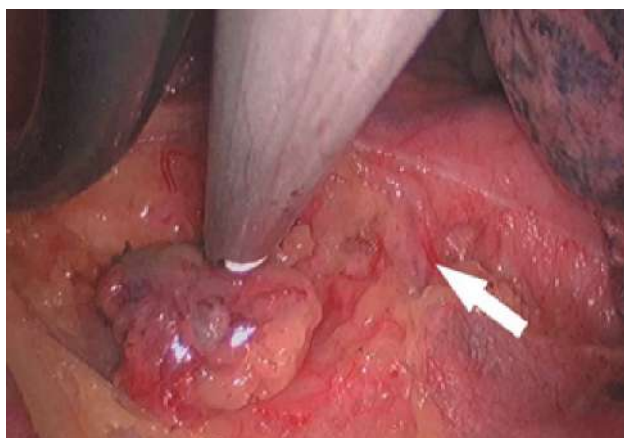


Рис. 13. Лимфодиссекция в зоне 5 и 6 групп. Стрелкой указан левый возвратный нерв

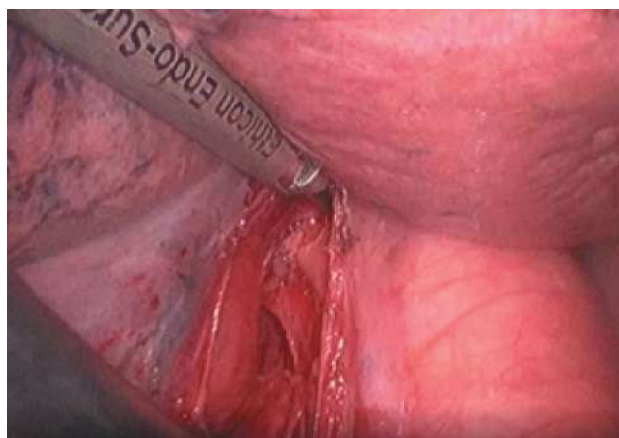


Рис. 14. Ревизия зоны лимфодиссекции в области бифуркации трахеи (7 группа лимфоузлов удалена полностью во время видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии)

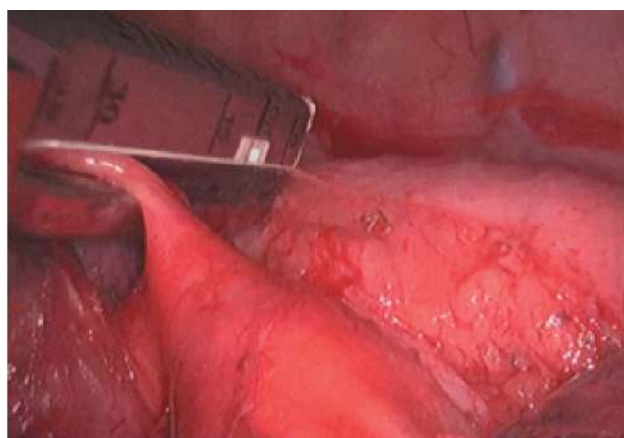


Рис. 15. Пересечение артерии II сегмента эндоскопическим сшивающим аппаратом

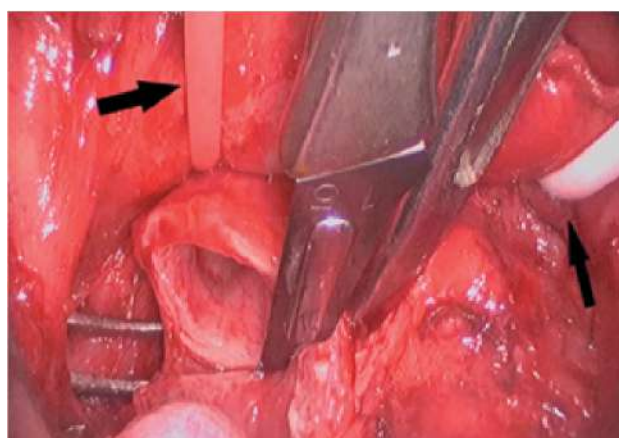


Рис. 16. Пересечение левого главного бронха (турникеты на левой легочной артерии)

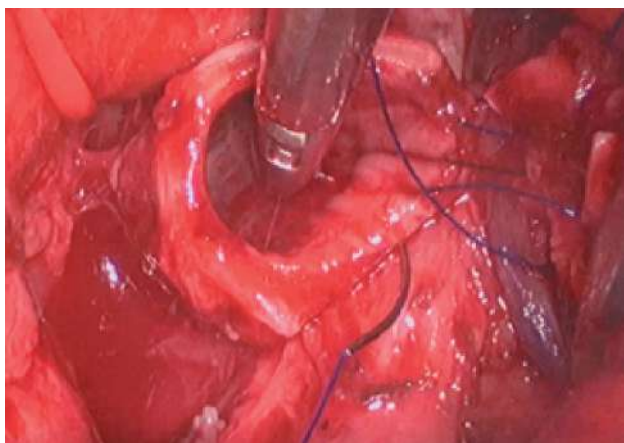


Рис. 17. Формирование бронхиального анастомоза

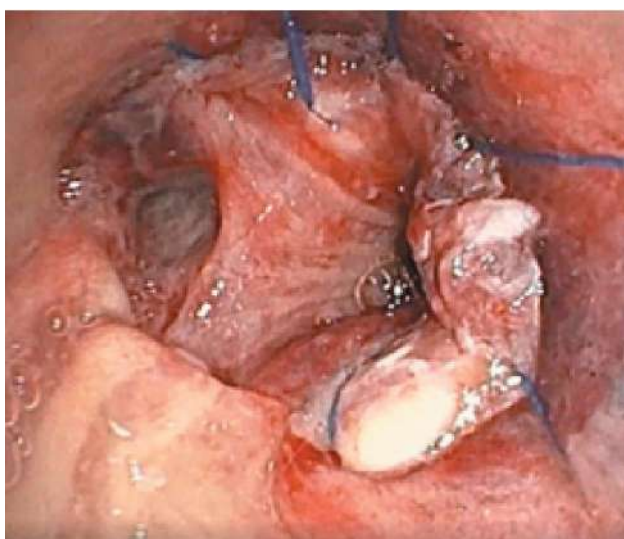


Рис. 18. Больной Ю., 72 года, фибробронхоскопия после операции

одним дренажем, установленным через торакопорт в VII межребрьье до купола плевральной полости. Продолжительность ВТС этапа составила 270 мин. Объем кровопотери 200 мл. Общее время операции — 355 мин. Послеоперационный период осложнился продленным поступлением воздуха по плевральным дренажам в течение 7 сут, что потребовало дополнительного дренирования левой плевральной полости. Дренажи удалены на 13-е сутки. На 8-е сутки выполнена контрольная ФБС, бронхиальный анастомоз признан состоятельным (рис. 18).

Пациент выписан на 15-е сутки послеоперационного периода в удовлетворительном состоянии. По результатам планового гистологического исследования подтвержден плоскоклеточный рак без элементов опухоли по краю резекции бронхов. Изучено 28 медиастинальных лимфоузлов (21 — материал ВАМЛА, 7 — ВТС), а также внутрилегочные лимфоузлы — без признаков метастатического поражения; урТ2N0M0 (IВ стадия), R0.

Обсуждение

ВТС резекции легких постепенно становятся стандартом хирургического лечения ранних стадий РЛ, а с накоплением опыта минимально инвазивных операций отмечается расширение показаний для этих вмешательств [7, 8]. В последние годы появляется все большее количество публикаций, посвященных ВТС бронхопластическим лобэктомиям [1–3]. В результате проведенного в 2020 г. метаанализа методика признана эффективной и безопасной [8].

Вместе с тем, помимо собственно резекции легкого (бронхопластической лобэктомии) важнейшим компонентом хирургического лечения РЛ является медиастинальная лимфодиссекция, необходимость выполнения которой в настоящее время не вызывает сомнений [9]. Также общепризнанной является необходимость максимально точной дооперационной оценки N-стадии, что по данным ряда авторов, также позволяет улучшить отдаленные результаты хирургического лечения РЛ [9–11]. В современных алгоритмах N-стадирования в качестве основного и наиболее точного метода предлагается использование видеомедиастиноскопии [11, 12]. Однако эта методика не лишена недостатков, таких как невозможность использования второго инструмента из-за узости канала медиастиноскопа, фрагментация лимфатических узлов во время удаления, риск диссеминации опухолевых клеток и т. п. [13, 14]. Появление миниинвазивных доступов для подобных вмешательств, лишенных этих недостатков, разработка методик расширенной чрезшейной медиастинальной лимфаденэктомии (TEMLA — transcervical extended mediastinoscopic lymphadenectomy) и видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии (VAMLA — video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy) открыла новую страницу в истории хирургии рака легкого [15, 16].

Принципиальным отличием и преимуществом ВАМЛА является возможность выполнения полноценной лимфодиссекции, объем которой превышает систематическую медиастинальную лимфодиссекцию, так как лимфаденэктомия выполняется билатерально. Ряд исследований доказывают, что расширение объема медиастинальной лимфодиссекции до билатеральной приводит к улучшению показателей 5-летней выживаемости [17–20]. Однако, несмотря на высокий диагностический и лечебный потенциал, ВАМЛА до сих пор не нашла своего места в действующих алгоритмах лечения больных РЛ и используется для определения N-стадии НМРЛ только в единичных мировых центрах [21]. С началом использования ВАМЛА нам удалось повысить общий объем медиастинальной лим-

фаденэктомии почти в 2 раза, особенно при левосторонней локализации первичной опухоли. В то же время, в результате проведенных нами исследований была подтверждена эффективность и безопасность этой методики, что соответствует результатам продемонстрированным другими авторами [15, 22].

В представленных клинических наблюдениях нам необходимо было решить задачу сочетания корректного и максимально точного N-стадирования с выполнением технически сложной бронхопластической лобэктомии для достижения онкологической радикальности хирургического этапа лечения при максимальном сохранении качества жизни пациентов. Для решения этой задачи наиболее рациональным нам представлялось выполнение ВАМЛА и ВТС бронхопластической лобэктомии. Большинство авторов указывают на целесообразность выполнения бронхопластики, как окончательного этапа операции, после систематической лимфодиссекции, что делает использование ВАМЛА в качестве первого этапа оперативного лечения полностью оправданным [3].

Дискутабельным в данном случае является вопрос о симультанном выполнении ВАМЛА и ВТС бронхопластической лобэктомии в одном наркозе. Последовательное выполнение вмешательств с перерывом в 7–8 дней и тщательное плановое гистологическое исследование всех групп удаленных лимфоузлов позволяет максимально достоверно ответить на вопрос об их поражении метастазами. Именно поэтому ряд авторов рекомендуют принимать решение о возможности выполнения резекции легкого только после получения результатов планового гистологического исследования через 5–7 дней после ВАМЛА. Однако такой подход требует достаточного количества времени, удлиняет сроки госпитализации, увеличивает время односторонней вентиляции, а манипуляции на тканях средостения через несколько дней после медиастинотомии или ВАМЛА часто технически более сложны и сопряжены с высоким риском развития осложнений и нарушения кровоснабжения бронхов, что особенно важно при бронхопластических резекциях. Избежать перечисленных выше трудностей позволяет одномоментное выполнение ВАМЛА и ВТС лобэктомии. Кроме того, исследования S. Attaran и соавт. (2013) и A. Gonfiotti и соавт. (2016) показывают, что результаты срочного гистологического исследования коррелируют с результатами исследования парафинового блока [23, 24]. Этот факт явился основанием рекомендовать симультанное вмешательство: ВАМЛА+ВТС резекция легкого.

В представленных клинических наблюдениях выполнение ВАМЛА и ВТС бронхопласти-

ческой лобэктомии в одном наркозе позволило реализовать описанные выше преимущества одномоментной операции (особенно в клиническом случае № 2, где на ВТС-этапе потребовался центральный контроль легочной артерии), в ходе лимфодиссекции удалены 31 (случай № 1) и 28 (случай № 2) лимфоузлов средостения, при этом точность стадирования не пострадала — в обоих случаях плановое гистологическое исследование подтвердило стадию N0. На наш взгляд, такой подход, в первую очередь, оправдан у пациентов с наличием показаний к инвазивному N-стадированию (в представленных клинических наблюдениях — центральная локализация опухоли), без явных признаков поражения медиастинальных лимфоузлов по данным КТ/ПЭТ-КТ, что делает риск pN2–N3 невысоким, а прогноз для пациентов — более благоприятным.

Заключение

Продемонстрированы преимущества одномоментного выполнения ВАМЛА и ВТС бронхопластической лобэктомии в качестве хирургического этапа лечения пациентов с центральным НМРЛ левого легкого. Уточнение эффективности и безопасности данного подхода требует дальнейших сравнительных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Левченко Е.В., Левченко Н.Е., Ергнян С.М. и др. Непосредственные результаты бронхопластических операций в хирургии злокачественных новообразований легкого // Вопросы онкологии. 2016;1:91–95 [Levchenko EV, Levchenko NE, Ergnyan SM et al. Short-term results of sleeve lobectomies in surgery of malignant neoplasms of the lung // Voprosy onkologii. 2016;1:91–95 (In Russ.)].
2. Gonzalez-Rivas D, Garcia A, Chen C et al. Technical aspects of uniportal video-assisted thoracoscopic double sleeve bronchovascular resections // Eur J Cardiothorac Surg. 2020;58(1):i14–i22. doi:10.1093/ejcts/ezaa037
3. Пищик В.Г., Зинченко Е.И., Коваленко А.И., Оборнев А.Д. Первый опыт выполнения торакоскопических лобэктомий с бронхопластикой // Вестник хирургии. 2015;174(1):59–64 [Pishchik VG, Zinchenko EI, Kovalenko AI, Osborne AD. Initial experience of thoracoscopic lobectomy performance with bronchoplasty // Vestnik khirurgii. 2015;174(1):59–64 (In Russ.)]. doi:10.24884/0042-4625-2015-174-1-59-64
4. Rusch WW, Asamura H, Watanabe H et al. Members of IASLC Staging Committee. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer // J Thorac Oncol. 2009;4(5):568–77. doi:10.1097/JTO.0b013e3181a0d82e
5. Yan T.D, Cao C, D'Amico T.A et al. International VATS Lobectomy Consensus Group. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy at 20 years: a consensus statement // Eur J Cardiothorac Surg. 2014;45(4):633–9. doi:10.1093/ejcts/ezt463

6. Yan TD, Cao C, D'Amico TA et al. International VATS Lobectomy Consensus Group. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy at 20 years: a consensus statement // *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45(4):633–9. doi:10.1093/ejcts/ezt463
7. Порханов В.А., Данилов В.В., Поляков И.С. и др. Миниинвазивные видеоторакоскопические и робот-ассистированные лобэктомии // *Хирургия.* 2019;(8):46–52 [Porkhanov VA, Danilov VV, Polyakov IS et al. Minimally invasive thoracoscopic and robot-assisted lobectomy (in Russian only) // *Khirurgiya.* 2019;(8):46–52 (In Russ.)]. doi:10.17116/hirurgia201908146
8. Zhong Y, Wang Y, Hu X et al. A systematic review and meta-analysis of thoracoscopic versus thoracotomy sleeve lobectomy // *J Thorac Dis.* 2020;12(10):5678–5690. doi:10.21037/jtd-20-1855
9. Darling GE, Allen MS, Decker PA et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(3):662–70. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.11.008
10. Ma W, Zhang Z.J, Li Y et al. Comparison of lobe-specific mediastinal lymphadenectomy versus systematic mediastinal lymphadenectomy for clinical stage T1a N0 M0 non-small cell lung cancer // *J Cancer Res Ther.* 2013;9(2):S101–5. doi:10.4103/0973-1482.119119
11. Яблонский П.К., Петров А.С. Видеомедиастиноскопия и другие методы N-стадирования в хирургии рака легкого. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015 [Yablonskii PK, Petrov AS. Videomediastinoscopy and other methods of N-staging in lung cancer surgery. M.: GEOTAR-Media, 2015 (In Russ.)].
12. De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer // *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45(5):787–98. doi:10.1093/ejcts/ezu028
13. Müller MR, Watzka SB. Thoraxchirurgisches Staging des Lungenkarzinoms [Surgical staging of lung cancer] // *Pneumologie.* 2015;69(3):165–76. doi:10.1055/s-0034-1391100
14. Bilgin Büyükkarabacak Y, Taslak Şengül A, Meydan BC et al. The risk of tumor cell dissemination in mediastinoscopy: a cytological study // *Turk J Med Sci.* 2015;45(4):872–6. doi:10.3906/sag-1406-11
15. Hürtgen M, Friedel G, Toomes H, Fritz P. Radical video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA)-technique and first results // *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21(2):348–51. doi:10.1016/s1010-7940(01)01125-3
16. Zieliński M. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy // *Thorac Surg Clin.* 2010;20(2):215–23. doi:10.1016/j.thorsurg.2010.02.007. PMID: 20451132
17. Shen-Tu Y, Mao F, Pan Y et al. Lymph node dissection and survival in patients with early stage nonsmall cell lung cancer: A 10-year cohort study // *Medicine (Baltimore).* 2017;96(43):e8356. doi:10.1097/MD.0000000000008356
18. Turna A, Demirkaya A, Ozkul S et al. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy is associated with better survival than mediastinoscopy in patients with resected non-small cell lung cancer // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(4):774–80. doi:10.1016/j.jtcvs.2013.04.036
19. Wang W, Chen D, Xi K et al. Impact of Different Types of Lymphadenectomy Combined With Different Extents of Tumor Resection on Survival Outcomes of Stage I Non-small-cell Lung Cancer: A Large-Cohort Real-World Study // *Front Oncol.* 2019;9:642. doi:10.3389/fonc.2019.00642
20. Kudal J, Trybalski L, Hauer L et al. Influence of bilateral mediastinal lymph node dissection on survival in non-small cell lung cancer patients — Randomized study // *Lung Cancer.* 2021;156:140–146. doi:10.1016/j.lungcan.2021.04.018
21. Скороход А.А., Козак А.Р., Нефедов А.О., Яблонский П.К. Возможности инвазивных методов в оценке N-стадии немелкоклеточного рака легкого // *Медицинский альянс.* 2019;1:52–58 [Skorokhod AA, Kozak AR, Nefedov AO, Yablonskii PK. Possibilities of invasive methods in assessing the N-stage of non-small cell lung cancer // *Medical Alliance.* 2019;1:52–58 (In Russ.)].
22. Скороход А.А., Петров А.С., Козак А.Р. и др. Эффективность и безопасность видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии в лечении немелкоклеточного рака легкого // *Вестник хирургии.* 2020;179(6):24–33 [Skorokhod AA, Petrov AS, Kozak AR et al. Efficiency and safety of video-assisted mediastinal lymphadenectomy in the treatment of non-small cell lung cancer // *Vestnik khirurgii.* 2020;179(6):24–33 (In Russ.)]. doi:10.24884/0042-4625-2020-179-6-24-33
23. Attaran S, Jakaj G, Acharya M, Anderson JR. Are frozen sections of mediastinoscopy samples as effective as formal paraffin assessment of mediastinoscopy samples for a decision on a combined mediastinoscopy plus lobectomy? *Interact Cardiovasc // Thorac Surg.* 2013;16(6):872–4. doi:10.1093/icvts/ivt005
24. Gonfiotti A, Bongiolatti S, Viggiano D et al. Does video-mediastinoscopy with frozen sections improve mediastinal staging during video-assisted thoracic surgery pulmonary resections? // *J Thorac Dis.* 2016;8(12):3496–3504. doi:10.21037/jtd.2016.12.45

Поступила в редакцию 13.04.2022 г.

M.A. Atiukov¹, A.S. Petrov^{1,2}, A.A. Skorokhod^{1,3}, I.Yu. Zemtsova^{1,2}, O.V. Novikova^{1,2}, S.A. Micheryakova¹, M.S. Martynikhina¹, O.A. Zhgemchugova-Zelena², P.K. Yablonskii^{1,2,3}

Successful experience of simultaneous video-assisted mediastinal lymphadenectomy and videothoracoscopic sleeve lobectomy for central cancer of the left lung

- ¹ Municipal Multi-field Hospital № 2, Saint-Petersburg, Russian Federation
- ² Hospital Surgery Department, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University
- ³ Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Health of Russian Federation

Aim. We present our experience of performing the simultaneous video-assisted mediastinal lymphadenectomy (VAMLA) and videothoracoscopic (VTS) sleeve (bronchoplastic) lobectomy for central cancer of the left lung.

Material and methods. Two patients with central cancer of the left lung have been examined and treated at Municipal Multi-field Hospital № 2. Under single exposure of anaesthesia the patients underwent simultaneous VAMLA and dual-port VTS sleeve (bronchoplastic) lobectomy with circumferential bronchial resection and formation of broncho-bronchial anastomosis.

Results. No intraoperative adverse events were recorded in both presented cases. Prolonged parenchymal air-leak was observed only in one of the patients during the postoperative course. No other adverse events were registered. Anastomoses of both patients were in a good state

at the control bronchoscopy, and both were discharged for ambulatory treatment in satisfactory condition. The pN0 stage was confirmed in both cases, based on morphological examination of 31 and 28 mediastinal lymph nodes, respectively.

Conclusion. Our data demonstrates the advantages of the simultaneous VAMLA and VTS sleeve (bronchoplastic) lobectomy as a single-step surgical procedure in treatment of patients with central non-small cell cancer of the left lung.

Key words: non-small cell lung cancer, video-assisted mediastinal lymphadenectomy, VAMLA, bilateral lymph node dissection, lung cancer staging, VTS, sleeve lobectomy

Сведения об авторах

Атюков Михаил Александрович, канд. мед. наук, врач — торакальный хирург, заведующий торакальным хирургическим отделением, СПбГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5, mifodiy77@mail.ru

Петров Андрей Сергеевич, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет, врач — торакальный хирург СПбГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5, petrovan15@mail.ru

Скоруход Андрей Андреевич, канд. мед. наук, врач — торакальный хирург, СПбГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», врач — торакальный хирург, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4, dr.skorokhod@mail.ru

Земцова Ирина Юрьевна, канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9; врач — торакальный хирург СПбГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5, zemtsova2908@gmail.com

Новикова Ольга Викторовна, врач — анестезиолог-реаниматолог СПбГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5, аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9, 9295372@mail.ru

Мищеряков Сергей Алексеевич, врач — торакальный хирург, бронхолог, СПбГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5, sergeypisemnet@mail.ru

Жемчугова-Зеленова Ольга Александровна, аспирант кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9, zhemolya@yandex.ru

Мартынихина Мария Сергеевна, врач — бронхолог, СПбГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5, martynikhina@gmail.com

Яблонский Пётр Казимирович, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Первый проректор по медицинской деятельности, Санкт-Петербургский государственный университет, заведующий кафедрой госпитальной хирургии медицинского факультета Санкт-Петербургского Государственного Университета, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9, glhirurgb2@mail.ru

Atyukov Mikhail, Cand. Med. Sci., thoracic surgeon, Head of the Thoracic Surgery Department City multidisciplinary hospital 2, 5 Uchebny per., St. Petersburg, 194354, mifodiy77@mail.ru

Petrov Andrey, Cand. Med. Sci., Associate Professor of the Surgery Department of Medicine St. Petersburg State University, thoracic surgeon, City multidisciplinary hospital 2, 5 Uchebny per., St. Petersburg, 194354, petrovan15@mail.ru

Skorokhod Andrey, Cand. Med. Sci., thoracic surgeon, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 2–4 Ligovsky pr., St. Petersburg, 191036, dr.skorokhod@mail.ru

Zemtsova Irina, Cand. Med. Sci., Assistant of the Surgery Department of Medicine St. Petersburg State University, thoracic surgeon, City multidisciplinary hospital 2, 5 Uchebny per., St. Petersburg, 194354, zemtsova2908@gmail.com

Novikova Olga, anesthesiologist, City multidisciplinary hospital 2, 5 Uchebny per., St. Petersburg, 194354, Fellow of the Department of Anesthesiology and Rheumatology, Faculty of Medicine, St. Petersburg State University, 7/9 Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, 9295372@mail.ru

Mishcheryakov Sergey, thoracic surgeon, bronchologist, City multidisciplinary hospital 2, 5 Uchebny per., St. Petersburg, 194354, sergeypisemnet@mail.ru

Zhemchugova Olga, Fellow of the Department of Surgery, Faculty of Medicine, St. Petersburg State University, 7/9 Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, zhemolya@yandex.ru

Martynikhina Maria, bronchologist, 5 Uchebny per., St. Petersburg, 194354, martynikhina@gmail.com

Yablonskii Piotr, Doctor Med. Sci., professor, Director of Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, First Vice-Rector of Medicine, St. Petersburg State University, Head of the Department of Surgery, Faculty of Medicine, St. Petersburg State University, 7/9 Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, glhirurgb2@mail.ru