

ISSN 0507-3758

ЖУРНАЛ ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ИЗДАНИЙ ВАК

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

6-2022

TOM 68 VOL. 68

PROBLEMS
IN ONCOLOGY

VOPROSY ONKOLOGII

Единственный одобренный к применению препарат для иммунотерапии нерезектабельного НМРЛ III стадии^{1,2}

ИМФИНЗИ®
дурвалумаб
для в/в введения 50 мг/мл

МЕНЯЯ ОЖИДАНИЯ ОТ ТЕРАПИИ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО НМРЛ III СТАДИИ

Дурвалумаб увеличивает выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость у пациентов после завершения ХЛТ³

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- 1) Нерезектабельный местнораспространенный немелкоклеточный рак легкого у взрослых пациентов, у которых не выявлено прогрессирование заболевания после химиолучевой терапии на основе препаратов платины
- 2) 1-я линия терапии распространенного мелкоклеточного рака легкого в комбинации с эпозидом и карбоплатином или цисплатином

ХЛТ – химиолучевая терапия, НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого

Ссылки: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата для медицинского применения Имфинзи® (дурвалумаб) ЛП-005664-210121 от 21.01.2021. 2. Клинические рекомендации: Рак лёгкого. Профессиональные ассоциации: Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии. [электронный ресурс] Дата доступа: 01.02.2021 URL: http://cr.rosminzdrav.ru/recommend/30_1_3. D.R. Spigel, C. Fauré-Finn, J.E. Gray et al. Five-year survival outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in unresectable stage III NSCLC: An update from the PACIFIC trial. Journal of Clinical Oncology 2021 39:15_suppl, 8511-8511. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8511.

Краткая инструкция по медицинскому применению. Торговое наименование: Имфинзи®. **Регистрационный номер:** ЛП-005664-210121. **Международное непатентованное название:** дурвалумаб. **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, антитела моноклональные. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Состав:** в 1 мл концентрата содержится действующее вещество: дурвалумаб 50 мг; вспомогательные вещества: L-гистидин 2 мг, L-гистидина гидрохлорида моногидрат 2,7 мг, α-D-трегалозы дигидрат 104 мг, полисорбат 80 0,2 мг, вода для инъекций приблизительно 900 мг. **Показания к применению:** Нерезектабельный местнораспространенный немелкоклеточный рак легкого у взрослых пациентов, у которых не выявлено прогрессирование заболевания после химиолучевой терапии на основе препаратов платины. Первая линия терапии распространенного мелкоклеточного рака легкого в комбинации с эпозидом и карбоплатином или цисплатином. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к дурвалумабу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата, детский возраст до 18 лет, беременность и период грудного вскармливания, нарушение функции печени средней и тяжелой степени. С осторожностью: тяжелые аутоиммунные заболевания в активной стадии, при которых дальнейшая активация иммунной системы может представлять потенциальную угрозу жизни. **Способ применения и дозы:** Препарат Имфинзи® необходимо вводить в виде внутривенной инфузии продолжительностью не менее 1 часа. **Местнораспространенный НМРЛ:** Рекомендуемая доза препарата Имфинзи® составляет 10 мг/кг один раз в 2 недели или 1500 мг один раз в 4 недели до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности (пациентам с массой тела не более 30 кг препарат Имфинзи® назначают из расчета 10 мг/кг один раз в 2 недели или 20 мг/кг один раз в 4 недели в качестве монотерапии до достижения массы тела более 30 кг). **Распространенный НМРЛ:** Рекомендуемая доза препарата Имфинзи® составляет 1500 мг в комбинации с химиотерапевтическими препаратами один раз в 3 недели в течение 4 циклов, затем 1500 мг в качестве монотерапии один раз в 4 недели до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности (пациентам с массой тела не более 30 кг препарат Имфинзи® назначают из расчета 20 мг/кг в комбинации с химиотерапевтическими препаратами один раз в 3 недели в течение 4 циклов, затем 20 мг/кг в качестве монотерапии один раз в 4 недели до достижения массы тела более 30 кг). Препарат Имфинзи® следует вводить до введения химиотерапевтических препаратов при их назначении в один и тот же день. Увеличение или уменьшение дозы препарата не рекомендуется. С учетом переносимости и безопасности препарата может потребоваться приостановка терапии или ее отмена. **Приготовление раствора:** препарат Имфинзи® не содержит консервантов, каждый флакон предназначен для однократного применения. Следует соблюдать правила асептики при приготовлении раствора. Перед применением проводят визуальный осмотр лекарственного препарата на предмет наличия механических включений и изменения цвета. Если раствор мутный, его цвет изменен, и отмечаются видимые частицы, флакон утилизируют. Не следует встряхивать флакон. Из флакона (флаконов) извлекать нужный объем препарата Имфинзи® и переносить во флакон для внутривенной инфузии, содержащий 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций или 5% раствор глюкозы для инъекций. Перемешать разведенный раствор посредством осторожного перемешивания. Раствор не встряхивать и не замораживать. Окончательная концентрация разведенного раствора должна составлять 1-15 мг/мл. Из флакона следует извлекать только одну дозу препарата; не следует повторно прокалывать флакон для извлечения еще одной дозы препарата. Частично использованные флаконы препарата Имфинзи® утилизируют. **Хранение раствора для инфузий:** препарат Имфинзи® не содержит консервантов. Раствор для инфузий вводит сразу же после приготовления. Если раствор для инфузий вводят не сразу, и его необходимо хранить, то суммарное время с момента прокола флакона до начала введения не должно превышать: 24 часа при хранении в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С; 4 часа при хранении при комнатной температуре до 25 °С. Введение: раствор для инфузий вводят внутривенно, продолжительность введения не менее 60 минут через внутривенный катетер со стерильным встроением 0,2 или 0,22 микронным фильтром с низким связыванием белков. Через одну и ту же инфузионную систему нельзя одновременно вводить другие лекарственные препараты. Непользованный лекарственный препарат и расходные материалы следует утилизировать в соответствии с локальными требованиями. **Побочное действие:** Профиль безопасности препарата Имфинзи® в монотерапии был изучен на основании объединенных данных 3006 пациентов с различными типами опухолей, принимавших участие в 9 исследованиях. Наиболее частыми нежелательными реакциями были кашель (21,3%), диарея (16,3%) и сыпь (16,0%). **Нежелательные реакции у пациентов, получавших препарат Имфинзи® в монотерапии:** Определение частоты возникновения нежелательных реакций: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), редко (≥ 1/10000, < 1/1000), очень редко (< 1/10000), неутонченной частоты – частота не может быть определена на основании имеющихся данных). **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** очень часто – кашель (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,4%), часто – пневмонит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,9%), дисфония (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%), нечасто – интерстициальная болезнь легких (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,1%). **Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:** часто – увеличение активности АСТ или АЛТ (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 2,3%), нечасто – гепатит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,4%). **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** очень часто – боль в животе (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 1,8%), диарея (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,6%), нечасто – колит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,3%). **Нарушения со стороны эндокринной системы:** очень часто – гипотиреоз (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,2%), часто – гипертиреоз (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0), нечасто – тиреодит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%), недостаточность надпочечников (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%), редко – гиподизит/гипопитуитаризм (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%), сахарный диабет 1 типа (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%), несахарный диабет (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%). **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:** часто – увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%), дисурия (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0), нечасто – нефрит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%). **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** очень часто – сыпь (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,6%), зуд (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%), часто – потливость в ночное время (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%), нечасто – дерматит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%), редко – пемфигоид (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0). **Нарушения со стороны сердца:** редко – миокардит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%). **Общие расстройства и реакции в месте введения:** очень часто – лихорадка (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,3%), часто – периферические отеки (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,3%). **Инфекционные и паразитарные заболевания:** очень часто – инфекции верхних дыхательных путей (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,2%), часто – пневмония (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 3,5%), кандидоз полости рта (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0), дентальные инфекции и инфекции мягких тканей полости рта (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%), грипп (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%), неутонченной частоты – полимиозит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – неутонченной частоты). **Нарушения со стороны нервной системы:** неутонченной частоты – миастения гравис (частота нежелательных реакций 3-4 степени – неутонченной частоты). **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:** редко – иммунная тромбоцитопения (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,03%). **Травмы, интоксикация и осложнения процедуры:** часто – реакции, связанные с введением препарата (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,2%). **Профиль безопасности препарата Имфинзи® в комбинации с химиотерапевтическими препаратами** был оценен у 265 пациентов в исследовании CASPIAN. Он соответствует профилю безопасности препарата Имфинзи® при монотерапии и известному профилю безопасности химиотерапевтических препаратов. **Особые указания:** Иммуноопосредованный пневмонит, или интерстициальная болезнь легких, требующий применения системных глюкокортикостероидов и не имеющий альтернативной причины, отмечался у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Необходимо контролировать появление признаков и симптомов пневмонита. При подозрении на пневмонит следует провести рентгенологическое исследование для подтверждения диагноза, а также исключить другие причины, инфекционные и связанные с основным заболеванием. Иммуноопосредованный гепатит, требующий применения системных глюкокортикостероидов и не имеющий альтернативной причины, отмечался у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Следует контролировать показатели функции печени до начала терапии и периодически – во время терапии. Иммуноопосредованный колит или диарея, требующие применения системных глюкокортикостероидов и не имеющие альтернативной причины, отмечался у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Необходимо контролировать появление признаков и симптомов колита или диареи. Иммуноопосредованный гипотиреоз, гипертиреоз и тиреодит отмечались у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Следует контролировать показатели функции щитовидной железы у пациентов до начала терапии и периодически – во время терапии. Иммуноопосредованная недостаточность функции надпочечников отмечалась у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов недостаточности функции надпочечников. Иммуноопосредованный сахарный диабет 1 типа отмечался у пациентов, получающих препарат Имфинзи® (см. раздел «Побочное действие»). Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов сахарного диабета 1 типа. Иммуноопосредованный гиподизит/гипопитуитаризм отмечался у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов гиподизита или гипопитуитаризма. Иммуноопосредованный нефрит, требующий применения системных глюкокортикостероидов и не имеющий альтернативной причины, отмечался у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Следует контролировать показатели функции почек у пациентов до начала терапии и периодически – во время терапии. Иммуноопосредованная сыпь или дерматит (включая пемфигоид), требующие применения системных глюкокортикостероидов и не имеющие альтернативной причины, отмечался у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов сыпи и дерматита. С учетом механизма действия препарата Имфинзи®, могут возникать другие иммуноопосредованные нежелательные реакции. Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов. Другими иммуноопосредованными нежелательными реакциями являются миастения гравис, миокардит, миозит, полимиозит и иммунная тромбоцитопения. Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов реакций, связанных с введением препарата. ИМФ-РУ-9786. Дата одобрения 01.03.2021.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», Россия, 123100, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1, эт. 30. Телефон: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98.

ИМФ-РУ-10645. Дата одобрения: 16.06.2021. Дата истечения: 16.06.2023

ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз»
Российская Федерация, 123112, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1
Телефон: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98
www.astrazeneca.ru

AstraZeneca

*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

6

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 «NMRC of Oncology named
after N.N. Petrov» 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: 620. Тираж 155 экз.
Подписано в печать: 16.12.2022 г.
Дата выхода в свет: 30.12.2022 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: 620. The circulation is 155 copies
Signed to print: 16.12.2022
Published by: 30.12.2022

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обзоры

Reviews

Кульбакин Д.Е., Чойнзоннов Е.Л., Толмачев И.В., Стариков Ю.В., Старикова Е.Г., Каверина И.С.
Искусственный интеллект в онкологии: области применения, перспективы и ограничения

691 *Kulbakin D.E., Choinzonov E.L., Tolmachev I.V., Starikov Iu.V., Starikova E.G., Kaverina I.S.*
Artificial intelligence in oncology: areas of its application, prospects and limitations

Мнихович М.В., Безуглова Т.В., Ерофеева Л.М., Романов А.В., Буньков К.В., Зорин С.Н.
Васкулогенная мимикрия в опухолях – современное состояние вопроса

700 *Mnikhovich M.V., Bezuglova T.B., Erofeeva L.M., Romanov A.V., Bun'kov K.V., Zorin S.N.*
Vasculogenic mimicry in tumors – current state of the issue

Голубев А.Г., Анисимов В.Н.
Системные факторы противодействия вкладу обратимых переходов злокачественных клеток между фенотипическими состояниями в резистентность к терапии

708 *Golubev A.G., Anisimov V.N.*
The systemic factors of mitigating the contribution of the reversible phenotypic transitions of malignant cells to therapeutic resistance

Арсеньев А.И., Канаев С.В., Арсеньев Е.А., Тарков С.А., Барчук А.А., Мельник Ю.С., Неведов А.О., Новиков Р.В., Гагуа К.Э., Аристидов Н.Ю., Ильин Н.Д., Антипов Ф.Е., Мережко Ю.О., Зозуля А.Ю., Новиков С.Н.
Линейно-квадратичная модель в описании механизмов высокодозной лучевой терапии

717 *Arsenyev A.I., Novikov S.N., Kanaev S.V., Arsenyev E.A., Tarkov S.A., Barchuk A.A., Melnik Yu.S., Nefedov A.O., Novikov R.V., Gagua K.E., Aristidov N.Y., Ilyin N.D., Antipov F.E., Merezko Yu.O., Zozulya A.Yu.*
The linear-quadratic model in the description of the mechanisms of high-dose radiation therapy

Казубская Т.П., Мехеда Л.В., Трофимов Е.И., Фомина Л.Я., Харкевич Г.Ю., Бельшева Т.С., Козлова В.М., Сорокина С.С., Фридман М.В.
Меланома, молекулярно-генетические аспекты этиопатогенеза: классификация, этиология, факторы риска, braf, nras мутации

725 *Kazubskaya T.P., Mekheda L.V., Trofimov E.I., Fomina L.Ya., Kharkevich G.Yu., Belysheva T.S., Kozlova V.M., Sorokina C.S., Fridman M.V.*
Melanoma, molecular and genetic aspects of etiopathogenesis: classification, epidemiology, risk factors, braf and nras mutations

Оригинальные статьи

А. Протоколы клинических исследований

Захаренко А.А., Беляев М.А., Вервекин И.В., Багненко С.Ф.
Применение метода интраоперационной внутрибрюшинной аэрозольной химиотерапии (PIPAC) в комплексном лечении местнораспространенного рака желудка с цитологически-негативными смывами с брюшины: протокол клинического исследования GASPACCO

733 *Zakharenko A.A., Beliaev M.A., Vervekin I.V., Bagnenko S.F.*
Application of the method of intraoperative intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in complex treatment of locally advanced gastric cancer with cytologically negative peritoneal lavages: the protocol for GASPACCO clinical trial

Оригинальные статьи

Б. Клинические исследования

Титов С.Е., Лукьянов С.А., Козорезова Е.С., Деменков П.С., Сергийко С.В., Веряскина Ю.А., Воробьев С.Л., Слепцов И.В., Гостимский А.В.
Валидация дооперационной диагностики злокачественных опухолей щитовидной железы с помощью молекулярного классификатора

741 *Titov S.E., Lukyanov S.A., Kozorezova E.S., Demenkov P.S., Sergiyko S.V., Veryaskina Yu.A., Vorobyev S.L., Sleptsov I.V., Gostimskii A.V.*
Validation of preoperative diagnosis of malignant thyroid tumors using a molecular classifier

Омарова Д.Ф., Зикийаходжаев А.Д., Усов Ф.Н., Хугаева Ф.С., Босиева А.Р., Решетов И.В., Каприн А.Д.
Онкологическая безопасность онкопластических резекций у больных раком молочной железы

752 *Omarova D.F., Zikiryahodjaev A.D., Usov F.N., Khugaeva F.S., Duadze I.S., Bosieva A.R., Kupriyanov P.I., Reshetov I.V., Kaprin A.D.*
Oncological safety of oncoplastic resections in breast cancer patients

Original research

A. Clinical trial protocols

Original research

A. Clinical research

- Орлов С.В., Мусаелян А.А., Кочесокова Д.Л., Одинцова С.В., Загребин Ф.А., Тюрин В.И., Майдин М.А., Дегтярев А.М., Имянитов Е.Н.
Капматиниб у пациентов с MET-положительным распространенным немелкоклеточным раком легкого: анализ российской группы в исследовании Geometry mono-1
- Клочкова Т.Г., Полковникова И.А., Сушенцева Н.Н., Попов О.С., Шиманский В. С., Апалько С.В., Лантухов Д.В., Коваленко С.Ф., Щербак С.Г.
Изучение экспрессионного профиля клеток крови у пациентов с неоплазиями нижних отделов ЖКТ и оценка его диагностического потенциала
- Алиев Ф.Ш., Алиев В.Ф.
Органная дисфункция как фактор риска послеоперационных осложнений хирургического лечения опухолевой толстокишечной непроходимости
- Москвичева Л.И., Корниецкая А.Л., Болотина Л.В.
Оценка безопасности и эффективности комбинации монокимиотерапии гемцитабином и высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой терапии у больных аденогенным раком поджелудочной железы
- Попова М.О., Чекалов А.М., Цыганков И.В., Рогачева Ю.А., Демченкова М.В., Григорьева М.В., Успенская О.С., Ружинская О.С., Потапенко В.Г., Медведева Н.В., Зюзгин И.С., Капланов К.Д., Ксензова Т.И., Леванов А.Н., Самойлова О.С., Волков Н.П., Бейнарлович А.В., Гусак А.А., Лепик К.В., Михайлова Н.Б., Байков В.В., Кулагин А.Д.
Лимфома Беркитта у пациентов с ВИЧ-инфекцией: результаты российского многоцентрового исследования
- Новиков С.Н., Новиков Р.В., Ильин Н.Д., Мережко Ю.О., Самарцева Е.Е., Арсеньев А.И., Протошак В.В., Карандашов В.К.
Первый опыт клинического применения спейсера на основе животного коллагена отечественного производства для оптимизации лучевого лечения рака предстательной железы: показания, методика и осложнения
- Исакова Ж.Т., Кипень В.Н., Юсуфова М.А., Айтбаев К.А., Букуев Н.М.
Вклад вариантов генов семейства глутатионтрансфераз GSTM1, GSTP1, GSTT1 в формирование предрасположенности к раку шейки матки у женщин кыргызской национальности
- Губанова Е.Г., Ящук А.Г., Мусин И.И., Батталова Г.Ю., Даутова Л.А., Измайлов А.А.
Сравнение лапароскопически ассистированной лимфаденэктомии с одновременной трансвагинальной гистерэктомией по Шаута-Амрейху с абдоминальной радикальной гистерэктомией при инвазивном раке шейки матки
- Хабарова Р.И., Кулева С.А.
Искусственный интеллект в диагностике доброкачественных новообразований кожи у пациентов детского возраста. Интеграция нейронной сети в мобильное приложение
- 758 Orlov S.V., Musaelyan A.A., Kochesokova J.L., Odintsova S.V., Zagrebin F.A., Tyurin V.I., Maydin M.A., Degtyarev A.M., Imyanitov E.N.
Capmatinib in patients with MET-positive advanced non-small cell lung cancer: analysis of the Russian cohort in the Geometry mono-1 study
- 768 Klochkova T.G., Polkovnikova I.A., Sushentseva N.N., Popov O.S., Shimanskiy V.S., Apalko S.V., Lantuhov D.V., Kovalenko S.F., Shcherbak S.G.
Evaluation of the expression profile of blood cells in patients with neoplasia of the lower gastrointestinal tract and estimation of its diagnostic potential
- 775 Aliev F.Sh., Aliev V.F.
Organ dysfunction as a risk factor of postoperative complications after surgical treatment for tumor colonic obstruction
- 780 Moskvicheva L.I., Kornietskaya A.L., Bolotina L.V.
Evaluation of safety and efficacy of the combination of gemcitabine monochemotherapy and high-intensity focused ultrasound therapy for patients with adenogenic pancreatic cancer
- 786 Popova M.O., Chekalov A.M., Tsygankov I.V., Rogacheva Yu.A., Demchenkova M.V., Grigoryeva M.V., Uspenskaya O.S., Ruzhinskaya O.S., Potapenko V.G., Medvedeva N.V., Zyuzgin I.S., Kaplanov K.D., Ksenzova T.I., Levanov A.N., Samoylova O.S., Volkov N.P., Beynarovich A.V., Gusak A.A., Lepik K.V., Mikhaylova N.B., Baykov V.V., Kulagin A.D.
Burkitt lymphoma in patients with HIV infection: results of a Russian multicenter study
- 797 Novikov S.N., Novikov R.V., Ilyn N.D., Merezko Yu.O., Samartseva E.E., Arseniev A.I., Protoshak V.V., Karandashov V.K.
The first experience of clinical application of an animal collagen-based spacer of domestic production to optimize the radiation treatment for prostate cancer: indications, technique and complications
- 805 Isakova Zh.T., Kipen V.N., Usufova M.A., Aytbaev K.A., Bukuev N.M.
Contribution of the GSTM1, GSTP1 and GSTT1 genes polymorphisms from glutathiontransferases family to formation of predisposition for cervical cancer in women of Kyrgyz nationality
- 814 Gubanova E.G., Yashchuk A.G., Musin I.I., Battalova G.Yu., Dautova L.A., Izmailov A.A.
Comparison of laparoscopically assisted lymphadenectomy with simultaneous transvaginal hysterectomy according to Schauta-Amreich with abdominal radical hysterectomy for invasive cervical cancer
- 820 Khabarova R.I., Kulyova S.A.
Artificial intelligence in the diagnosis of benign skin tumors in pediatric patients. Neural network integration into a mobile application

<p>Сайтбурханов Р.Р., Кубанов А.А., Кондрахина И.Н., Плахова К.И., Семисаженов В.А. Эффективность лечения пациентов с базальноклеточным раком кожи сверхимпульсным CO2-лазером</p>	827	<p>Saitburkhanov R.R., Kubanov A.A., Kondrakhina I.N., Plakhova K.I., Semisazhenov V.A. The efficacy of the treatment of patients with basal cell skin cancer with the use of a superpulsed CO2-laser</p>
<p>Дискуссии</p>		<p>Clinical practice</p>
<p>Имянитов Е.Н., Проценко С.А., Семиглазова Т.Ю. Возможности для замены противоопухолевых лекарственных препаратов</p>	833	<p>Imyanitov E.N., Protsenko S.A., Semiglazova T.Yu. Opportunities for antitumor drugs replacement</p>
<p>Клинический случай</p>		<p>Clinical practice</p>
<p>Падруль М.М., Статных Н.В., Гоффман Т.П., Полякова Т.В. Клинический случай сочетания доношенной беременности и рака желудка</p>	839	<p>Padrul M.M., Statnykh N.V., Goffman T.P., Polyakova T.V. A clinical case of a combination of full-term pregnancy and stomach cancer</p>
<p>Баллюзек М.Ф., Проценко С.А., Кузин С.О., Машкова М.В., Хайманова Д.Г. Сочетанные иммуноопосредованные нежелательные явления при лечении ингибиторами иммунных контрольных точек</p>	846	<p>Balluzek M.F., Protsenko S.A., Kuzin S.O., Mashkova M.V., Khaimanova D.G. Combined immune-mediated adverse events in treatment with immune checkpoint inhibitors</p>
<p>Юбилей</p>		<p>Jubilee</p>
<p>Академику Российской академии наук Е.Л. Чойнзону — 70 лет</p>	854	<p>Academician of the Russian Academy of Sciences E.L. Choyznov is celebrating his 70th anniversary</p>

*Д.Е. Кульбакин^{1,2}, Е.Л. Чойнзонов^{1,2}, И.В. Толмачев^{3,4}, Ю.В. Стариков⁵,
Е.Г. Старикова³, И.С. Каверина³*

Искусственный интеллект в онкологии: области применения, перспективы и ограничения

¹ ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», г. Томск

² ФГБОУ ВО «Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники», г. Томск

³ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», г. Томск

⁴ Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, Москва

⁵ Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Томская областная клиническая больница», г. Томск

Современная медицина и онкология, в частности, находятся в шаге от широкого внедрения искусственного интеллекта в повседневную врачебную практику. В статье описаны наиболее удачные проекты, демонстрирующие участие искусственного интеллекта в диагностике и прогнозировании течения онкологических заболеваний. Проанализированы существующие системы принятия врачебных решений, включающие модули диагностики онкологических заболеваний на основе нейронных сетей. Впервые показаны ограничения применения искусственного интеллекта в онкологии и описаны способы их преодоления. Методы искусственного интеллекта доказали свою эффективность при анализе изображений (рентгеновских снимков, гистологических срезов) и могут применяться для поддержки принятия врачебных решений. Огромный массив накопленных знаний о молекулярно-биологической природе опухолей находит практическое применение для назначения лечения и прогноза течения заболевания за счет обработки алгоритмами машинного обучения. Искусственный интеллект может стать ключом к повышению эффективности оказания медицинской помощи при онкологических заболеваниях.

Ключевые слова: искусственный интеллект, ранняя диагностика, генетические маркеры, системы принятия врачебных решений

Введение

Новые методы диагностики и лечения изменили отношение к онкологическим заболеваниям как к неизлечимой болезни. Раннее выявление рака является залогом к проведению эффективного лечения и сохранения жизни пациентов. В настоящее время продолжают исследования по поиску оптимальных методов лечения и наблюдения за онкологическими больными. Современная

клиническая онкология основывается на методах персонификации лечения с учетом многих параметров, как опухолевого процесса, так и состояния самого пациента. Определение той или иной схемы лечения является результатом глубокого анализа данных клинического обследования, в сопоставлении с накопленным мировым опытом в области лечения злокачественных опухолей.

Врачи-онкологи обычно полагаются на свои знания и опыт в обследовании пациентов и выявлении различных клинических проявлений заболевания, что позволяет им ставить тот или иной диагноз. Однако, точность подобного диагностического мышления может быть ограничена знаниями врача-специалиста, что в ряде случаев приводит к ошибочному диагнозу. Человеческому мозгу трудно сохранять и интегрировать в клинический процесс большие объемы информации. С этой задачей хорошо могут справиться системы искусственного интеллекта, которые способны обрабатывать огромные объемы данных. Методы машинного обучения могут обеспечить более точную диагностику различных опухолевых заболеваний благодаря эффективному обучению и тренировки на больших выборках. Таким образом, стало очевидным использование достижений в области нейронных сетей для оптимизации лечебных и диагностических мероприятий у онкологических больных [1].

Настоящий обзор посвящен изучению применения методов искусственного интеллекта в диагностике опухолевого процесса и лечения онкологических больных, а также факторам, ограничивающим использование алгоритмов нейронных сетей в онкологической практике.

1. Направления использования искусственного интеллекта в онкологии

В 2022 г., в рамках нацпроекта борьбы с онкологическими заболеваниями, продолжается внедрение новой модели организации оказания

медпомощи, основанной на использовании бережливых технологий и направленной на повышение эффективности внутренних процессов, эффективное использование ресурсов, повышение удовлетворенности пациентов доступностью и качеством получаемой медицинской помощи. Решение огромного числа проблем на пути достижения ожидаемого результата (повышение качества лечения онкологических больных, их реабилитация и излечение) будет затруднительным и менее эффективным без внедрения систем искусственного интеллекта в практику врача-онколога. Искусственный интеллект (ИИ) — современный подход, основанный на методах и алгоритмах, позволяющий проанализировать большие объемы данных и на их основе сгенерировать точный прогноз для данных, отсутствующих при проведении анализа. Основной характеристикой ИИ является способность принимать рациональные решения, подражая когнитивным способностям человека.

В настоящее время использование ИИ в онкологии сосредоточено вокруг нескольких направлений: 1) ранняя диагностика опухолевой патологии, основанная на анализе гистологических срезов, данных компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии с выявлением характерных для опухолевого процесса параметров; 2) подбор индивидуальной тактики лечения онкологических больных с учетом молекулярно-биологических особенностей опухоли; 3) поддержка принятия решений врача при лечении онкологических больных.

1.1 Использование методов ИИ для ранней диагностики опухолевой патологии

Использование глубокого машинного обучения в диагностике различных заболеваний путем анализа рентгенологических или гистологических цифровых снимков демонстрирует эффективность близкую, а в ряде случаев даже большую, чем экспертное мнение отдельно взятых рентгенологов или патологов.

Методики ИИ находят широкое применение при анализе рентгенологических снимков. В 2018 г. исследователи из медицинского колледжа Сеульского национального университета разработали алгоритм ИИ для анализа рентгенограмм грудной клетки и обнаружения патологических очагов, являющихся предраком или злокачественными процессами на ранних стадиях. Эффективность разработанного алгоритма сравнивалась на одних и тех же изображениях с мнением нескольких врачей, и было обнаружено что система превзошла 17 из 18 врачей [2].

Благодаря машинному обучению стало возможным по данным КТ и МРТ исследований

проводить четкую дифференциальную диагностику между опухолевым процессом и окружающим его воспалением или областью некроза (после лучевой терапии) [3]. В противном случае воспаление принималось за опухолевый процесс и трактовалось как прогрессия опухолевого процесса и приводило к смене эффективного лечения на другие режимы. ИИ также способен прогнозировать развитие лучевого поражения легких, мочевого пузыря и кишечника при проведении лучевой терапии по данным рентгенологических исследований (СКТ или МРТ) [4].

Сервис СберЗдоровье совместно с облачной платформой SberCloud в июле 2020 г. запустили проект по распознаванию снимков компьютерной томографии легких. Каждый желающий может загрузить свой КТ-снимок и получить его расшифровку в течение 10 мин. По заявлению разработчиков сервис ориентирован на выявление патологически измененных (воспаление) участков легочной ткани, определение характера изменений легочной ткани (матовое стекло и консолидация) и определение объема поражения легочной ткани в процентах [5].

Компания Botkin.AI [6] создала платформу с возможностью анализа пневмоний (в целях борьбы с Covid19), новообразований в легких, анализа данных маммографического скрининга, телерадиологии с использованием трех ключевых технологий. Первая — это собственно разработанная технология Botkin Learning, повышающая эффективность использования технологий ИИ для анализа изображений различных патологий за счет автоматизированных конвейеров машинного обучения, запускающихся при поступлении новых данных, которые в дальнейшем производят, проверяют и внедряют обновленные модели. Внедренный мета-алгоритм, по утверждению разработчиков, выбирает лучший вариант модели для конкретного набора данных. Вторым ключевым элементом технологии выступает Botkin HAI (Hybrid Intelligence), реализующий анализ медицинских изображений, комбинируя использование инструментов ИИ и экспертизу врачей. Он подразумевает процесс валидации врачами результатов работы ИИ и поддержку кросс-проверки результатов исследований группой врачей. Третья составляющая — Botkin Edge — программно-аппаратный комплекс для анализа медицинских изображений с возможностью размещения его в клинике, подключения к PACS или напрямую к источнику данных, имеет гибкую конфигурацию.

Другим направлением прикладного использования ИИ в интерпретации данных рентгенологического исследования является прогнозирование прогрессирования опухолевого процесса. Так по рентгенологическим характеристикам опухолевого процесса при помощи ИИ была

выстроена предсказательная модель развития дистанционных метастазов при раке легкого [4].

Накопление баз данных цифровых снимков различных гистологических срезов в развитых странах позволило применить глубокое машинное обучение к морфологической диагностике опухолевых заболеваний и рутинно ввести данный метод в клиническую практику. Система глубокого машинного обучения использовалась для определения глубины инвазии злокачественных опухолей предстательной железы. Точность данного метода составила 70%, что превосходит оценку патологов общего профиля [7].

Нейронные сети также были использованы при анализе изображений гистологических препаратов для выявления инфильтрирующих опухоль лимфоцитов ввиду их прогностической значимости для злокачественных новообразований различных локализаций (молочная железа, легкое, толстый кишечный) [8].

Исследователями из Google AI Healthcare был разработан алгоритм Lymph Node Assistant, способный анализировать гистологические образцы лимфатических узлов, с целью выявления метастатического их поражения при раке молочной железы. Чувствительность разработанного алгоритма на тестах составила 91%, в том числе, при обнаружении подозрительных участков, не различимых человеческим глазом [9].

Машинное обучение на основании большой базы морфологических срезов позволило получить метод диагностики опухолевого процесса без участия патолога, в краткие сроки и с точностью, не уступающей (а в ряде случаев даже и превышающей) точность эксперта. В ближайшем будущем глубокое машинное обучение станет важным инструментом поддержки работы врачей-патологов и рентгенологов, с целью повышения точности и эффективности гистологической и рентгенологической диагностики злокачественных новообразований [10].

Одним из примеров эффективного использования ИИ в клинической онкологии является высокоточный анализ изображений, полученных при дерматоскопии. Путем проводимого анализа, ИИ способен диагностировать различные опухолевые поражения кожи (включая меланому) на уровне экспертов-дерматологов с точностью до 96%. Данные программы могут быть установлены на смартфоны, что позволит проводить своевременную диагностику опухолевых поражений кожи среди широких слоев населения [11].

Также известен способ неинвазивной высокоэффективной диагностики онкологических заболеваний на основе анализа выдыхаемого воздуха с использованием мультисенсорного диагностического комплекса. Идея метода заключается в предварительном машинном обучении системы

улавливать летучие вещества в выдыхаемом воздухе характерные для онкологических больных и сопоставлять их с пробами воздуха, полученными от здоровых людей. В последующем, при скрининговом обследовании, данный метод позволяет выделять онкологических больных только по анализу выдыхаемого воздуха и направлять их на более точные, верифицирующие (биопсия) методы диагностики. Точность разработанного метода диагностики для рака легкого, гортани и орофарингеальной области составила 80,16% (чувствительность — 76,92%, специфичность 82,61%). Полученные результаты сопоставимы с точностью стандартных методов исследования (СКТ, МРТ) [12].

Подобные примеры использования ИИ в диагностике онкологических заболеваний еще раз показывают перспективность данного подхода и позволяют оптимизировать рабочее время специалистов путем снижения нагрузки.

1.2 Использование ИИ в области геномики опухолей

Основной задачей онкологии является точная классификация опухолей и разработка оптимальных методов лечения. Одним из важных подходов к классификации онкологических заболеваний является гистологическое исследование опухоли и изучение экспрессии молекулярных маркеров. Однако внутри одного гистологического типа опухоли существует значительная неоднородность. Изучение и выделение различных подтипов опухолей является перспективной работой в плане прогнозирования клинического течения и эффективности лечения. С развитием методик секвенирования генома и использования мощных компьютеров в анализе геномных данных онкологических больных стало возможным выявление от 1000 до 100 000 геномных мутаций для каждого типа опухоли. Однако необходимо установить связь каждой из этих мутаций с клиническими особенностями опухолевого процесса, что в настоящее время является актуальной задачей геномной медицины. То есть, необходимо связать выявленные геномные мутации с клиническими проявлениями определенных типов опухоли, эффективностью проводимого лечения и прогнозом. Примером базы данных, которая суммирует связь между вариацией генома и различными заболеваниями, является база COSMIC, составленная Центром Сэнгера. Обновленная база COSMIC, выпущенная в сентябре 2019 г., содержит информацию о 9 733 455 мутаций генов, полученных из 26 829 статей (источников информации) [13].

Так был продемонстрирован метаанализ лечения 6000 больных раком молочной железы,

на основании которого было идентифицировано 184 гена, связанных с онкологическим прогнозом при данной локализации опухоли. Использование полученных результатов в нейронных сетях позволит разработать персонализированный подход в лечении больных раком молочной железы с выделением групп риска и назначением соответствующего лечения [14].

Наглядным примером использования методик ИИ в геномике рака является разработанный алгоритм ExPecto, который способен связывать генетические мутации с прогнозом онкологического заболевания. Эта структура была построена с использованием всех общедоступных исследований геномных ассоциаций и была экспериментально подтверждена [15].

Также оценка уровня экспрессии генов с различными мутациями с помощью глубокого машинного обучения поможет расшифровать сложную этиологию злокачественных опухолей. Машинное обучение также может выявить новые молекулярные маркеры злокачественных опухолей. Так при помощи алгоритма ИИ выявлена регуляторная роль Fbxw7 (наиболее часто мутуируемых E3 убиквитин-лигаз при раке) в окислительном метаболизме раковых клеток. Исследование показывает, что Fbxw7 играет важную роль в поддержании покоя и стабильности в раковых стволовых клетках. Результаты данного исследования могут дать важные подсказки для раскрытия метаболических характеристик раковых стволовых клеток [16]. Использование ИИ позволяет перевести морфологическую диагностику опухолей на новый уровень с более высокой точностью определения.

В одноцентровом исследовании, проведенном в Нидерландах, использовались системы поддержки принятия решений, основанные на ИИ, для определения двухлетней выживаемости пролеченных больных раком легкого. Для машинного анализа использовались входные данные (информация) учитывающие пол пациента, соматический статус, объем форсированного выдоха за 1 с, общий объем опухоли и количество метастатических лимфатических узлов. Прогнозы, сформированные данной системой, значительно превосходили прогнозы опытных онкологов и оценочную шкалу Рекомендации Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC). Таким образом, нейронные сети способны найти альтернативные и высокоточные предикторы эффективности проводимого лечения и прогноза выживаемости онкологических больных, что приведет к новому импульсу в развитии клинической онкологии.

Использование ИИ в области геномики онкологических заболеваний должно быть нацелено на сопоставление имеющихся литератур-

ных данных о мутациях в генах с возможными клиническими проявлениями, эффективностью проведенного лечения и прогнозом (ретроспективное исследование). Очевидно, что для подобного глубокого и системного анализа необходима большая база данных онкологических больных, которым проведен подобный генетический анализ. С другой стороны, проведение подобного исследования без глубокого машинного обучения может занять долгое время и не исключает различных ошибок (человеческий фактор). Применение ИИ в онкологии, а в частности в области геномики онкологических заболеваний, позволит лучше классифицировать больных по агрессивности течения опухолевого процесса, ответу на проводимое лечение и ожидаемому онкологическому прогнозу. Данная информация предоставляется ИИ на основании глубокого обучения с учетом характерных молекулярно-биологических параметров опухоли и накопленному мировому опыту в их связи с исходами лечения. Такой дифференцированный подход в противоопухолевом лечении онкологических больных позволяет определять оптимальные режимы химиотерапии, а также выявлять больных с неблагоприятным прогнозом, которым показано более агрессивное противоопухолевое лечение. Развитие данного направления позволит получить новые знания об опухолевом процессе и накопить опыт персонализированного лечения онкологических больных.

1.3 Системы поддержки принятия врачебных решений на основе ИИ

На сегодняшний день ИИ является ключевым фактором в модернизации точной медицины. В 2018 г. облачная платформа Arterys была одобрена в США в качестве инструмента поддержки принятия решения врача при анализе данных МРТ и выявлении опухолей легких и печени. В США с 2019 г. активно развиваются стартапы (PAIGE.AI, Proscia и PathAI), использующие алгоритмы ИИ на основе глубокого машинного обучения для выявления и классификации по прогнозу различных видов злокачественных опухолей. На смену медицине, основанной на эмпирическом опыте, приходит подход, основанный на большой выборке фактических данных.

Вопросы поддержки принятия решений, основанные на ИИ, возникают в спорных ситуациях, при наличии нескольких правомочных мнений [17].

Care Mentor AI [18] представляет сервисную платформу лучевой диагностики на основе ИИ, а также систему поддержки принятия врачебных решений. Платформа определяет наличие/

отсутствие патологических изменений, а при наличии классифицирует их зоны и виды, после чего дает описание исследования. В настоящее время командой реализованы следующие направления: скрининг рентгенограммы органов грудной клетки, диагностика рака легкого по данным КТ, диагностика патологий молочной железы по данным маммографии. В разработке находятся проекты по анализу МРТ мозга и анализу рентгенологического исследования коленного сустава. В будущем коллектив планирует провести анализ данных ПЭТ КТ и расширить зоны исследования по анализу рентгеновских, КТ и МРТ изображений. Сейчас при загрузке рентгенологические изображения автоматически анализируются нейросетью с формированием протокола исследования Care Mentor AI. Для врача это дает возможность проверить свое мнение, а для пациента — провести альтернативный и независимый анализ рентгенограмм.

АНО «Третье Мнение» [19] предлагает систему предиктивной аналитики и управления рисками в здравоохранении на основе ИИ. К проектам организации относится распознавание патологий на гистологических и рентгенологических данных: рентгенографиях грудной клетки (обнаружение семиотических признаков на рентгенограммах и флюорограммах), морфологических исследованиях (классификация и подсчет клеток на оцифрованном мазке красного костного мозга).

Центр Диагностики и Телемедицины ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ» [20] реализует проект «Единый радиологический информационный сервис» (ЕРИС) — эксперимент по использованию инновационных технологий в области компьютерного зрения для анализа рентгенологических и гистологических данных в системе здравоохранения города Москвы. По данным на 20 июня 2022 г. в системе проанализировано 1 553 032 исследований, 1142 врачей оценивают результаты ИИ сервисов.

Первый официально зарегистрированный в России ИИ [21] реализует интеллектуальную систему поддержки принятия врачебных решений (ИСППВР) путем ее вызывания по необходимости при работе врача с электронной медицинской картой (ЭМК) пациента. При вызове команды медицинская информационная система отправляет пакет деперсонифицированных данных для анализа на платформу WEBIOMED, где происходит выявление факторов риска заболеваний и прогнозируется вероятность осложнений или даже смерти пациента, а также формируются индивидуальные рекомендации по предотвращению заболевания.

Система поддержки врачебных решений (СПВР) с использованием ИИ в онкологии по-

высит эффективность лечения и наблюдения за пациентом, обеспечит доступ к различным международным рекомендациям и позволит предотвращать нежелательные эффекты в лечении, а также снизит затраты на оказание медицинской помощи. СПВР предлагает различные варианты решения поставленной задачи, но только врач может критически подходить к анализу предоставленной информации и выбирать наиболее адекватное для каждой конкретной ситуации решение.

2. Ограничения и пути решения при использовании ИИ в онкологической практике

Американской компанией IBM в 2014 г. было образовано подразделение Watson Group, задачей которого является коммерциализация технологий когнитивных вычислений, а наиболее приоритетной сферой применения разрабатываемых технологий компания обозначила здравоохранение. Среди предлагаемых решений были Watson for Oncology, Watson for Clinical Trial Matching и др. Основной задачей Watson for Oncology было изучение истории болезни пациента и записей врачей, анализ актуальных исследований в заданном направлении и формирование предположительного диагноза на основе комплекса известных данных. Watson for Clinical Trial Matching было нацелено на сужение спектра всех возможных клинических исследований и быстрое определение потенциальных совпадений и поиска оптимального решения.

В августе 2018 г. появилась информация о том, что суперкомпьютер IBM Watson не оправдывает возложенных ожиданий, в то время как компания представляла его как инструмент поддержки принятия врачебных решений для врачей онкологического профиля в поиске оптимального курса терапии. По данным внутренних отчетов экспертов IBM, система часто предлагала ошибочные решения и был выявлен ряд примеров небезопасного и неправильного лечения, рекомендованных системой. После появления соответствующей информации в СМИ десятки клиентов вышли из онкологических проектов, развиваемых совместно с IBM Watson Health. Ретроспективные исследования показывают, что рекомендации IBM Watson совпадают с назначениями врачей только по определенным нозологическим формам рака [22].

В настоящее время основным препятствием широкого внедрения ИИ в клиническую онкологию является «закрытость» процесса принятия решения. Глубокое машинное обучение превратилось в «черный ящик», которое четко не объясняет процесс генерации выдаваемых решений.

Разработка подхода «белого ящика» в сфере ИИ в последнее время стала основной темой современных исследований в биомедицинской науке.

С другой стороны, основное ограничение использования ИИ при интерпретации рентгенологических снимков заключается в эффективности проведения машинного обучения, для чего нужны большие базы данных. Чаще всего объем базы данных рентгенологических снимков составляет менее 1 миллиона, что недостаточно для адекватного машинного обучения. Были разработаны несколько путей по решению данной проблемы. Так, увеличение объема базы данных возможно за счет процесса повторной обработки изображений, когда они случайным образом обрезаются, наклоняются, переворачиваются или сдвигаются, но без изменения характерных черт свойственных для данной патологии. Подобная работа была сделана при разработке системы анализа маммограмм. Вторым вариантом машинного обучения при небольшой выборке может стать повторное использование снимков из больших баз данных (например, ImageNet [23, 24]. Для решения проблем обучения алгоритмов ИИ необходимо создавать открытые базы данных снимков для общего пользования, что позволит создавать более надежные и эффективные алгоритмы машинного обучения.

Одной из нерешенных на сегодняшний день проблем в автоматическом гистопатологическом анализе является установление стандартных протоколов приготовления гистологических срезов. Различия в цветовой окраске гистологических срезов могут отличаться в разных медицинских учреждениях, что связано с техническими и методологическими особенностями (различия в реагентах для окрашивания, толщине среза и т. п.). Недавно были предложены программы для устранения этой проблемы. Некоторые автоматизированные программы на основе нейронных сетей (HistoQC и DeepFocus) были разработаны для стандартизации качества изображений всех срезов. В этом случае нейронная сеть принимает изображение в градациях серого в качестве входных данных, которое может быть сгенерировано на основе нормального изображения с окраской гематоксилином-эозином [25].

Таким образом ограничения применения ИИ в онкологии сводятся к накоплению достаточного количества данных для обучения, а также к выбору оптимального алгоритма анализа информации. Высокая точность диагностики, демонстрируемая при применении ИИ, позволяет считать, что ограничения использования ИИ преодолимы, и машинное обучение будет применяться для поддержки врачебных решений при лечении онкологических больных.

Выводы

1. Применение ИИ в диагностике онкологических заболеваний демонстрирует высокую точность.

2. Многообещающим представляется подход использования ИИ для назначения лечения и прогнозирования течения заболевания, основанный на сопоставлении молекулярно-биологических параметров опухолей и известных клинических данных.

3. Интеграция диагностического и прогностического потенциала ИИ в системы принятия врачебных решений позволит снизить нагрузку на специалистов и улучшит качество оказания медицинской помощи.

4. Исследователи находят пути для преодоления ограничений, связанных с применением ИИ и улучшения результатов использования ИИ в диагностике и терапии онкологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bouma H, Hanckmann P, Marck J-W et al. Automatic human action recognition in a scene from visual inputs. doi:10.1117/12.918582 // Proceedings of SPIE — The International Society for Optical Engineering. 2012;8388. ISBN:978-081949066-7.
2. Nam JG, Park S, Hwang EJ et al. Development and validation of deep learning-based automatic detection algorithm for malignant pulmonary nodules on chest radiographs. doi:10.1148/radiol.2018180237 // Radiology. 2019;290(1):218–228. URL:https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2018180237 (access date: 29 April 2022). ISSN (Online) 1527-1315.
3. Du D, Feng H, Lv W et al. Machine Learning Methods for Optimal Radiomics-Based Differentiation Between Recurrence and Inflammation: Application to Nasopharyngeal Carcinoma Post-therapy PET/CT Images. doi:10.1007/s11307-019-01411-9 // Mol Imaging Biol. 2020;2(3):730–738.
4. Dou TH, Coroller TP, van Griethuysen JJM et al. Peritumoral radiomics features predict distant metastasis in locally advanced NSCLC. doi:10.1371/journal.pone.0206108 // PLOS ONE. 2018. ISSN (Print) 1932-6203. ELS «PubMed» [website]. URL:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30388114/ (access date: 29 April 2022). Access mode: free.
5. Лукьянченко Е.Л., Ильяшенко О.Ю. Преимущества использования цифровой платформы в рамках экосистемы // Сборник научных статей 6-й Всероссийской национальной научно-практической конференции «Проблемы развития современного общества». Курск, 22 января 2021 года. мто-18 том 1:243–246 [Lukyanchenko EL, Ilyashenko OYu. Advantages of using a digital platform within the ecosystem // Collection of scientific articles of the 6th All-Russian National Scientific and Practical Conference «Problems of development of modern society». Kursk, January 22, 2021. mto-18 vol. 1:243–246 (In Russ.)].
6. Дрокин И.С., Еричева Е.В., Бухвалов О.Л. и др. Опыт разработки и внедрения системы поиска онкологиче-

- ческих образований с помощью искусственного интеллекта на примере рентгеновской компьютерной томографии легких // Искусственный интеллект в здравоохранении. 2019(3):48–57 [Drokin IS, Elicheva EV, Bukhvalov OL et al. The experience of developing and implementing a system for searching for oncological formations using artificial intelligence on the example of X-ray computed tomography of the lungs // Artificial intelligence in healthcare. 2019(3):48–57 (In Russ.)].
7. Nagpal K, Foote D, Liu Y et al. Development and validation of a deep learning algorithm for improving Gleason scoring of prostate cancer. doi:10.1038/s41746-019-0112-2 // NPJ Digit Med. 2019. URL:https://www.nature.com/articles/s41746-019-0112-2#citeas. ISSN (Online) 2398-6352.
 8. Saltz J, Gupta R, Hou L et al. Spatial organization and molecular correlation of tumor-infiltrating lymphocytes using deep learning on pathology images. doi:10.1016/j.celrep.2018.03.086 // Cell Rep. 2018. ISSN 2211247. ELS «PubMed» [website]. URL:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29617659/ (access date: 29 April 2022). Access mode: free.
 9. Liu Y, Kohlberg T, Norouzi M et al. Artificial intelligence – based breast cancer nodal metastasis detection: Insights into the black box for pathologists. doi:10.5858/arpa. 2018-0147-OA // Archives of pathology & laboratory medicine. 2019;143(7):859–868. ISSN (Web) 1543-2165. ELS «PubMed» [website]. URL:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30295070/ (access date: 29 April 2022). Access mode: free.
 10. Bi WL, Hosny A, Schabath MB. Artificial Intelligence in Cancer Imaging: Clinical Challenges and Applications. doi:10.3322/caac.21552 // CA Cancer J Clin. 2019. ISSN (Electronic) 1542-4863. ELS «PubMed» [website]. URL:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30720861/ (access date: 29 April 2022). Access mode: free.
 11. Shimizu H, Nakayama KI. Artificial intelligence in oncology. doi:10.1111/cas.14377 // Cancer Sci. 2020;111(5):1452–1460. ISSN (Online) 1349-7006. ELS «PMC. US National Library of Medicine National Institutes of Health» [website]. URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7226189/ (access date: 29 April 2022). Access mode: free.
 12. Chernov VI, Choyzonov EL, Kulbakin DE et al. Non-Invasive Diagnosis of Malignancies Based on the Analysis of Markers in Exhaled Air. doi:10.3390/diagnostics10110934 // Diagnostics. 2020;10. ISSN 2075-4418. ELS «PubMed» [website]. URL:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33187053/ (access date: 29 April 2022). Access mode: free.
 13. Forbes SA, Beare D, Boutselakis H et al. COSMIC: somatic cancer genetics at high-resolution. doi:10.1093/nar/gkw1121 // Nucleic Acids Res. 2017. ISSN (Web) 1362-4962. ELS «PubMed» [website]. URL:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27899578/ (access date: 29 April 2022). Access mode: free.
 14. Geras KJ, Mann RM, Moy L. Artificial Intelligence for Mammography and Digital Breast Tomosynthesis: Current Concepts and Future Perspectives. doi:10.1148/radiol.2019182627 // Radiology. 2019. ISSN (Online) 1527-1315. ELS «PubMed» [website]. URL:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31549948/ (access date: 29 April 2022). Access mode: free.
 15. Zhou J, Theesfeld CL, Yao K et al. Deep learning sequence-based ab initio prediction of variant effects on expression and disease risk. doi:10.1038/s41588-018-0160-6 // Nat Genet. 2018. URL:https://www.nature.com/articles/s41588-018-0160-6#citeas (access date: 29 April 2022). ISSN (Print) 1061-4036.
 16. Davis RJ, Gonen M, Margineantu DH et al. Pan-cancer transcriptional signatures predictive of oncogenic mutations reveal that Fbw7 regulates cancer cell oxidative metabolism I. doi:10.1073/pnas.1718338115 // Proc Natl Acad Sci USA. 2018. ISSN (Web) 1091-6490. ELS «PubMed» [website]. URL:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29735700 / (access date: 29 April 2022). Access mode: free
 17. Lakhani P, Sundaram B. Deep learning at chest radiography: automated classification of pulmonary tuberculosis by using convolutional neural networks Sundaram. doi:10.1148/radiol.2017162326 // Radiology. 2017;284(2):574–582. URL:https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiol.2017162326 (date application: 29th of April 2022). ISSN (Online) 1527-1315.
 18. Rojas-Muñoz E, Couperus K, Wachs JP. The AI-Medic: an artificial intelligent mentor for trauma surgery // Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering: Imaging & Visualization (2020). doi:10.1080/21681163.2020.1835548
 19. Косоруков А.А. Технологии искусственного интеллекта в современном государственном управлении // Социодинамика. 2019;(5):43–58. doi:10.25136/2409-7144.2019.5.29714 [Kosorukov AA. Artificial intelligence technologies in modern public administration // Sociodynamics. 2019;(5):43–58 (In Russ.)]. doi:10.25136/2409-7144.2019.5.29714]
 20. ИИ сервисы для лучевой диагностики: официальный сайт. Москва. URL:https://mosmed.ai/ (дата обращения 24.05.2022) [AI services for radio diagnosis: official website. Moscow. URL:https://mosmed.ai/ (access date: 24 May 2022) (In Russ.)].
 21. Webiomed.ai: официальный сайт. URL:https://webiomed.ai/ (дата обращения 26.05.2022) [Webiomed.ai: official website. Moscow. URL:https://webiomed.ai/ (access date: 26 May 2022) (In Russ.)].
 22. Zhou N, Zhang C-T, Li H-Y et al. Concordance Study Between IBM Watson for Oncology and Clinical Practice for Patients with Cancer in China. doi:10.1634/theoncologist.2018-0255 // Oncologist. 2019;24:812–819. URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6656482/ (access date: 29.08.2022). Access mode: free. Text: electronic.
 23. Image-net.org: официальный сайт. URL:https://www.image-net.org/index.php (дата обращения 02.09.2022) [Image-net.org: official website. Stanford. URL: https://www.image-net.org/index.php (access date: 2 September 2022) (In Russ.)].
 24. Morid MA, Borjalib A, Fiold GD. A scoping review of transfer learning research on medical image analysis using ImageNet // Computers in Biology and Medicine. 2021;128:104115. doi:10.1016/j.compbiomed.2020.104115
 25. Janowczyk A, Zuo R, Gilmore H et al. HistoQC: an open-source quality control tool for digital pathology slides. doi:10.1200/JCO.18.00157 // JCO Clin Cancer Inform. 2019. ISSN 2473-4276. ELS «PubMed» [website]. URL:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30990737/ (access date: 29 April 2022). Access mode: free.

Поступила в редакцию 23.06.2022 г.
Получена после доработки 12.09.2022 г.

*D.E. Kulbakin^{1,2}, E.L. Choinzonov^{1,2}, I.V. Tolmachev^{3,4},
Iu.V. Starikov⁵, E.G. Starikova³, I.S. Kaverina³*

Artificial intelligence in oncology: areas of its application, prospects and limitations

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

² Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics

³ Siberian State Medical University, Tomsk

⁴ Central Research Institute of Healthcare Organization and Informatization, Moscow

⁵ Tomsk Regional Clinical Hospital

Modern medicine and oncology, in particular, are one step away from the widespread introduction of artificial intelligence into everyday medical practice.

The article describes the most successful projects demonstrating involvement of artificial intelligence in diagnosis and prognosis of the course of oncological diseases.

The existing systems for making medical decisions, including diagnosing modules for oncological diseases based on neural networks, have been analyzed. Limitations for the use of artificial intelligence in oncology and ways to overcome them have been highlighted for the first time.

Artificial intelligence methods have proven their efficacy in image analysis (X-ray images, histological slides) and can be applied for supporting medical decision-making.

A huge array of accumulated knowledge about the molecular biological nature of tumors finds its practical application for prescribing treatment and predicting the course of the disease by means of machine learning algorithms.

Artificial intelligence can be the key to improving the efficacy of medical care provided for oncological diseases.

Key words: artificial intelligence, early diagnosis, genetic markers, medical decision support systems

Сведения об авторах

Кульбакин Денис Евгеньевич, д-р мед. наук, старший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный 5

Чойнзонов Евгений Лхамцыренович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий отделением опухолей головы и шеи НИИ онкологии Томского НИМЦ, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, главный внештатный специалист онколог по Сибирскому федеральному округу, Лауреат Государственной премии Российской Федерации в области науки и технологий, заведующий лабораторией медико-биологических исследований ФГБОУ ВО «Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники», 634050, г. Томск, пр. Ленина, 40

Толмачев Иван Владиславович, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник научно-образовательной лаборатория «Бионические цифровые платформы» Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2, ivantolm@mail.ru

Стариков Юрий Витальевич, канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики Томской областной клинической больницы, 634063, г. Томск, ул. И. Черных, 96

**Старикова Елена Григорьевна*, д-р мед. наук, научный сотрудник научно-образовательной лаборатория «Бионические цифровые платформы» Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

Каверина Ирина Сергеевна, руководитель научно-образовательной лаборатория «Бионические цифровые платформы» Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2, kaverinairina@yandex.ru

Denis Kulbakin, Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, Doctor of the Highest Category, Department of Head and Neck Tumors, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 5 per. Cooperative 5, Tomsk, 634009, Russia

Evgeny Choinzonov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Head and Neck Tumors of the Research Institute of Oncology of the Tomsk National Medical Research Center, Head of the Department of Oncology of the Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Chief external Oncologist for the Siberian Federal District, Laureate of the State Prize of the Russian Federation in the field of Science and Technology, Head of the Laboratory of Medical and Biological Research at Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics, 40 Lenina Ave., Tomsk, 634050, Russia

Ivan Tolmachev, MD, PhD, Leading Researcher of the Scientific and Educational Laboratory «Bionic Digital Platforms» of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Siberian State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2 Moskovsky highway, Tomsk, 634050, Russia, ivantolm@mail.ru

Iurii Starikov, Candidate of Medical Sciences, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Tomsk Regional Clinical Hospital, 96 I. Chernykh str., Tomsk, 634063, Russia

**Elena Starikova*, Doctor of Medical Sciences, Researcher at the Scientific and Educational Laboratory «Bionic Digital Platforms» of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Siberian State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2 Moskovsky highway, Tomsk, 634050, Russia

Irina Kaverina, Head of the Scientific and Educational Laboratory «Bionic Digital Platforms» of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Siberian State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2 Moskovsky highway, Tomsk, 634050, Russia, kaverinairina@yandex.ru

*М.В. Мнихович^{1,2}, Т.В. Безуглова¹, Л.М. Ерофеева¹, А.В. Романов¹,
К.В. Буньков³, С.Н. Зорин³*

Васкулогенная мимикрия в опухолях — современное состояние вопроса

¹ Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына
ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва

² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва

³ ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», г. Смоленск

Введение. В ходе эволюции злокачественные новообразования приобретали различные механизмы, направленные на ускорение роста и повышение вероятности метастазирования. Одним из таких механизмов является васкулогенная мимикрия, способствующая транспортировке плазмы и форменных элементов крови, минуя классические пути опухолевого ангиогенеза.

Цель исследования — изучить молекулярные механизмы, особенности микроскопической картины васкулогенной мимикрии, обозначить ее роль в опухолевом процессе.

Материалы и методы. Осуществлен ретроспективный анализ 50 отечественных и зарубежных научных и клинических исследований, а также обзорных статей, посвященных васкулогенной мимикрии.

Заключение. Определение роли и точных механизмов васкулогенной мимикрии в канцерогенезе, позволит разработать комплекс профилактических и лечебных мероприятий, направленных на регресс опухолевого роста и предотвращение раннего метастазирования.

Ключевые слова: васкулогенная мимикрия, васкулогенез, ангиогенез, прогностическая роль, опухолевый рост, метастазирование

Введение

Васкулогенная мимикрия (ВМ) — альтернативный способ кровоснабжения опухоли, реализующийся посредством формирования трубчатых структур (псевдососудов) и каналов, ограниченных прерывистой базальной мембраной (БМ) и образующихся без участия эндотелиальных клеток (ЭК). Данный феномен был впервые описан при увеальной меланоме и метастатической меланоме кожи человека в 1999 г. [1]. Следует отметить, что еще в 40-е годы XX в. на моделях опухолей мышей, патологами были описаны сосудисто-подобные структуры, формирующие «арки» и «петли», выстланные опухолевыми клетками, между которыми содер-

жались пространства, заполненные форменными элементами крови. На сегодняшний день существуют разные точки зрения по поводу функционального значения васкулогенных каналов. Одни ученые считают, что эритроциты появляются в них благодаря выходу форменных элементов в соединительную ткань [2]. По мнению других, данные каналы являются важным звеном, участвующим в кровоснабжении ткани опухоли, что было продемонстрировано при ангиографическом исследовании кровотока в тканях меланомы глаза [3].

Представление об опухолевом ангиогенезе

Известно, что опухолевый ангиогенез может осуществляться путем трансдифференцировки раковых стволовых клеток (РСК) в эндотелиоподобные клетки, способные формировать капиллярные структуры, отличающиеся от истинных сосудов [4, 5].

Исходя из концепции J. Folkman об активации ангиогенеза как необходимого условия для роста опухоли при увеличении её в объеме, последняя для поддержания своей жизнеспособности нуждается в поступлении большего объема кислорода и питательных веществ [6]. Поэтому в опухолевых клетках замечена усиленная выработка и секреция проангиогенных факторов [7]. Таким образом, в развитии и росте опухолевых клеток (ОК) лежат не только процессы, связанные с возникновением генетической поломки, дающей клетке возможность «уходить» от апоптоза, но и особая способность ОК к секреции стимуляторов ангиогенеза. По сравнению с низкоангиогенными, опухоли с высоким ангиогенным потенциалом имеют больше возможностей индуцировать рост новых сосудов.

Важнейшим фактором, участвующим в образовании сосудов опухоли, является эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF) — ключевой фактор опухолевого ангиогенеза, секретируемый непосредственно ОК. После выделения ОК, он связывается со своими рецепторами на поверх-

ности клеток эндотелия сосудов, тем самым запускает сигнал к пролиферации эндотелиальных клеток (ЭК) [8]. Последние начинают делиться и вращать в ткань опухоли, формируя в ней капиллярную сеть. Данный процесс является универсальным и обеспечивает опухоль сосудами все время, пока она растет.

Кроме VEGF в формировании сосудов принимают участие и другие медиаторы ангиогенеза — плацентарный фактор роста (PIGF), трансформирующий фактор роста (TGF- β), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), эфрины, фактор роста фибробластов (FGF), Ang-1 и -2 и их соответствующие рецепторы и ингибиторы [9–11].

Формирование сосудов в опухоли происходит также *in situ* из предшественников ЭК (ПЭК) — путем васкулогенеза. Долгое время было принято считать, что васкулогенез происходит только в эмбриональный период, однако недавно ПЭК были выделены из крови и костного мозга онкологических больных. Также получены доказательства их участия в васкуляризации опухолевой ткани [12]. С другой стороны, кровоснабжение опухоли может осуществляться и в результате ее тесного контакта со сформированными сосудами, при котором ОК растут на уже существующих сосудах микроциркуляции («vessel co-option») [13].

Недавно было установлено, что сигнальный путь Hippo, основными эффекторами которого являются Yes-ассоциированный белок (YAP) и активатор транскрипции с PDZ-связывающим мотивом (TAZ), также играет важную роль при формировании новых сосудов. YAP/TAZ может вызывать ангиогенез посредством активации нескольких нижестоящих мишеней, таких как Cyr61, Ang2 и MMP2. YAP/TAZ также может опосредовать ангиогенез, индуцированный CD44, ECM, TGF β , AMOT и RTK, такими как VEGFR, FGFR, IGFR, TGFR и Tie2 [14].

В 1999 г. был описан еще один путь формирования кровеносных сосудов в опухоли — способность ОК формировать васкулярные каналы, ограниченные базальной мембраной. Этот процесс реализуется без участия ЭК и фибробластов [15]. Данный способ формирования сосудов был назван васкулогенной мимикрией (ВМ), что подчеркивает образование таких каналов способом, отличным от истинного васкулогенеза. Стоит отметить, что такой способностью обладают лишь клетки с высокозлокачественным фенотипом. Менее агрессивные ОК таких структур не формируют.

В процессе эпителиально-мезенхимального (ЭМП) или эпителиально-эндотелиального перехода (ЭЭП) ОК могут принимать мезенхимальный или эндотелиальный фенотип. Этот переход

открывает перед опухолью новые возможности к росту и развитию, в том числе выражающиеся в способности ОК формировать сосуды в условиях дефицита кислорода и питательных веществ. При анализе экспрессии генов с использованием ДНК-микрочипов было показано, что высокоагрессивные ОК приобретают полипотентный фенотип, что обеспечивает им возможность экспрессировать гены, характерные для ЭК, эпителиальных, гемопоэтических, соединительнотканых, мышечных и стволовых клеток [16].

Таким образом, различные механизмы достройки кровеносных сетей ОК способствуют не только их выживанию, но и приобретению высокоагрессивных свойств, которые появляются в результате васкулогенной мимикрии — т. е. частичной трансдифференцировки ОК в эндотелиоподобные клетки. Такой пул клеток способен имитировать поведение ЭК и инициирует формирование васкулярных каналов в опухоли без реального участия ЭК и фибробластов [17].

Молекулярные механизмы

На сегодняшний день накоплен большой экспериментальный опыт, позволяющий идентифицировать сигнальные пути, участвующие в ВМ. Опубликовано много обзоров об участии VE-кадгерина, галектинов, сигнальных путей простагландин/ COX, HIF-1 α /VEGF/VEGFR1, EphA2, FAK, cAMP, Ca²⁺, Notch, Wnt/catenin в этом процессе [18–25]. ОК, участвующие в сборке новых сосудов, активно синтезируют и секретируют матриксные металлопротеиназы MMP-1, -2, -9 и -14, способные модифицировать внеклеточный матрикс для роста новых капилляров. Простагландин, ингибирующий активацию тромбоцитов, и активатор плазминогена, инициирующий процессы лизиса фибрина (фибринолиз), препятствуют коагуляции крови в васкулярных каналах, сформированных ОК, так же, как и в нормальных сосудах, высланных эндотелием [26].

Ключевым моментом, запускающим активацию большинства сигнальных путей, несомненно, является гипоксия. Фактор, индуцируемый гипоксией (HIF), является наиболее важной молекулой, регулирующей экспрессию большого количества генов, связанных с гипоксией [27]. Показана повышенная ВМ в ишемической модели меланомы по сравнению с контрольной группой, что положительно коррелировало с экспрессией HIF-1 α и HIF-2 α [28]. То, что HIF способствует процессу ВМ показано также при других типах опухолей, включая рак шейки матки [29], рак печени [30], рак желчного пузыря [31]. Гипоксия инициирует приобретение ОК псевдоэндотели-

ального фенотипа [32]. Установлено, что такие клетки отличаются способностью синтезировать белки-антикоагулянты *Serpine-2* и *Sip1*, которые помогают избежать тромбообразования при поступлении крови из нормальных сосудов в сеть ВМ [33].

Многие белки, которые высоко экспрессируются в агрессивных ОК, участвуют в процессах ангиогенеза и васкулогенеза. К ним относятся VE-кадгерин (CD144), EphA2, ламинин 5 γ 2.

Первый из них — VE-кадгерин принадлежит к семейству трансмембранных протеинов и способствует гомотипическому межклеточному взаимодействию. Этот белок рекрутирует киназный рецептор Ephrin-A2 (EphA2) в клеточную мембрану [34], усиливая фосфорилирование киназы с фокальной адгезией (ФАК). Происходит активация пути передачи сигналов внеклеточных регуляторных киназ 1 и 2 (ERK1/2), что позволяет активировать MMP-14 [35]. Затем MMP-14 преобразует proMMP-2 в активный MMP-2. Эти ММП разрушают компоненты внеклеточного матрикса и способствуют инвазии, метастазированию и ВМ [36]. В частности, MMP-2 и MMP-14 индуцируют расщепление Laminin5 γ 2 (Ln5 γ 2) [37, 38]. Эти результаты показывают, что ось VE-кадгерин/EphA2/MMP-2/Ln5 γ 2 является основным регулятором ВМ.

В экспериментах *in vitro* было показано, что уменьшение экспрессии VE-кадгерина, EphA2 или ламинина 5 γ 2 приводит к полной неспособности агрессивных клеток меланомы формировать васкулогенные структуры на внеклеточных матриксах. А моноклональные антитела к VE-кадгерину ингибируют ангиогенез в опухоли Льюиса и эпидермоидных опухолях.

Тирозинкиназный рецептор EphA2 также важен для развития васкулогенной мимикрии при меланоме. Высокий уровень его экспрессии ассоциируется с ростом меланомы, толщиной опухоли и более низкой выживаемостью больных. Связывание ее с лигандом, эфрином A1, приводит к фосфорилированию и активированию нижележащих сигнальных путей, которые в свою очередь усиливают пролиферативную активность опухоли.

По проведенным исследованиям выявлено, что цитоплазматическая экспрессия VE-кадгерина характерна для 100% опухолевых клеток линии *mel Cher*. Исследование белков базальных мембран показало, что 90% клеток клеточной линии *mel Cher* экспрессировали ламинин 5 γ 2, который, по данным некоторых авторов, считается триггером прогрессии меланомы. Более того, была подтверждена способность формировать сосудистоподобные структуры высокоагрессивными ОК метастатической меланомы кожи [39].

Пожалуй, самой важной характеристикой ВМ является ее подконтрольность сигнальному пути VEGFA/VEGFR1 и отсутствие зависимости от тирозинкиназной активности VEGFR2, на блокировании которой базируется вся современная антиангиогенная терапия [26, 40]. Известно, что VEGFA обладает способностью запускать каскады реакций (посредством связи с тирозинкиназными рецепторами VEGFR-1 и VEGFR2), ведущих к росту новых сосудов, а также может стимулировать ангиогенез *in vivo*. При анализе экспрессии VEGFA и его рецепторов на клеточных линиях метастатической меланомы кожи была отмечена высокая экспрессия белков данного семейства. Однако, в опухолевых клетках отсутствовало окрашивание антителами к VEGFR-2, фосфорилированному по Tyr 951 (основной сайт аутофосфорилирования для VEGFR-связывающих белков) и Tyr1175 (основной сайт аутофосфорилирования для VEGF-A) доменам [39].

Микроскопическая характеристика

Структуры ВМ описаны как структуры с высокой проницаемостью, трубчатые, богатые матриксом, или узорчатые матричные структуры, содержащие коллаген, гепарансульфатные протеогликаны и плазму. Трубчатые ВМ морфологически похожи на нормальные кровеносные сосуды, узорчатые заметно отличаются, но способны анастомозировать с кровеносными сосудами [15]. При проведении гистологического, электронно-микроскопического и иммуногистохимического исследования увеальной меланомы человека обнаружено, что капиллярные структуры ВМ выстланы не эндотелием, а клетками меланомы и изнутри покрыты слоем внеклеточного матрикса, который содержит такие белки, как ламинин, коллагены IV и VI типов, протеогликан гепарансульфат [15, 41]. Они избирательно окрашиваются реактивом Шиффа в малиновый цвет (PAS-позитивные структуры). Чтобы отделить васкулярные каналы, состоящие только из ОК, от нормальных сосудов опухоли используется метод двойного окрашивания на маркеры ЭК (CD31 и CD34) и последующей PAS-реакции. Опухолевые сосуды, выстланные только ЭК, являются CD31+/PAS+, в то время как каналы ВМ CD31-/PAS+. В дальнейшем была предложена версия, что ВМ каналы в определенных местах могут соединяться с сосудами, выстланными ЭК. В целях определения данных участков был предложен метод двойного окрашивания на эндотелиальные маркеры (CD31 и CD34) с последующим проведением PAS-реакции, что позволило их идентифицировать [42].

В исследованиях, проведенных в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, отмечено уменьшение плотности ангиогенных сосудов в зонах ВМ. При этом в зонах ВМ некрозов выявлено не было, что может свидетельствовать о достаточном кровоснабжении ткани опухоли посредством альтернативных механизмов, а именно каналов ВМ [17].

Важное значение для диагностики приобрел рисунок PAS-положительных структур на гистологических срезах. R. Folberg и соавт. в 2002 г. описали семь типов каналов ВМ, обнаруженных в гистологических срезах первичной меланомы глаза у 234 больных: 1) прямые каналы, расположенные случайным образом, с отсутствием ветвлений и не соединенные между собой, 2) параллельные прямые каналы, идущие без ответвлений и пересечений, 3) параллельные каналы с пересечением, 4) арки, представляющие собой не полностью замкнутые петли, 5) арки с ветвлением (по типу ветвления деревьев), 6) петли, представляющие собой полностью замкнутые, округлые каналы; 7) сети, представляющие собой закрытые PAS-положительные петли (как минимум, три). Представленные гистологические типы имеют не только научное, но и клиническое значение. Дело все в том, что у пациентов, у которых при гистологическом исследовании присутствовали параллельные с пересечением васкулярные каналы, петли и сети, показатели общей 5-летней выживаемости были значительно ниже (56,9, 55,4 и 50,7% соответственно; $p=0,0001$ для всех сравнений) по сравнению с группой, в опухолевой ткани которых PAS-положительные структуры отсутствовали (91,7, 91,1 и 88,3%) [43].

В другом исследовании сравнивались факторы, которые могут влиять на показатели выживаемости: пол, возраст, размер опухоли, ее локализация, тип клеток по классификации Callender, наличие митозов, инфильтрации опухоли лимфоцитами, наличие или отсутствие PAS-положительных структур. Было отмечено, что наличие PAS-положительных сетей наиболее важно для оценки выживаемости ($\chi^2=40,84$; $p=0,0001$). Указанные признаки были независимыми факторами прогноза [26, 43].

Клиническая картина

Важным вопросом, возникшим при обнаружении и дальнейшем исследовании ВМ, стала ее прогностическая значимость для пациентов [44]. Так, в исследование, проведенное в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, было включено 45 пациентов (27 мужчин и 18 женщин) с диагнозом светлоклеточного рака почки, у которых при анализе опухолевой ткани были обнаружены каналы ВМ.

При проведении двойного окрашивания анти-CD31-антителами и PAS-реагентом выявлены сайты сообщения сосудов, высланных ЭК и каналами ВМ. 30–35% васкуляризации опухоли осуществлялись через каналы ВМ. В образцах опухоли были обнаружены арки, параллельные каналы и сеть каналов. В дальнейшем при изучении кривых выживаемости по Каплану—Мейеру больные с наличием сети каналов ВМ имели значительно более низкие показатели безрецидивной выживаемости в сравнении с больными, в опухолевой ткани которых были обнаружены параллельные каналы ВМ или арки. В другом исследовании, включающем 46 пациентов, была оценена прогностическая значимость PAS-положительных структур при диссеминированной меланоме кожи [45]. В исследуемой опухолевой ткани были обнаружены такие PAS-структуры, характерные для 77% исследуемых образцов, как: прямые каналы, параллельные каналы, параллельные с пересечением каналы, арки, петли, сети. При определении в опухолевой ткани параллельных с пересечением PAS-положительных структур было отмечено прогрессирование процесса в течение 10 мес. При их отсутствии прогрессирование наблюдалось в течение 30 мес ($p=0,057$). В дополнение к вышеуказанным исследованиям прогностическая значимость ВМ была также показана при раке других органов. Присутствие ВМ было обнаружено приблизительно в 22,7% (15 из 66) опухолей при остеосаркомах остеобластического типа [46], 43% (52 из 120) карцином, проанализированных в опухолях яичников [47], 22% (40 из 173) пациентов с аденокарциномой желудка и 35% тройного отрицательного рака молочной железы (TNBC), в отличие от 17,8% в случаях без TNBC [48]. В 21,67% (44 из 203) случаев было выявлено наличие как структур ВМ, так и сосудов, высланных эндотелием, при плоскоклеточном раке гортани (LSCC). Присутствие ВМ в этих случаях LSCC способствовало прогрессированию опухолевого процесса, метастазированию в регионарные лимфатические узлы, и служило независимым показателем плохого прогноза [49]. Основываясь на полученных результатах, было предложено рассматривать наличие ВМ в опухоли не только в качестве диагностического маркера, но и в качестве мишени для таргетной терапии. FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США) в 2013 г. рекомендовало использование в лечении больных с тройным негативным раком молочной железы метода с моноклональными антителами к VEGF [50], т. е. метода, заключающегося в блокировании сигнального пути VEGFA/VEGFR2 в ЭК. В клинике широко применяются препараты, действие которых

направлено как на связывание VEGF, так и на ингибирование киназной активности VEGFR2. При оценке результатов рандомизированного исследования AVAST-M в Великобритании по лечению больных диссеминированной меланомой бевацизумабом, включавшего 1343 пациентов, было отмечено значительное увеличение безрецидивной выживаемости ($p=0,03$) при использовании данного препарата [51]. С другой стороны, на примере исследования глиобластомы было отмечено более высокое количество каналов ВМ после антиангиогенной терапии, чем до ее применения. Это может быть связано с тем, что после антиангиогенной терапии опухоли прибегают к агрессивным механизмам неоваскуляризации, чтобы справиться с терапевтическим поражением, и используют ВМ как новый механизм неоваскуляризации для противодействия возникающей гипоксической среде в опухоли [52]. Таким образом, ВМ может быть индуцирована самим терапевтическим воздействием и является предиктором неблагоприятного прогноза для пациентов. При анализе исследований, проведенных в течение последних 10 лет и посвященных изучению меланомы, было показано, что эта опухоль является резистентной к антиангиогенным препаратам, что может быть связано с тем, что более 60% кровотока в опухоли осуществляется через каналы ВМ. В том случае, когда в результате действия антиангиогенной терапии происходит снижение плотности кровеносных сосудов, запускается индуцированное нарастающей гипоксией формирование каналов ВМ. Таким образом, каналы ВМ становятся основным «донором» крови для опухолевых клеток, что может быть важно при выборе терапевтического воздействия на опухоль [26].

Заключение

Способность ОК к васкулогенной мимикрии (ВМ) была открыта не так давно и на данный момент представляет огромный интерес для научного сообщества. ВМ играет важную роль в опухолевой прогрессии, а потому рассматривается в качестве терапевтической мишени. Однако, при проведении первых клинических исследований препаратов, которые могут быть потенциально направлены в частности на блокирование ангиогенеза, было выявлено, что не все опухоли способны отвечать на анти-VEGF-терапию. За последние годы были достигнуты определенные успехи в исследованиях сигнальных путей, ответственных за образование новых кровеносных сосудов в опухолевой ткани. В многочисленных исследованиях последних лет было показано, что присутствие каналов ВМ в опухолевой ткани коррелирует с быстрой прогрессией опу-

холи, активным ее метастазированием и, как следствие, короткой продолжительностью жизни пациентов. Обнаружение васкулогенных каналов в опухолевой ткани является прогностически неблагоприятным фактором, снижающим риск безрецидивного течения заболевания, поэтому в целях повышения эффективности терапии и снижения риска метастазирования необходимы дальнейшие исследования каналов ВМ.

Вклад авторов:

Мнихович М.В. — статистическая обработка материала, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, окончательное одобрение статьи;

Безуглова Т.В., Ерофеева Л.М. — критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное одобрение статьи;

Романов А.В. — анализ и интерпретация данных, написание черновика рукописи, окончательное одобрение статьи;

Буньков К.В., Зорин С.Н. — обобщение и анализ данных, окончательное одобрение статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mueller AJ, Freeman WR, Folberg R et al. Evaluation of microvascularization pattern visibility in human choroidal melanomas: comparison of confocal fluorescein with indocyanine green angiography // GraefesArch Clin Exp Ophthalmol. 1999;237:448–56. doi:https://doi.org/10.1007/s004170050260
2. McDonald DM, Lance Munn, Rakesh KJ. Vasculogenic Mimicry: How Convincing, How Novel, and How Significant? // American Journal of Pathology. 2000;156(2):383–8. doi:10.1016/S0002-9440(10)64740-2
3. Mueller AJ, Bartsch DU, Folberg R et al. Imaging the microvasculature of choroidal melanomas with confocal indocyanine green scanning laser ophthalmoscopy // Arch Ophthalmol. 1998;116:31–9.33. doi:10.1001/archophth.116.1.31
4. Mei X et al. Glioblastoma stem cell differentiation into endothelial cells evidenced through live-cell imaging // Neuro Oncol. 2017;19(8):1109–1118. doi:https://doi.org/10.1093/neuonc/nox016
5. Bussolati B et al. Endothelial cell differentiation of human breast tumour stem/progenitor cells // J Cell Mol Med. 2009;13(2):309–319. doi:https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2008.00338.x
6. Folkman J. New perspectives in clinical oncology from angiogenesis research // Eur. J. Cancer. 1996;32A(14):2534–9. doi:https://doi.org/10.1016/S0959-8049(96)00423-6
7. Easwaran H, Tsai HC, Baylin SB. Cancer epigenetics: tumor heterogeneity, plasticity of stem-like states, and drug resistance // Mol. Cell. 2014;54:716–727. doi:10.1016/j.molcel.2014.05.015. PMID: 24905005

8. Vempati P, Popel AS, MacGabhann S. Extracellular regulation of VEGF: isoforms, proteolysis, and vascular patterning // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014;25(1):1–19. doi:https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2013.11.002
9. De Falco S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity // *Exp. Mol. Med.* 2012;44(1):1–9. doi:https://doi.org/10.3858/emm.2012.44.1.025
10. Lieu C, Heymach J, Overman M et al. Beyond VEGF: inhibition of the fibroblast growth factor pathway and antiangiogenesis // *Clin. Cancer Res.* 2011;17(19):6130–9. doi:https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-0659
11. Fagiani E, Christofori G. Angiopoietins in angiogenesis // *Cancer Lett.* 2013;328(1):18–26. doi:https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.08.018
12. Moschetta M, Mishima Y, Sahin I et al. Role of endothelial progenitor cells in cancer progression // *Biochim. Biophys. Acta.* 2014;1846(1):26–39. doi:https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2014.03.005
13. Donnem T, Hu J, Ferguson M et al. Vessel co-option in primary human tumors and metastases: an obstacle to effective anti-angiogenic treatment? // *Cancer Med.* 2013;2(4):427–36. doi:https://doi.org/10.1002/cam4.105
14. Taha Azad, Mina Ghahremani, Xiaolong Yang. The Role of YAP and TAZ in Angiogenesis and Vascular Mimicry; 2019 May;8(5):407. doi:10.3390/cells8050407
15. Maniatis AJ, Folberg R, Hess A et al. Vascular channel formation by human melanoma cells in vivo and in vitro: vasculogenic mimicry // *Am. J. Pathol.* 1999;155(3):739–52. doi:10.1016/S0002-9440(10)65173-5. PMID:10487832.
16. Hendrix MJ, Sefter EA, Hess AR et al. Molecular plasticity of human melanoma cells // *Oncogene.* 2003;22(20):3070–5.
17. Григорьева И.Н., Харатишвили Т.К., Барышников А.Ю. Васкулогенная мимикрия: альтернативный механизм кровоснабжения опухоли? // *Российский биотерапевтический журнал.* 2011;10(3):25–30. EDN QAZQAH. [Grigorieva IN, Kharatishvili TK, Baryshnikov AY. An alternative mechanism in tumor vascularization: vasculogenic mimicry // *Russian Biotherapeutic Journal.* 2011;10(3):25–30 (In Russ.)].
18. Hess AR, Sefter EA, Gruman LM et al. VE-cadherin regulates EphA2 in aggressive melanoma cells through a novel signaling pathway: implications for vasculogenic mimicry // *Cancer Biol. Ther.* 2006;5(2):228–33. doi:https://doi.org/10.4161/cbt.5.2.2510
19. Mourad-Zeidan AA, Melnikova VO, Wang H. Expression profiling of Galectin-3-depleted melanoma cells reveals its major role in melanoma cell plasticity and vasculogenic mimicry // *Am. J. Pathol.* 2008;173(6):1839–52. doi:https://doi.org/10.2353/ajpath.2008.080380
20. Basu GD, Pathangey LB, Tinder TL. Mechanisms underlying the growth inhibitory effects of the cyclo-oxygenase-2 inhibitor celecoxib in human breast cancer cells // *Breast Cancer Res.* 2005;7(4):R422–35. doi:https://doi.org/10.1186/bcr1019
21. Vartanian A, Gatsina G, Grigorieva I et al. The involvement of Notch signaling in melanoma vasculogenic mimicry // *Clin. Exp. Med.* 2013;13(3):201–9. doi:https://doi.org/10.1007/s10238-012-0190-9
22. Vartanian A, Stepanova E, Grigorieva I et al. Melanoma vasculogenic mimicry capillary-like structure formation depends on integrin and calcium signaling // *Microcirculation.* 2011;18(5):390–9. doi:https://doi.org/10.1111/j.1549-8719.2011.00102.x
23. Vartanian A, Stepanova E, Grigorieva I. VEGFR1 and PKCa signaling control melanoma vasculogenic mimicry in a VEGFR2 kinase-independent manner // *Melanoma Res.* 2011;21(2):91–8. doi:10.1097/CMR.0b013e328343a237
24. Lissitzky JC, Parriaux D, Ristorcelli E. Cyclic AMP signaling as a mediator of vasculogenic mimicry in aggressive human melanoma cells in vitro // *Cancer Res.* 2009;69(3):802–9. doi:https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-2391
25. Hess AR, Hendrix MJ. Focal adhesion kinase signaling and the aggressive melanoma phenotype // *Cell Cycle.* 2006;5(5):478–80. doi:https://doi.org/10.4161/cc.5.5.2518
26. Вартанян А.А. Альтернативное кровоснабжение в костном мозге при онкогематологических заболеваниях // *Клин. онкогематол.* 2014;7(4):491–500 [Vartanyan AA. Supplemental blood circulation system in hematologic malignancies // *Clin. Oncohematol.* 2014;7(4):491–500 (In Russ.)].
27. Semenza GL, Neufeldt MK, Chi SM, Antonarakis SE. Hypoxia-inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3' to the human erythropoietin gene // *Proc Natl Acad Sci US A.* 1991;88(13):5680–4. doi:10.1073/pnas.88.13.5680. PMID:2062846.
28. Sun B, Zhang D, Zhang S et al. Hypoxia influences vasculogenic mimicry channel formation and tumor invasion-related protein expression in melanoma // *Cancer Lett.* 2007;249(2):188–97. doi:10.1016/j.canlet.2006.08.016. PMID:16997457.
29. Zhou TJ, Huang XH, Gong L, Xiang L. Vasculogenic mimicry and hypoxia-inducible factor-1alpha expression in cervical squamous cell carcinoma // *Genet Mol. Res.* 2016 Mar 4;15(1):15017396. doi:10.4238/gmr.15017396. PMID:26985936.
30. Liu K, Sun B, Zhao X et al. Hypoxia induced epithelial-mesenchymal transition and vasculogenic mimicry formation by promoting Bcl-2/Twist1 cooperation // *Exp Mol Pathol.* 2015;99(2):383–91. doi:10.1016/j.yexmp.2015.08.009. PMID:26318343.
31. Sun W, Shen Z, Zhang H et al. Overexpression of HIF-1alpha in primary gallbladder carcinoma and its relation to vasculogenic mimicry and unfavourable prognosis // *Oncol Rep.* 2012;27(6):1990–2002. doi:10.3892/or.2012.1746. PMID:22470047.
32. Sefter RE, Hess AR, Sefter EA et al. Tumor cell vasculogenic mimicry: from controversy to therapeutic promise // *Am. J. Pathol.* 2012;181(4):1115–1125. doi:10.1016/j.ajpath.2012.07.013. PMID:22944600.
33. Wegenblast E, Soto M, Gutierrez-Angel S et al. A model of breast cancer heterogeneity reveals vascular mimicry as a driver of metastasis // *Nature.* 2015;520:358–362. doi:10.1038/nature14403. PMID:25855289.
34. Hess AR, Sefter EA, Gruman LM et al. VE-cadherin regulates EphA2 in aggressive melanoma cells through a novel signaling pathway: Implications for vasculogenic mimicry // *Cancer Biol. Ther.* 2006;5:228–33. doi:https://doi.org/10.4161/cbt.5.2.2510 doi:https://doi.org/10.4161/cbt.5.2.2510
35. Hess AR, Postovit L-M, Margaryan NV et al. Focal adhesion kinase promotes the aggressive melanoma phenotype // *Cancer Res.* 2005;65:9851–60. doi:https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-2172
36. Liu W, Xu G, Jia W et al. Prognostic significance and mechanisms of patterned matrix vasculogenic mimicry in hepatocellular carcinoma // *Med Oncol.* 2011;28 (Suppl. 1):S228–38. doi:10.1007/s12032-010-9706-x

37. Giannelli G, Falk-Marzillier J, Schiraldi O et al. Induction of cell migration by matrix metalloprotease-2 cleavage of laminin-5 // *Science*. 1997;277:225–8. doi:10.1126/science.277.5323.225
38. Koshikawa N, Giannelli G, Cirulli V et al. Role of cell surface metalloprotease MT1-MMP in epithelial cell migration over laminin-5 // *J Cell Biol*. 2000;148:615–24. doi:10.1083/jcb.148.3.615
39. Клеточные линии меланомы человека. Монография / Под общ. ред. И.Н. Михайловой, М.М.Давыдова. СПб.: Научно-технологические, 2017. ISBN: 978-5-9909412-3-6 [Human melanoma cell lines. Monograph / Ed. by N. Mikhailova, M.M. Davydov. St. Petersburg: Science-intensive Technologies, 2017. ISBN:978-5-9909412-3-6 (In Russ.)].
40. Vartanian A, Gatsina G, Grigorieva I et al. The involvement of Notch signaling in melanoma vasculogenic mimicry // *Clin Exp Med*. 2013;13:201–209. https://doi.org/10.1007/s10238-012-0190-9
41. Clarijs R, van Dijk M, Ruiters DJ, de Waal RM. Functional and morphologic analysis of the fluid-conducting meshwork in xenografted cutaneous and primary uveal melanoma // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2015;46(9):3013–20. doi:10.1167/iovs.04-0876. PMID:16123395
42. Foss AJE, Alexander RA, Hungerford J et al. Re-assessment of the PAS patterns in uveal melanoma // *Br J Ophthalmol*. 1997;81:240–6. doi:http://dx.doi.org/10.1136/bjo.81.3.240
43. Folberg R, Rummel V, Ginderdeuren R et al. The prognostic value of tumor blood vessel morphology in primary uveal melanoma // *Ophthalmology*. 1993;100:1389–98. doi:https://doi.org/10.1016/S0161-6420(93)31470-3
44. Folberg R, Rummel V, Parys-Van Ginderdeuren R et al. The Prognostic Value of Tumor Blood Vessel Morphology in Primary Uveal Melanoma // *Ophthalmology*. 1993;100(9):1389–98. doi:https://doi.org/10.1016/S0161-6420(93)31470-3
45. Григорьева И.Н., Харатишвили Т.К., Барышников А.Ю. Васкулогенная мимикрия: альтернативный механизм кровоснабжения опухоли? *Российский биотерапевтический журнал*. 2011;10(3):25–30 [Grigorieva I.N., Kharatishvili T.K., Baryshnikov A.Yu. Vasculogenic mimicry: an alternative mechanism of tumor blood supply? *Russian Biotherapeutic Journal*. 2011;10(3):25–30].
46. Ren K, Yao N, Wang G et al. Vasculogenic mimicry: a new prognostic sign of human osteosarcoma // *Hum. Pathol*. 2014;45(10):2120–2129. doi:https://doi.org/10.1016/j.humpath.2014.06.013
47. Liang J, Yang B, Cao Q, Wu X. Association of Vasculogenic Mimicry Formation and CD133 Expression with Poor Prognosis in Ovarian Cancer // *Gynecol Obstet Investig*. 2016;81(6):529–536. doi:https://doi.org/10.1159/000445747
48. Li M, Gu Y, Zhang Z et al. Vasculogenic mimicry: a new prognostic sign of gastric adenocarcinoma // *Pathol Oncol Res*. 2010;16(2):259–266. doi:https://doi.org/10.1007/s12253-009-9220-7
49. Wang W, Lin P, Han C et al. Vasculogenic mimicry contributes to lymph node metastasis of laryngeal squamous cell carcinoma // *J Exp Clin Cancer Res*. 2010;29:60. doi:https://doi.org/10.1186/1756-9966-29-60
50. Cameron D, Brown J, Dent R et al. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial // *Lancet Oncol*. 2013;14(10):933–42 doi:https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70335-8
51. Corrie PG, Marshall A, Dunn JA et al. Adjuvant bevacizumab in patients with melanoma at high risk of recurrence (AVAST-M): preplanned interim results from a multicentre, open-label, randomised controlled phase 3 study // *Lancet Oncol*. 2014;15(6):620–30. DJI:https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70110-X
52. Angara K, Rashid MH, Shankar A et al. Vascular mimicry in glioblastoma following anti-angiogenic and anti-20-HETE therapies // *Histol Histopathol*. 2016;11856. doi:10.14670/HH-11-856

Поступила в редакцию 23.06.2022 г.

*M.V. Mnikhovich^{1,2}, T.B. Bezuglova¹, L.M. Erofeeva¹,
A.V. Romanov¹, K.V. Bun'kov³, S.N. Zorin³*

Vasculogenic mimicry in tumors — current state of the issue

- ¹ Academician B.V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow, Russia
- ² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
- ³ Smolensk Regional Institute of Pathology, Smolensk, Russia

In the course of evolution, malignant neoplasms acquired various mechanisms aimed at accelerating growth and increasing the probability of metastatic spreading. One of such mechanisms is vasculogenic mimicry maintaining transportation of plasma and formed elements of red blood, bypassing the classical pathways of tumor angiogenesis.

Aim. The purpose of the research is to examine the molecular mechanisms and features of the microscopic picture of vasculogenic mimicry, and to identify its role in the tumor process.

Material and Methods. A retrospective analysis of 50 Russian and foreign scientific and clinical studies, as well as review articles on vasculogenic mimicry has been performed.

Conclusion. Determining the role and exact mechanisms of vasculogenic mimicry in carcinogenesis will allow us to develop a set of preventive and therapeutic measures aimed at regressing tumor growth and preventing early metastasis.

Key words: vasculogenic mimicry, vasculogenesis, angiogenesis, prognostic role, tumor growth, metastatic spreading

Сведения об авторах

*Мнихович Максим Валерьевич, канд. мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник центральной патологоанатомической лаборатории Научно-исследовательского института морфологии человека им. акад. А.П. Авцына, SPIN-код: 6975-6677, Researcher ID: ABB-4914-2020, AuthorID: 581965, ORCID: 0000-0001-7147-7912, 117418, Москва, ул. Цюрупы, 3, mnichmaxim@yandex.ru

Безуглова Татьяна Васильевна, канд. биол. наук, старший научный сотрудник центральной патологоанатомической лаборатории, заместитель директора по научной работе, Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына, SPIN-код: 3943-4400; Researcher ID: AAG-8153-2019; Author ID: 630883, ORCID: 0000-0001-7792-1594, 117418, Москва, ул. Цюрупы, 3

Ерофеева Людмила Михайловна, д-р биол. наук, профессор, ведущий научный сотрудник центральной патологоанатомической лаборатории, Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына, SPIN-код: 7217-5030; Researcher ID: AID-6273-2022; Author ID: 154651; ORCID: 0000-0003-2949-1432; SC 7003634121, 117418, Москва, ул. Цюрупы, 3

Романов Александр Вячеславович, младший научный сотрудник центральной патологоанатомической лаборатории, Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына, ORCID: 0000-0002-7001-0023, 117418, Москва, ул. Цюрупы, 3

Буньков Кирилл Вадимович, канд. мед. наук, врач-патологоанатом, заведующий отделением клинической патологии № 2 ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», ORCID: 0000-0002-0299-1229, 214018, г. Смоленск, пр. Гагарина, 27

Зорин Станислав Николаевич, врач-патологоанатом отделения клинической патологии № 2 ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», ORCID: 0000-0002-7868-8808, 214018, г. Смоленск, пр. Гагарина, 27

**Maxim V. Mnikhovich*, MD, PhD, Associate Professor, leading researcher of the Central Pathology Laboratory of A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Author ID: 581965, ORCID: 0000-0001-7147-7912, SPIN code: 6975-6677, Researcher ID: ABB-4914-2020, 3 Tsyurupy St., Moscow, 117418, Russia, m nichmaxim@yandex.ru

Tatyana V. Bezuglova, PhD, Senior Researcher of the Central Pathology Laboratory, Assistant Director for Scientific Work of A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, SPIN-code-3943-4400; Researcher ID: AAG-8153-2019; Author ID: 630883, ORCID: 0000-0001-7792-1594, 3 Tsyurupy St., Moscow, 117418, Russia

Lyudmila M. Erofeeva, Doctor of Biological Sciences, Professor, leading researcher of the Central Pathology Laboratory of A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, SPIN-код: 7217-5030; Researcher ID: AID-6273-2022; Author ID: 154651; ORCID: 0000-0003-2949-1432; SC 7003634121, 3 Tsyurupy St., Moscow, 117418, Russia

Alexander V. Romanov, junior researcher of the central Pathology laboratory of A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, ORCID: 0000-0002-7001-0023, 3 Tsyurupy St., Moscow, 117418, Russia

Kirill V. Bunkov, MD, PhD pathologist, Head of the Department of Clinical Pathology No. 2, Smolensk Regional Institute of Pathology, ORCID: 0000-0002-0299-1229, 214018, 27 Gagarina Avenue, Smolensk, Russia

Stanislav N. Zorin, pathologist of the Department of Clinical Pathology № 2, Smolensk Regional Institute of Pathology, ORCID: 0000-0002-7868-8808, 214018, 27 Gagarina Avenue, Smolensk, Russia

А.Г. Голубев, В.Н. Анисимов

Системные факторы противодействия вкладу обратимых переходов злокачественных клеток между фенотипическими состояниями в резистентность к терапии

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

Развитие резистентности опухолей к химио- радио- и иммунотерапии серьезно ограничивает эффективность лечения. Из обзора литературы по фенотипической пластичности трансформированных клеток с учетом основных характеристик эпителиального, мезенхимального, стволового и сенесцентного фенотипов следует, что ключевым фактором терапевтической резистентности является обратимость переходов злокачественных клеток между этими фенотипами. Такие переходы зависят от среды, где это происходит, а значит от возраста опухоленосителя и от его гормонально-метаболического статуса. Воздействия на метаболические параметры организма могут влиять на эффективность противоопухолевой терапии без изменений жизнеспособности и пролиферации опухолевых клеток в любом из возможных для них состояний. С таких позиций рассмотрены данные о противоопухолевых эффектах антидиабетических бигуанидов. Сделан вывод, что если анализировать в терминах обратимости фенотипических состояний трансформированных клеток противоопухолевые эффекты воздействий, цитотоксические или цитостатические последствия которых неочевидны, это может не только помочь в понимании того, каким образом такие воздействия могут влиять на опухоли, но и расширить круг критериев для поисков новых противоопухолевых средств.

Ключевые слова: резистентность к противоопухолевой терапии, фенотипическая пластичность, метаболизм, старение, антидиабетические бигуаниды

Введение

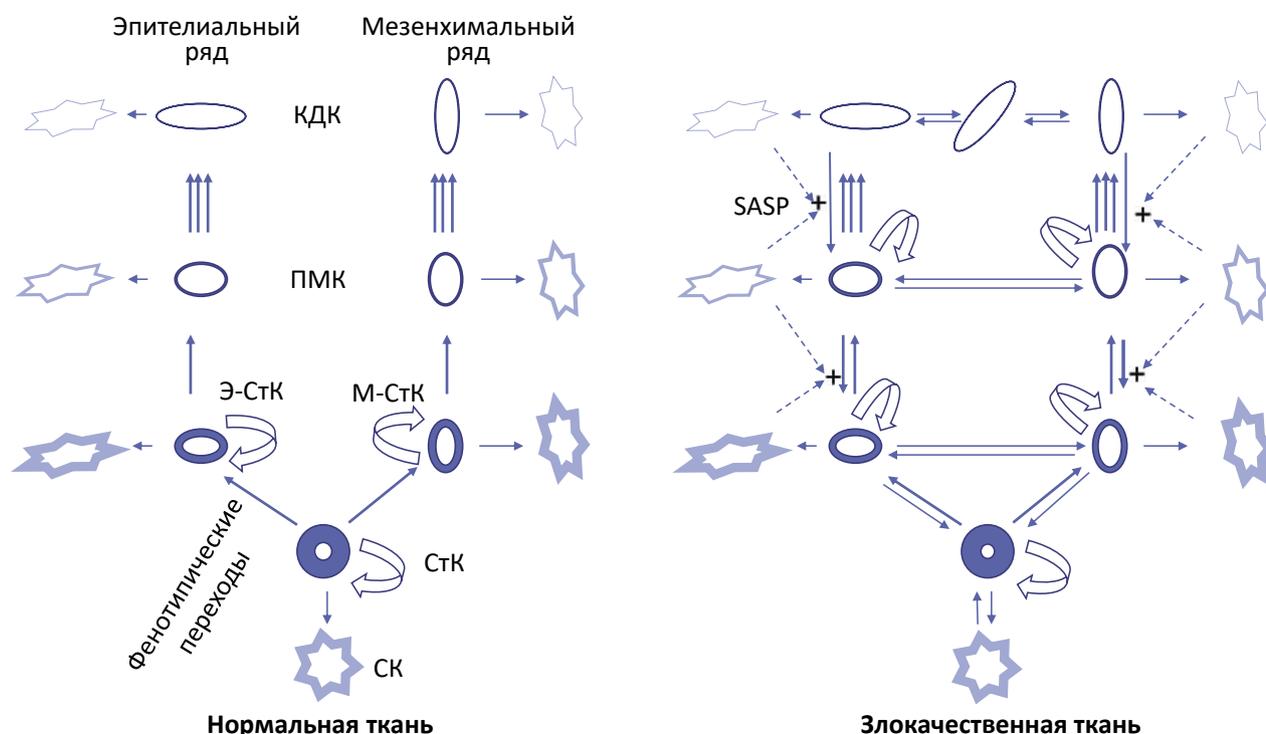
Главные проблемы химио- радио- и иммунотерапии злокачественных новообразований связаны с развитием резистентности к лечению. Некоторые из изменений в злокачественных клетках делают их более жизнеспособными в условиях лечения. Даже если такие изменения

редки, их носители становятся доминирующими в опухолевой ткани.

Поскольку трансформация нормальной клетки в злокачественную происходит в результате мутаций, дальнейшие изменения в потомстве таких клеток тоже могут быть результатом последующих мутаций — в соответствии с клонально-эволюционной теорией прогрессии злокачественных опухолей [1]. Описаны изменения генотипа клеток опухолей, сопряженные с повышением резистентности к лекарственным воздействиям. Выявлены генетические сигнатуры терапевтической резистентности. Разрабатываются средства против продуктов конкретных мутантных генов [2, 3].

Но попытки найти генетические сигнатуры метастазов, отличающие их от исходного очага, во многих случаях безуспешны при том, что клетки, попавшие при метастазировании в новые условия и, тем не менее, успешно прижившиеся там, должны иметь существенные отличия от клеток первичного очага [4]. Кроме того, сроки развития терапевтической резистентности часто слишком малы и стабильны, чтобы можно было приписать ее случайным редким мутациям, но соответствуют тому, что можно ожидать от эпигенетических изменений.

Эпигенетическими именуют различия и переходы между разными фенотипами у генетически идентичных клеток, обусловленные дифференциальной экспрессией имеющихся генов без изменения нуклеотидных последовательностей ДНК. Такие явления обычны и при нормальном гистогенезе, когда клетки-потомки приобретают отличия от клеток-предков. Любая нормальная ткань представляет собой систему клеток, в которой отмирание одних, выполняющих нужные организму функции, к числу которых способность к пролиферации, как правило, не относится, компенсируется пролиферацией других, которые не выполняют функции отмирающих, но зато своей пролиферацией не только поддерживают собственную численность, но и дают начало линиям клеток, выполняющим функции, несовместимые с пролиферацией, то есть клеток, отличных в эпигенетическом отношении от исходных.



Клеточные иерархии в нормальной и злокачественной ткани.

КДК — конечно-дифференцированные клетки; ПМК — переходные множасьи клетки; СтК — стволовые клетки (Э — эпителиальные, М — мезенхимальные); СК — сенесцентные клетки. Изогнутыми стрелками обозначена способность клеточных популяций к самоподдержанию. СК, происходящие из разных типов клеток, обладающая существенными общими свойствами, могут различаться, в частности, по составу секретируемых продуктов (SASP — см. раздел 4). Схема не отражает количественные соотношения между различными типами клеток

Клетки, поддерживающие своей пролиферацией численности всех клеток в ткани, называют стволовыми. Клетки, выполняющие функции, несовместимые с пролиферацией, называют конечно-дифференцированными. Стволовые клетки (СтК) одного типа могут давать начало клеточным линиям, приводящим к нескольким типам конечно-дифференцированных клеток (КДК).

Обычно выход СтК в дифференцировку реализуется не сразу, а через несколько последовательных делений, каждое из которых сопровождается эпигенетическими изменениями. Таким путем редкие в клеточном ряду события деления СтК могут восполнять численность неограниченно большого множества КДК. Промежуточные клетки в ряду от СтК к КДК называют переходными множасьими (ПМК).

Такая же система отношений существует и в опухолях. Структура карцином, например, воспроизводит структуру исходных железистых тканей, но в виде, все более искажаемом опухолевой прогрессией. Чем тогда различается поведение клеток в нормальной и злокачественной ткани? Если дело только в нарушенных соотношениях между пролиферацией и дифференцировкой на пути от СтК к КДК, это может сопровождаться либо инволюцией, либо гиперплазией, но и только. Однако, если переходы от одних эпигенетических состояний к следующим,

в норме однонаправленные, становятся обратимыми, это может изменить всю ситуацию в корне (рисунок).

Достаточно сказать, что мутации в КДК, составляющих большинство клеток как в нормальных тканях, так и в опухолях, останутся единичными в норме. Но если дифференцировка мутантной клетки обратима, мутация, повышающая резистентность к терапии, может от потомства такой клетки распространиться на всю опухоль.

Более того, если переходы между эпигенетическими состояниями обратимы, и одни состояния чувствительны к терапии против пролиферирующих клеток, а другие нет, потому что такие клетки не пролиферируют, терапия не приведет к элиминации опухоли. Опухоль станет нечувствительной к лечению. Его отмена приведет к восстановлению выбитой популяции из оставшейся и, соответственно, к возобновлению чувствительности к терапии. Этот эффект получил название drug holidays «лекарственные каникулы» [5]. Уничтожение непролиферирующих клеток тоже не приведет к полному успеху, потому что возможны обратные переходы от пролиферирующих клеток к непролиферирующим. К тому же в опухолях сохраняется, пусть ослабленный, но все равно контроль численности одних клеточных популяций другими. Уничтожение одной из популяций опасно утерей

такого контроля и ускорением опухолевого роста и метастазирования [6].

Таким образом, терапевтическая резистентность, возникшая в результате мутации, оказывается свойством всего лишь клона мутантных клеток. А если это результат обратимых переходов клеток между фенотипическими состояниями, то это уже системное свойство всей опухоли, и против него нужны системные меры.

Уничтожение всех фенотипов сразу — это радикальная операция. А если это терапия, то она может включать только комбинации препаратов, направленные лишь на некоторые из возможных фенотипов злокачественных клеток и, соответственно, оказывающие побочное действие лишь на некоторые фенотипы нормальных клеток, а действие на все возможные фенотипы злокачественных клеток, распространяясь на соответствующие фенотипы клеток нормальных, может привести в негодность вообще все, что есть в организме.

А что, если действовать на то, чего в нормальных тканях нет — на обратимость переходов клеток между состояниями, более и менее близкими к КДК? Можно ли блокировать такие переходы или хотя бы снижать их вероятность? Зависят ли такие переходы от системных факторов в организме, то есть от уровней метаболитов и гормонов? Если да, какие последствия в онкологическом плане могут быть у воздействий на такие факторы?

Чтобы определиться с ответами на эти вопросы, следует учесть, что известно об обратимости переходов между разными фенотипическими состояниями, включая эпителиально-мезенхимальные переходы (ЭМП), и об основных характеристиках состояний, в которых находятся СтК, ПМК и клетки, потерявшие способность к пролиферации, но без приобретения свойств КДК, обеспечивающих понятные функции. Клетки последнего типа именуются сенесцентными (senescent). Они будут рассмотрены в разделе 4, а сейчас надо отметить, что доля таких клеток в клеточных популяциях опухолей растет в условиях терапии, что вносит свой вклад в резистентность к ней [7].

Опухолевые стволовые клетки

Если вводить животным суспензии клеток, полученных из опухолей, начало неопластического роста дает совсем незначительная пропорция (малые доли процента) введенных клеток. Их и посчитали стволовыми [8, 9]. При попытках выявить маркеры таких клеток и вводить реципиентам клеточные суспензии, обогащенные носителями маркеров, доля клеток, дающих начало опухолям, оставалась прежней, но она менялась при изменении условий трансплантации или состояния реципиентов. Это зна-

чит, что стволовое состояние является не свойством определенных злокачественных клеток, а возможностью, существующей в их популяции, где их переходы между стволовым и иными состояниями приводят к зависящему от условий равновесию между численностями клеток в разных состояниях, включая стволовое. После нарушения этого равновесия удалением или внесением клеток, оказавшихся в период проведения этих процедур стволовыми, оно через некоторое время восстанавливается до исходно свойственного данным условиям.

Как и у СтК в нормальных тканях, пролиферативная активность у опухолевых СтК относительно низкая, то есть интервалы между последовательными делениями длительные. Это удлинение обусловлено не замедлением прохождения СтК через стадии клеточного цикла G1, S, G2 и M, а выходом в особое состояние G0 [10]. В состоянии G0 чувствительность к цитостатическим и цитотоксическим препаратам снижена, что относится и к опухолевым СтК.

Сколь бы ни были редкими выходы СтК в фазу S клеточного цикла, она связана с возможностью ошибочного спаривания нуклеотидов, приводящего к мутациям. Накопление неисправленных мутаций приводит нормальные СтК либо к апоптозу, либо к переходу в состояние неспособности к дальнейшей пролиферации, к сенесценции (см. раздел 4), что позволяет снизить возможность пролиферации злокачественно перерожденных клеток. Если перерождение уже произошло, обе опции, апоптоз и сенесцентность, остаются в силе, хотя и редуцированной. Терапевтические воздействия могут сопровождаться накоплением сенесцентных клеток в опухолях, что может способствовать развитию резистентности к этим же самым воздействиям.

Эпителиально-мезенхимальные переходы

Ткани состоят из клеточных слоев и масс. В слоях положение каждой из уплощенных эпителиальных клеток (ЭК) фиксировано контактами по краям с соседними клетками, и всем им свойственны различия между сторонами, формирующими две поверхности слоя. В массе, состоящей из внеклеточного матрикса и мезенхимальных клеток (МК), которые его производят, клетки могут перемещаться. Их форма может быть веретенообразной, или же клетки бесформенны и способны перемещаться с помощью псевдоподий. Восполнение эпителиальных или мезенхимальных клеточных потерь может происходить за счет специализированных эпителиальных или мезенхимальных и/или общих для ткани СтК, генерирующих клетки того или иного фенотипа в зависимости от ситуации [11–12].

Инвазия и метастазирование злокачественных опухолей происходит вследствие способности злокачественных ЭК превращаться в МК. Попавшие из первичного очага в кровоток или лимфу такие МК способны образовывать опухоли в иных органах, а это означает, что возможны переходы злокачественных клеток еще и между мезенхимальным и стволовым состоянием с последующими переходами к эпителиальному состоянию. Возможность не только эпителиально-мезенхимальных, но и обратных переходов обозначена термином *epithelial-mesenchymal plasticity* (эпителиально-мезенхимальная пластичность — ЭМП).

ЭМП у злокачественных клеток включает несколько промежуточных состояний [13, 14]. По мере прохождения через них клетки теряют все меньше эпителиальных и приобретают все больше мезенхимальных признаков (или наоборот), причем последовательности потерь и приобретений могут быть разными, так что в популяции таких клеток устанавливается зависящее от условий равновесие между крайними и промежуточными вариантами при возможности практически любых переходов между ними, но крайние состояния наиболее устойчивы и поэтому преобладают.

В нормальной ткани пропорция между ЭК и МК поддерживается соотношением между интенсивностями образования мезенхимальных и эпителиальных ПМК стволовыми клетками, но в популяциях трансформированных клеток эта пропорция зависит еще и от ЭМП, причем промежуточные состояния между ЭК и МК могут быть приближенными к СтК в смысле способности популяций таких клеток как к самоподдержанию и даже экспансии, так и к генерации более дифференцированных клеток [15].

ЭМП возможны и в нормальных тканях, где они складываются в скоординированный упорядоченный процесс, включающийся в определенных обстоятельствах, например, при регенерации поврежденной ткани. У трансформированных клеток с неустойчивым фенотипом отдельные составляющие этого процесса могут реализоваться спонтанно случайным образом и приводить к тому, что проявления ЭМП происходят сами по себе, оказываются растянутыми во времени, и в популяции создают континуум всевозможных состояний.

Для переходов клеток между эпигенетическими состояниями должны быть каждый раз разрушены белки, обеспечивавшие прежнее состояние, и наработаны белки, нужные для нового состояния. Первое обеспечивается подавлением активности белкового комплекса mTOR (mammalian target of rapamycin) и активацией аутофагии, второе — активацией mTOR и син-

теза белка и подавлением аутофагии. Вся эта цепь событий получила название «палигеноз» (paligenosis) [16–17]. По ходу палигеноза наличие детерминантов какого бы то ни было дифференцированного состояния может оказывается в клетках минимальным: одних детерминантов становится меньше, чем было, а других — еще не столько, сколько надо. С этим может быть связано то, что клетки на промежуточных этапах ЭМП могут приобретать повышенную резистентность к воздействиям, направленным на маркеры того или иного типа дифференцировки. Например, ЭМП у клеток карциномы молочной железы сопровождаются снижением экспрессии HER2 и, соответственно, чувствительности к трастузумабу [18].

Потеря специфических признаков ЭК, МК, КДК, ПМК и СтК происходит и при их переходах в сенесцентное состояние. Это случается с опухолевыми клетками при терапевтических воздействиях.

Сенесцентные клетки

Такие клетки были впервые описаны в 1960-х годах в старых (senescent) клеточных культурах, которые прекратили рост после достаточно большого числа пересевов, достигнув так называемого лимита Хейфлика — максимально возможного числа удвоений численности клеток определенного типа в данных условиях. Позже переход клеток в такое состояние был увязан с достижением критически малой длины теломер, которые укорачиваются при каждом удвоении ДНК для последующего митоза, а преодоление лимита Хейфлика — со злокачественным перерождением [20]. Сенесцентные клетки (СК) накапливаются в тканях при старении [21, 22]. Но лучше не называть их старыми, чтобы отличать переход в их состояние от старения постмитотических дифференцированных клеток.

К числу признаков СК относят экспрессию ингибиторов циклин-зависимых киназ и соответственно неспособность к пролиферации, распластанную форму, высокий уровень нейтральной β-галактозидазы, секрецию характерного набора цитокинов, высокий уровень гетерохроматизации, наличие маркеров повреждения ДНК, характерные изменения в ядерной мембране и в митохондриях [23]. Но любой такой признак можно найти и в других типах клеток, а те, что считаются сенесцентными, не обязательно имеют их полный набор.

Вероятность переходов клеток в сенесцентное состояние повышается при активации некоторых онкогенов, и накопление СК при старении считают обратной стороной действия молекулярных механизмов, препятствующих злокачественному

росту [24], чему соответствует и повышение вероятности перехода в сенесцентность по мере накопления повреждений ДНК, некоторые из которых могут приводить клетки к злокачественному перерождению.

Но известно, что повреждение ДНК в клетке может сопровождаться ее полной ликвидацией путем апоптоза или другими вариантами регулируемой клеточной смерти [25]. В ряде случаев медиаторы передачи сигнала о повреждении ДНК к механизмам задержки клеток в клеточном цикле способствуют конечной дифференцировке [26, 27]. В обоих этих случаях злокачественный рост предотвращается. Какой тогда смысл у переходов клеток в сенесцентное состояние, которому свойственна повышенная устойчивость к апоптозу [23]? Чтобы пустых мест в ткани не было?

Но СК не просто занимают место. Они секретируют целый спектр продуктов — от медиаторов воспаления до ростовых факторов. Это их свойство получило название ассоциированный с сенесценцией секреторный фенотип — Senescence-Associated Secretory Phenotype, SASP. Даже если доля СК в ткани мала, на ткань влияет SASP. СК способствуют воспалению, а это фактор патогенеза ряда возрастных заболеваний, включая рак [28]. Ожидается, что селективные воздействия на СК могут оказаться полезными в онкологии [29].

Однако представления о природе мишеней таких воздействий остаются невнятными.

СК в эмбриональных и регенерирующих тканях появляются на определенных этапах в конкретных структурах задолго до старения организма [30, 31]. Принудительная ликвидация СК в таких случаях не помогает, а препятствует гистогенезу и регенерации.

Прекращение пролиферации у СК считалось необратимым. Однако показано, что СК эмбрионов могут давать потомство, которое включается в нормальные ткани взрослого организма [32].

Разные авторы выделяют разные типы сенесцентности, например, репликативную (при укорочении теломер), индуцированную онкогеном, накоплением повреждений ДНК, стрессом в неадекватных условиях, например, в культуре клеток [33, 34]. Общим для всех таких вариантов может быть то, что клетка получает стимул к дифференцировке в отсутствие условий, определяющих ее направление [35]. Изменения фенотипического состояния таких «дезорientированных» клеток могут включать варианты, маловероятные в норме, в том числе злокачественные, и реализация такой возможности в злокачественный рост предотвращается прекращением пролиферации в сочетании с секрецией сигналов о попадании клетки в неадекватные условия, то есть переходом клеток в состояние,

которое по историческим причинам получило дезориентирующее название «сенесцентное».

Системные метаболические факторы фенотипической пластичности злокачественных клеток

Фенотипическая пластичность злокачественных клеток делает их взаимоотношения с организмом аналогичными отношениям между организмами и экосистемой [36, 37]. В обоих случаях возникают взаимодействия типа хищник-жертва между опухолевыми клетками и иммунной системой в организме и между растительноядными и хищными видами в экосистеме, фенотипические переходы в популяциях злокачественных клеток играют ту же роль, что и переходы между активным состоянием и паузой у беспозвоночных, метастазирующие клетки ведут себя так же, как организмы инвазивных видов, а терапевтическая резистентности у опухолей развивается так же, как устойчивость к пестицидам у вредителей. В клинических испытаниях предложенные на экологических основаниях терапевтические режимы оказались эффективней традиционных [38, 39].

С таких позиций противоопухолевое действие может быть не только у того, что вызывает цитотоксические или цитостатические эффекты, или дифференцировку злокачественных клеток, но и у того, что влияет на равновесие между численностями злокачественных клеток в разных фенотипических состояниях и на переходы между ними. Из математического моделирования таких ситуаций следует, что к сдвигу от полного провала цитотоксической терапии к полному успеху могут приводить даже небольшие изменения в равновесии между фенотипическими состояниями [40].

Такое равновесие зависит от условий существования клеток. В организме эти условия создаются метаболитами и гуморальными факторами, содержащимися во внутренней среде. Ее состояние изменяется при старении. Но о влиянии возраста опухоленосителей на фенотипическую пластичность опухолевых клеток практически ничего не известно. Доклинические испытания противоопухолевой терапии проводятся на молодых животных, тогда как онкологические проблемы возникают по большей части в старших возрастных группах [41, 42]. То же относится к клиническим испытаниям [43]. Как результат, недоучитываются особенности той среды, в которой опухоли развиваются чаще всего, и это ограничивает или смещает направления поисков противоопухолевых средств и сказывается на эффективности лечения большинства онкологических больных.

При старении снижается толерантность к глюкозе и, соответственно, возрастает экспозиция клеток ее действию. Гипергликемия повышает риск развития злокачественных новообразований и снижает эффективность их лечения [44]. Глюкоза способствует эпителиально-мезенхимальным переходам [45–47].

Для контроля уровня глюкозы применяют антидиабетические бигуаниды. Известны их противоопухолевые эффекты [48–50]. Какой-то вклад в них могут вносить системные факторы, в том числе метаболические и иммунологические [51]. Но метформин оказывает и прямое действие на опухолевые клетки. Его нельзя без оговорок отнести ни к цитотоксическому, ни к цитостатическому, зато показано, что метформин препятствует развитию хеморезистентности при лечении карцином молочной железы, что может быть связано с его влиянием на фенотипические переходы клеток [52]. Метформин стабилизирует эпителиальное состояние клеток гепатокарциномы [53], а у клеток рака ротовой полости он стабилизирует стволовое состояние [54] и ингибирует ЭМП [55]. У клеток рака ободочной кишки метформин подавляет переходы в стволовое состояние [56] и ЭМП [57]. У клеток аденокарциномы поджелудочной железы метформин сдвигает распределение между сенесцентным и стволовым состоянием в пользу первого [58]. Метформин увеличивает долю стволовых злокачественных клеток, находящихся в состоянии G0 [59]. Метформин и фенформин ингибируют ЭМП хеморезистентных линий клеток рака прямой кишки и повышают их чувствительность к облучению и фторурацилу [60].

Число клинических испытаний антидиабетических бигуанидов в онкологии приблизилось к четырёмстам [61]. При этом множатся сообщения о том, что фенформин может быть эффективней, чем метформин [62–64]. Изъятие фенформина из клинической практики было когда-то вызвано случаями лактатного ацидоза у диабетиков. Но у онкологических больных диабет не обязателен. В НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова полвека назад были проведены первые исследования применения антидиабетических бигуанидов для коррекции метаболического состояния онкологических больных, причем именно с фенформинном, и лактатный ацидоз у пациентов не отмечался [65].

Есть мнение, что действие антидиабетических бигуанидов имитирует эффекты ограничения калорийности питания и усиления физической активности [66]. Независимо от того, насколько оно оправдано [67, 68], противоопухолевые эффекты наблюдаются как при голодании, так и при физических нагрузках [69]. В этих случаях также возможно влияние не на жизнеспособность или пролиферацию определенного

фенотипа опухолевых клеток, а на их переходы между разными фенотипами. Показано, что у голых мышей с перевиваемой аденокарциномой легких повышение аэробной физической активности ослабляет развитие резистентности к гефитинибу, которая обусловлена переходами опухолевых клеток в стволовое состояние [70].

В целом можно сделать вывод, что, если описывать в терминах обратимости фенотипических состояний клеток противоопухолевые эффекты воздействий, цитотоксические или цитостатические последствия которых неочевидны, это может способствовать не только пониманию того, каким образом такие воздействия могут влиять на опухоли, но и расширению круга критериев для поисков новых противоопухолевых средств.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations // *Science*. 1976;194:23–8.
2. Nussinov R, Tsai C-J, Jang H. Anticancer drug resistance: An update and perspective // *Drug Resist Updates*. 2021;59:100796. doi:10.1016/j.drug.2021.100796
3. Aleksakhina SN, Kashyap A, Imyaninov EN. Mechanisms of acquired tumor drug resistance // *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2019;1872:188310. doi:10.1016/j.bbcan.2019.188310
4. Welch DR, Hurst DR. Defining the hallmarks of metastasis // *Cancer Res*. 2019;79:3011–27.
5. Settleman J, Neto JMF, Bernards R. Thinking differently about cancer treatment regimens // *Cancer Discov*. 2021;11:1016–23.
6. Viossat Y, Noble R. A theoretical analysis of tumour containment // *Nat Ecol Evolut*. 2021;5:826–35.
7. Karabicici M, Alptekin S, Firtina Karagonlar Z, Erdal E. Doxorubicin-induced senescence promotes stemness and tumorigenicity in EpCAM-/CD133- nonstem cell population in hepatocellular carcinoma cell line, HuH-7 // *Mol Oncol*. 2021;15:2185–202.
8. Welte Y, Adjaye J, Lehrach HR, Regenbrecht CRA. Cancer stem cells in solid tumors: elusive or illusive? // *Cell Communicat Signal*. 2010;8:6. doi:10.1186/1478-811X-8-6
9. Quintana E, Shackleton M, Foster HR et al. Phenotypic heterogeneity among tumorigenic melanoma cells from patients that is reversible and not hierarchically organized // *Cancer Cell*. 2010;18:510–23.
10. Rumman M, Dhawan J, Kassem M. Concise review: Quiescence in adult stem cells: Biological significance and relevance to tissue regeneration // *Stem Cells*. 2015;33:2903–12.
11. Thiery JP, Acloque H, Huang RYJ, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease // *Cell*. 2009;139:871–90.

12. Sheng G. Defining epithelial-mesenchymal transitions in animal development // *Development*. 2021;148(8). doi:10.1242/dev.198036
13. Pastushenko I, Brisebarre A, Sifrim A et al. Identification of the tumour transition states occurring during EMT // *Nature*. 2018;556:463–8.
14. Emert BL, Cote CJ, Torre EA et al. Variability within rare cell states enables multiple paths toward drug resistance // *Nat Biotechnol*. 2021;39:865–76.
15. Sahoo S, Ashraf B, Duddu AS et al. Interconnected high-dimensional landscapes of epithelial–mesenchymal plasticity and stemness in cancer // *Clin Exper Metastasis*. 2022. doi:10.1007/s10585-021-10139-2
16. Willet SG, Lewis MA, Miao Z-F et al. Regenerative proliferation of differentiated cells by mTORC1-dependent paligenesis // *EMBO J*. 2018;37:e98311. doi:10.15252/embj.201798311
17. Mills JC, Stanger BZ, Sander M. Nomenclature for cellular plasticity: are the terms as plastic as the cells themselves? // *EMBO J*. 2019;38:e103148. doi:10.15252/embj.2019103148
18. Nami B, Ghanaeian A, Black C, Wang Z. Epigenetic silencing of HER2 expression during epithelial-mesenchymal transition leads to trastuzumab resistance in breast cancer // *Life*. 2021;11:868. doi:10.3390/life11090868
19. Nami B, Ghanaeian A, Black C, Wang Z. Epigenetic silencing of HER2 expression during epithelial-mesenchymal transition leads to trastuzumab resistance in breast cancer // *Life*. 2021;11:868. doi:10.3390/life11090868
20. Shay JW, Wright WE. Senescence and immortalization: role of telomeres and telomerase // *Carcinogenesis*. 2004;26:867–74.
21. Krishnamurthy J, Torrice C, Ramsey MR et al. Ink4a/Arf expression is a biomarker of aging // *J Clin Invest*. 2004;114:1299–307.
22. Wolf AM. The tumor suppression theory of aging // *Mech Ageing Develop*. 2021;200:111583. doi:10.1016/j.mad.2021.111583
23. Hernandez-Segura A, Nehme J, Demaria M. Hallmarks of Cellular Senescence // *Trends Cell Biol*. 2018;28:436–53.
24. Sharpless NE, Sherr CJ. Forging a signature of in vivo senescence // *Nat Rev Cancer*. 2015;15:397–408.
25. Prokhorova EA, Egorshina AY, Zhivotovsky B, Kopeina GS. The DNA-damage response and nuclear events as regulators of nonapoptotic forms of cell death // *Oncogene*. 2020;39:1–16.
26. Inomata K, Aoto T, Binh NT et al. Genotoxic stress abrogates renewal of melanocyte stem cells by triggering their differentiation // *Cell*. 2009;137:1088–99.
27. Schneider L, Pellegatta S, Favaro R et al. DNA damage in mammalian neural stem cells leads to astrocytic differentiation mediated by BMP2 signaling through JAK-STAT // *Stem Cell Rep*. 2013;1:123–38.
28. Golomb L, Sagiv A, Pateras IS et al. Age-associated inflammation connects RAS-induced senescence to stem cell dysfunction and epidermal malignancy // *Cell Death Differ*. 2015;22:1764–74.
29. Wang L, Lankhorst L, Bernards R. Exploiting senescence for the treatment of cancer // *Nat Rev Cancer*. 2022. doi:10.1038/s41568-022-00450-9
30. Demaria M, Ohtani N, Youssef Sameh A et al. An essential role for senescent cells in optimal wound healing through secretion of PDGF-AA // *Develop Cell*. 2014;31:722–33.
31. Storer M, Mas A, Robert-Moreno A et al. Senescence is a developmental mechanism that contributes to embryonic growth and patterning // *Cell*. 2013;155:1119–30.
32. Li Y, Zhao H, Huang X et al. Embryonic senescent cells re-enter cell cycle and contribute to tissues after birth // *Cell Res*. 2018;28:775–8.
33. Tripathi U, Misra A, Tchkonja T, Kirkland JL. Impact of senescent cell subtypes on tissue dysfunction and repair: Importance and research questions // *Mech Ageing Develop*. 2021;198:111548. doi:10.1016/j.mad.2021.111548
34. Sikora E, Bielak-Zmijewska A, Mosieniak G. A common signature of cellular senescence; does it exist? // *Ageing Res Rev*. 2021;71:101458. doi:10.1016/j.arr.2021.101458
35. Golubev AG, Khrestalev S, Butov AA. An in silico investigation into the causes of telomere length heterogeneity and its implications for the Hayflick limit // *J Theor Biol*. 2003;225:153–70.
36. Adler FR, Amend SR, Whelan CJ, Baratchart E. From Ecology to Cancer Biology and Back Again // *Frontiers Media SA*. 2022.
37. Голубев АГ. Общие принципы взаимоотношений живых организмов с экосистемой и злокачественных клеток с живым организмом // *Биосфера*. 2022;14:61–74 [Golubev AG. Common principles of interrelationships between living organisms and an ecosystem and between malignant cells and a living organism // *Biosfera*. 2022;14:61–74 (In Russ.)].
38. Denmeade S, Antonarakis ES, Markowski MC. Bipolar androgen therapy (BAT): A patient's guide // *Prostate*. 2022;82:753–62.
39. Zhang J, Cunningham J, Brown J, Gatenby R. Evolution-based mathematical models significantly prolong response to abiraterone in metastatic castrate-resistant prostate cancer and identify strategies to further improve outcomes // *Life*. 2022;11:e76284.
40. Gunnarsson EB, De S, Leder K, Foo J. Understanding the role of phenotypic switching in cancer drug resistance // *J Theor Biol*. 2020;490:110162. doi:10.1016/j.jtbi.2020.110162
41. Fane M, Weeraratna AT. How the ageing microenvironment influences tumour progression // *Nat Rev Cancer*. 2020;20:89–106.
42. Boulefour W, Magne N. Aging preclinical models in oncology field: from cells to aging // *Ageing Clin Exper Res*. 2021. doi:10.1007/s40520-021-01981-1
43. Habr D, McRoy L, Papadimitrakopoulou VA. Age is just a number: Considerations for older adults in cancer clinical trials // *J Natl Cancer Inst*. 2021;113:1460–4.
44. Golubev AG, Anisimov VN. Aging and cancer: Is glucose a mediator between them? // *Oncotarget*. 2019;10:6758–67.
45. Li S, Zhu H, Chen H et al. Glucose promotes epithelial-mesenchymal transitions in bladder cancer by regulating the functions of YAP1 and TAZ // *J Cell Mol Med*. 2020;24:10391–401.
46. Li W, Zhang L, Chen X et al. Hyperglycemia promotes the epithelial-mesenchymal transition of pancreatic cancer via hydrogen peroxide // *Oxid Med Cell Longev*. 2016. doi:10.1155/2016/5190314
47. Wu J, Chen J, Xi Y et al. High glucose induces epithelial-mesenchymal transition and results in the migration and invasion of colorectal cancer cells // *Exper Therap Med*. 2018;16:222–30.
48. Anisimov VN. Metformin for cancer and aging prevention: is it a time to make the long story short? // *Oncotarget*. 2015;6:39398–407.
49. Dilman VM, Anisimov VN. Potentiation of antitumor effect of cyclophosphamide and hydrazine sulfate by treat-

- ment with the antidiabetic agent, 1-phenylethylbiguanide (phenformin) // *Cancer Lett.* 1979;7:357–61.
50. Alexandrov VA, Anisimov VN, Belous NM et al. The inhibition of the transplacental blastomogenic effect of nitroso-methylurea by postnatal administration of buformin to rats // *Carcinogenesis.* 1980;1:975–8.
 51. Dilman VM, Revskoy SY, Golubev AG. Neuroendocrine-ontogenetic mechanism of aging: toward an integrated theory of aging // *Int Rev Neurobiol.* 1986;28:89–156.
 52. Samuel SM, Varghese E, Koklesová L et al. Counteracting chemoresistance with metformin in breast cancers: Targeting cancer stem cells // *Cancers.* 2020;12. doi:10.3390/cancers12092482
 53. Di Matteo S, Nevi L, Overi D et al. Metformin exerts anti-cancerogenic effects and reverses epithelial-to-mesenchymal transition trait in primary human intrahepatic cholangiocarcinoma cells // *Sci Rep.* 2021;11:2557. doi:10.1038/s41598-021-81172-0
 54. Patil S. Metformin treatment decreases the expression of cancer stem cell marker CD44 and stemness related gene expression in primary oral cancer cells // *Arch Oral Biol.* 2020;113:104710. doi:10.1016/j.archoralbio.2020.104710
 55. Yin W, Liu Y, Liu X et al. Metformin inhibits epithelial-mesenchymal transition of oral squamous cell carcinoma via the mTOR/HIF-1 α /PKM2/STAT3 pathway // *Oncol Lett.* 2021;21:31. doi:10.3892/ol.2020.12292
 56. Seo Y, Kim J, Park SJ et al. Metformin suppresses cancer stem cells through AMPK activation and inhibition of protein prenylation of the mevalonate pathway in colorectal cancer // *Cancers.* 2020;12. doi 10.3390/cancers12092554:
 57. Zhang C, Wang Y. Metformin attenuates cells stemness and epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer cells by inhibiting the Wnt3a/ β -catenin pathway // *Mol Med Rep.* 2019;19:1203–9.
 58. Deschênes-Simard X, Parisotto M, Rowell M-C et al. Circumventing senescence is associated with stem cell properties and metformin sensitivity // *Aging Cell.* 2019;18:e12889. doi:10.1111/ace1.12889
 59. Zahra MH, Afify SM, Hassan G et al. Metformin suppresses self-renewal and stemness of cancer stem cell models derived from pluripotent stem cells // *Cell Biochem Funct* 2021;39:896–907.
 60. Park JH, Kim YH, Park EH et al. Effects of metformin and phenformin on apoptosis and epithelial-mesenchymal transition in chemoresistant rectal cancer // *Cancer Sci.* 2019;110:2834–45.
 61. Zhao H, Swanson KD, Zheng B. Therapeutic repurposing of biguanides in cancer // *Trends Cancer.* 2021;7:714–30.
 62. Kuo CL, Hsieh Li SM, Liang SY et al. The antitumor properties of metformin and phenformin reflect their ability to inhibit the actions of differentiated embryo chondrocyte 1 // *Cancer Manag Res.* 2019;11:6567–79.
 63. García Rubiño ME, Carrillo E, Ruiz Alcalá G et al. Phenformin as an anticancer agent: Challenges and prospects // *Int J Mol Sci.* 2019;20. doi:10.3390/ijms20133316
 64. Vara-Ciruelos D, Dandapani M, Russell FM et al. Phenformin, but not metformin, delays development of T cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma via cell-autonomous AMPK activation // *Cell Rep.* 2019;27:690–8.e4. doi:10.1016/j.celrep.2019.03.067
 65. Дильман ВМ, Берштейн ЛМ, Цырлина ЕВ и др. Коррекция эндокринно-метаболических нарушений у онкологических больных. Эффекты бигуанидов (фенформин и адебита), мисклерона и дифенина // *Вопросы онкологии.* 1975;21(11):33–9 [Dilman VM, Bershtein LM, Tsyrlina YeV et al. Correction of endocrine-metabolic disorders in cancer patients. The effects of biguanides (phenformin and adebit), miscleron and diphenin // *Voprosy onkologii.* 1975;21(11):33–9 (In Russ.)].
 66. Vidoni C, Ferraresi A, Esposito A et al. Calorie restriction for cancer prevention and therapy: Mechanisms, expectations, and efficacy // *J Cancer Prevent.* 2021;26:224–36.
 67. Golubev AG. Commentary: Is life extension today a Faustian bargain? // *Front Med.* 2018;5. doi:10.3389/fmed.2018.00073
 68. Golubev AG. COVID-19: A challenge to physiology of aging // *Front Physiol.* 2020;11. doi:10.3389/fphys.2020.584248
 69. Голубев АГ, Семглазова ТЮ, Ключе ВА и др. Три пандемии сразу: неинфекционная (онкологическая), инфекционная (CoVID-19) и поведенческая (гипокинезия) // *Вопросы онкологии.* 2021;67(2):163–80 [Golubev AG, Semiglazova TY, Klyuge VA et al. Three pandemics at once: noninfectious (cancer), infectious (COVID-19), and behavioral (hypokinesia) // *Voprosy onkologii.* 2021;67(2):163–80 (In Russ.)].
 70. Yang H, Liu Y, Kong J. Effect of aerobic exercise on acquired gefitinib resistance in lung adenocarcinoma // *Translat Oncol.* 2021;14:101204. doi:10.1016/j.tranon.2021.101204

Поступила в редакцию 25.04.2022 г.
Получена после доработки 16.07.2022 г.

A.G. Golubev, V.N. Anisimov

The systemic factors of mitigating the contribution of the reversible phenotypic transitions of malignant cells to therapeutic resistance

N.N. Petrov National Medical Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia

The development of cancer resistance to radio- chemo- and immunotherapy seriously compromises treatment outcomes. The present review of publications related to the phenotypic plasticity of malignant cells leads, with account of the principal characteristics of the stem-cell, epithelial, mesenchymal and senescent phenotypes, to the conclusion that the key factor of the therapeutic resistance of cancer is the reversibility of malignant cell transitions between these phenotypes. Such transitions depend on cells environment including host age and metabolic and endocrine conditions. Modulating the metabolic parameters of tumor host may significantly influence the efficacy of anticancer therapy without affecting the viability and/or proliferation of cancer cells in any of their particular phenotypic states. This stance is illustrated with data on the anticancer effects of antidiabetic biguanides. Analyzing in terms of reversibility of phenotypic states the effects of interventions having nonobvious cytostatic and/or cytotoxic consequences may help to understand the mechanisms of such interventions and to expand the scope of criteria useful in searching for novel anticancer therapies.

Key words: therapeutic resistance of cancer, phenotypic plasticity, metabolism, aging, antidiabetic biguanides

Сведения об авторах

**Голубев Алексей Георгиевич*, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник научной лаборатории канцерогенеза и старения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2129-6205, 197758, Санкт-Петербург, Песочный-2, Ленинградская ул., 68, lxglbv@rambler.ru

Анисимов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-кор. РАН, заведующий научным отделом канцерогенеза и онкогеронтологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-3683-861X, 197758, Санкт-Петербург, Песочный-2, Ленинградская ул., 68, aging@mail.ru

**Aleksi Georgievich Golubev*, Candidate of Sciences / PhD (Biology), leading researcher of the Research Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, ORCID: 0000-0002-2129-6205, 68 Leningradskaya st., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, lxglbv@rambler.ru

Vladimir Nikolayevich Anisimov, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Scientific Department of Carcinogenesis and Oncogerontology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, ORCID: 0000-0002-3683-861X, 68 Leningradskaya st., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, aging@mail.ru

*А.И. Арсеньев, С.Н. Новиков, С.В. Канаев, Е.А. Арсеньев, С.А. Тарков, А.А. Барчук,
Ю.С. Мельник, А.О. Нефедов, Р.В. Новиков, К.Э. Гагуа, Н.Ю. Аристидов, Н.Д. Ильин,
Ф.Е. Антипов, Ю.О. Мережко, А.Ю. Зозуля*

Линейно-квадратичная модель в описании механизмов высокодозной лучевой терапии

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

Обзор посвящен основным проблемам радиобиологии, определяющей основы лучевой терапии, описывающей реакции нормальных и патологических тканей на облучение и их механизмы. Внедрение различных вариантов гипофракционирования, высокодозного облучения, в том числе стереотаксической лучевой терапии и радиохирургии показало, что радиобиология опухолей и нормальных тканей при использовании этих методов не соответствует традиционным представлениям, характерным для классического фракционирования, а традиционная линейно-квадратичная модель не может адекватно объяснить возникающие эффекты. Непрерывно предпринимаются попытки модифицировать линейно-квадратичную модель, однако пока ни одна из них не смогла обеспечить точную оценку выживаемости клеток в диапазоне высоких доз, что во многом связано с радиационно-индуцированными повреждениями эндотелия сосудов, активацией иммунных и немишенных процессов. Модифицированные линейно-квадратичные модели нуждаются в дальнейшей проверке, и их следует с осторожностью использовать в клинической практике, совместно с инструментами QUANTEC. Основные понятия радиобиологии можно свести к нескольким взаимосвязанным моделям: линейно-квадратичной, сосудистой, иммунной и немишенной. Назрела необходимость создания единой комплексной модели, объединяющей предыдущие.

Ключевые слова: обзор, радиобиология, высокодозное облучение, стереотаксическая лучевая терапия, изоэффекты, модифицированные линейно-квадратичные модели, сосудистые, иммунные и немишенные модели облучения

Введение

Радиобиология обеспечивает концептуальный базис лучевой терапии (ЛТ), формулируя и описывая механизмы реакции опухолевых и

нормальных тканей на радиацию и ее ионизирующий эффект. Особенность действия ионизирующих излучений на биологические ткани — беспрецедентное несоответствие малой величины энергии, поглощенной живым объектом, и высокой степени выраженности эффекта, вплоть до его гибели (основной радиобиологический парадокс) [1–3].

Стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) и радиохирургия (РХ) — виды дистанционной ЛТ, позволяющие в короткие сроки производить точную доставку к опухоли высокой дозы излучения с минимальным повреждением окружающих здоровых тканей. Важным аспектом, обеспечивающим возможность реализации современной ЛТ, является облучение, контролируемое по изображениям — IGRT (image-guided techniques radiation therapy). Термин «радиохирургия» был впервые предложен нейрохирургом Ларсом Лескелем (L. Leskel) в 1951 г., а сама технология внедрена в практику в 1967 г. Долгое время РХ использовалась только при лечении интракраниальных опухолей. В 90-е годы XX в. начато использование стереотаксического облучения для лечения экстракраниальных новообразований, а в настоящее время они включены в мировые стандарты лечения. Под РХ обычно понимают вариант СТЛТ с подведением к мишени однократной большой дозы (20 Гр и более). СТЛТ, иногда называемая стереотаксической абляционной лучевой терапией (stereotactic ablative radiotherapy — SABR) обычно проводится в виде 1–5 фракций по 7–20 Гр каждая. Обозначение «body — тело» в этом термине акцентирует экстракраниальный характер облучения. Более безопасно использование СТЛТ/РХ в параллельных органах, таких как легкие, печень, поджелудочная железа, почки и простата, поскольку это позволяет их отношению доза/объем. Последовательные органы (пищевод, желудок, кишечник), как правило, не подходят для этих режимов [1–3].

После высокодозного облучения (СТЛТ) в отличие от обычного (ДЛТ) клетки погибают чаще по пути не апоптоза, а некроптоза, который сопровождается сильным иммунным ответом: по-

гибающая клетка высвобождает молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждениями (damage-associated molecular pattern — DAMP), которые активируют иммунитет. Именно этим обусловлены многие радиобиологические процессы, сопровождающие высокодозное облучение [4, 5].

Принципы «четырёх R» (4R) в радиобиологии были описаны H.R. Withers (1975 г.) для обычной фракционированной ЛТ, став краеугольным камнем радиобиологической теории. Основными постулатами принципа 4R были: 1) репарация (repair), 2) реоксигенация (reoxygenation), 3) перераспределение (redistribution) и 4) реопуляция (repopulation) [10, 11]. Позже был предложен пятый важный аспект (5R) — радиочувствительность (radiosensitivity), сформулированный G.G. Steel и соавт. (1989 г.) и во многих отношениях неразрывно связанный с репарацией [4–6]. В условиях обычной ДЛТ «реоксигенация» и «перераспределение» увеличивают радиочувствительность опухолевых клеток и способствуют их уничтожению, а «репарация» и «реопуляция», наоборот, связаны с возникновением радиационной устойчивости и снижением радиочувствительности. Достаточно быстро пришло понимание, что 4R/5R концепции не могут адекватно объяснить эффекты СТЛТ/РХ. Так, при реализации СТЛТ/РХ количество фракций значительно сокращается, ограничивая дифференцированный ответ, при этом возможности восстановления клеток опухоли (репарации) уменьшаются, а токсичность доставленной дозы увеличивается. В публикации Z. Fuks и R. Kolesnick (2005) было показано, что крупные фракции (>10 Гр) активируют быстрый эндотелиальный апоптоз, а массивное разрушение сосудов в опухоли после облучения высокими дозами предотвращает реоксигенацию гипоксических клеток [5, 6]. Ускоренная доставка тумороцидных доз предотвращает опухолевую экспансию и реопуляцию, что особенно характерно для быстро делящихся опухолей. После высокодозного облучения (особенно 20 Гр и более за фракцию) клеточный цикл полностью блокируется на всех фазах, следовательно, перераспределение опухолевых клеток невозможно, поскольку как чувствительные, так и нечувствительные опухолевые клетки погибают. Крупные фракции и короткое время облучения предотвращают селекцию стволовых клеток, а в экспоненциальной части кривой доза-ответ влияние индивидуальной радиочувствительности стирается [2, 6].

Цель. Провести анализ данных литературы, относящихся к основным проблемам радиобиологии и биологическому воздействию ионизирующих излучений, определяющих основы лучевой

терапии, описывающих механизмы и процессы реакции нормальных и патологических тканей на обычное фракционированное и высокодозное облучение в парадигме эффективности линейно-квадратичной модели, а также ее взаимосвязи с сосудистой, иммунной и немишенной моделями.

Материалы и методы

Поиск литературы был проведен в марте-июне 2022 г. с использованием медицинских баз данных: Medline/PUBMED/EMBASE/Cochrane Library/Scopus/Web of Science/Global Health/Cyber Leninka/РИНЦ. Публикации включались согласно критериям приемлемости — когортные и рандомизированные клинические исследования, метаанализы и систематические обзоры. Был использован подход GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) для формулирования вопросов в формате PICO (Patient, Intervention, Comparator, and Outcome — пациент, вмешательство, компаратор и результат) и обобщения фактических данных.

Результаты и обсуждение

При использовании фракционированной ЛТ давно были замечены различия в эффективности лечения в зависимости от количества фракций, времени между ними, общей дозы и продолжительности лечения, что привело к разработке различных моделей выживания клеток и формулированию проблемы изоэффекта. До появления линейно-квадратичной модели использовались 3 основные линейные гипотезы:

1. Модель Страндквиста (M. Strandqvist, 1944 г.) — зависимость толерантности кожи к дозе облучения для конкретного времени лечения рака кожи построена с использованием логарифмической кривой. Наклон этой кривой постоянен и равен 0,22 для рака кожи и 0,33 для эритемы [5, 6].

2. Модель NSD Эллиса (F. Ellis, 1966 г.) — учитывает зависимость номинальной стандартной дозы от количества фракций и общего времени лечения. $D=NSD \times N^{0,24} \times T^{0,11}$; $NSD=D \times N^{-0,24} \times T^{-0,11}$, где D — суммарная доза за весь курс лечения на уровне кожи; NSD — номинальная стандартная доза; N — фракционная доза и T — общее время лечения в днях, 0,11 и 0,24 — факторы восстановления, характеризующие скорость репарации, рассчитанные экспериментально (угол наклона кривых Strandquist). Толерантность всех органов и тканей признавалась F. Ellis равноценной толерантности соединительной ткани, а ее предел достигается при $NSD=1800 \pm 200$, когда вероятность риска лучевых повреждений здоровых тканей не превышает 5% при площади облучения 100 см² [5, 7].

3. Модель Ортон—Эллиса (C. Orton, 1970–1973 гг.) — это модифицированная NSD модель, известная как модель TDF, или ВДФ (time-dose

factor; фактор время—доза—фракционирование): $TDF = d^{1.538} \times X^{-0.169} \times 10^{-3}$, где X — время лечения; d — количество фракций. Было установлено, что графики выживаемости клеток имеют характерный вид S-образных кривых, а ответная реакция на облучение у разных видов тканей проявляются в отличающееся время после облучения, на основании чего их разделили на рано и поздне реагирующие. Главная идея состояла в том, что если полная толерантность тканей не исчерпана, то при альтернативных режимах фракционирования, при расщепленных курсах и при брахитерапии можно пользоваться понятием частичной толерантности. Модели НСД и ВДФ долго широко использовались в мире, но в настоящее время имеют преимущественно историческое значение [6, 7].

Линейно-квадратическая модель базируется на предположении о существовании 2 компонентов (α/β), определяющих гибель клеток — один из них пропорционален дозе (линейная компонента — αD), другой (квадратическая — βD^2) — квадрату дозы. При этом оба компонента могут быть обусловлены одними и теми же клеточными повреждениями и зависят от дозы, типа и интенсивности облучения, а не являются следствием сосуществования двух независимых процессов повреждения [6, 8].

Первыми основные положения линейно-квадратической модели (LQ-модель) в 1942 г. описали D.E. Lea и D.G. Catcheside [5, 8]. Модель LQ вначале заложила основу для исследования изоэффектов облучения, а затем была расширена для моделирования эффектов 4R/5R. Для большей наглядности и простоты определения параметров кривую дозовой зависимости выживаемости клеток обычно представляют в полулогарифмических координатах: по оси абсцисс — доза в линейном масштабе, по оси ординат — доля выживших в логарифмическом масштабе клеток, не потерявших клоногенной (колониобразующей) способности. В общем случае кривая выживаемости клеток в полулогарифмическом масштабе состоит из двух участков: так называемого «плеча репарации» и линейного участка — простой экспоненты, как логарифма выживаемости в зависимости от дозы. «Плечо» сигмоидной кривой — это мера способности клеток к репарации, оно отражает: 1) период накопления сублетальных повреждений до уровня, необходимого для потери репродуктивности; 2) наличие процессов репарации после радиационного воздействия. Кривые доза-эффект при действии плотноионизирующего и высокодозного излучения не имеют плеча [1, 2, 6]. При упрощенном описании значения параметров α и β определяются по кривым выживаемости стволовых клеток. Определить величину

этих параметров отдельно для клеток в составе ткани невозможно, но возможна оценка отношения α/β при равноэффективных режимах. Отношение α/β измеряется в Грех (Гр) и численно соответствует дозе, при которой линейная функция, характеризующая гибель клеток αD , эквивалентна квадратичной βD^2 . На практике отношения α/β получены не по кривым выживаемости, а из мультифракционных экспериментов *in vivo*. Более крутой начальный наклон в области низких доз для тканей с высоким соотношением α/β (ранние реагирующие нормальные ткани и большинство опухолей) объясняет их невысокую чувствительность к изменениям дозы за фракцию. И наоборот, меньший начальный наклон для поздно реагирующих нормальных тканей и немногих опухолей с низким соотношением α/β объясняет их высокую чувствительность к изменениям дозы за фракцию. В модели LQ кривая отклика должна «изгибаться» вниз по мере увеличения дозы, и именно в этом изгибе получается соотношение α/β или доза, при которой вклад каждого компонента (линейный и квадратичный) равен. Выделение в формуле двух членов опирается на фундаментальный молекулярный механизм воздействия ионизирующего излучения на биообъекты. Линейная компонента [$\exp(-\alpha D)$] могла бы быть обусловлена одноклеточными (или одноударными) событиями, в то время как квадратичную компоненту [$\exp(-\beta D^2)$] можно связать с двухтрековыми (или многоударными) событиями. Считается, что гибель клеток, обусловленная одномоментными двойными разрывами ДНК, характеризуется линейной функцией (α), а квадратичная часть уравнения (β) описывает связь гибели клеток с разрывами спиралей ДНК за счет накопления одиночных разрывов, что согласуется с известными летальными молекулярными абберрациями, вызванными ионизирующим излучением. Различие в радиочувствительности клеточных линий практически целиком связано с линейной компонентой [1, 2, 4, 6].

Лучевые повреждения поздно реагирующих тканей (соединительная ткань, головной и спинной мозг, легкие, сердце) в значительной степени зависят от дозы за фракцию, а для рано реагирующих тканей и большинства опухолей более существенную роль играет общая длительность курса лучевой терапии и суммарная доза. Отношение α/β для конкретной ткани, демонстрирует большие доверительные границы. Со временем было установлено, что соотношения α/β , как правило, были низкими для тканей с поздним ответом (от 1 до 6 Гр, в среднем около 3 Гр) и высокими для тканей и опухолей с ранним ответом (от 7 до 20 Гр, в среднем около 10 Гр). При расчетах часто используют усредненные значе-

ния: 1) 10 Гр — для ранних повреждений и 2) 2,5 Гр для поздних повреждений. Некоторые соотношения α/β для нормальных тканей человека показаны в таблице.

Некоторые соотношения α/β
(адаптировано и дополнено из M.C. Joiner и A.J. van der Kogel, 2018) [7]

Тип ткани и эффект	$\alpha/\beta \pm 95\% \text{ CI}$ (Гр)	
Рано реагирующие нормальные ткани	Кожа	
	Эритема	10,6 (1,8; 22,8)
	Десквамация	11,2 (8,5; 17,6)
	Легкое: пневмонит ≤ 90 дней после ЛТ	$>8,8$
	Мукозит полости рта	8–15
Поздно реагирующие нормальные ткани	Кожа	
	Телеангиоэктазии	$\sim 2,7 (-0,1; 8,1)$
	Фиброз	1,7 (0,6; 3,0)
	Молочная железа	
	Косметические дефекты	3,4 (2,3; 4,5)
	Фиброз	3,1 (1,8; 4,4)
	Легкое	
	Пневмонит >90 дней после ЛТ	4,0 (2,2; 5,8)
	Фиброз	3,1 (-0,2; 8,5)
	Кишечник	
	Перфорации/стриктуры	3,9 (2,5; 5,3)
	Другие осложнения	4,3 (2,2; 9,6)
	Спинальный мозг: миелопатия	$<3,3$ Гр
Опухоли	Голова и шея	
	Голосовые связки	$\sim 9,9-13$
	Миндалина	7,2 (3,6; ∞)
	Гортань	14,5 (4,9; 24)
	Ротоглотка	16
	Слизистая полости рта	6,6–25
	Носоглотка	10,5–16
	Глиобластомы	8,3
	Дифференцированные	4,4
	Недифференцированные	17,8
	Легкое:	
	Немелкоклеточный рак	$\sim 50-90$
	Мелкоклеточный рак	8
	Шейка матки: плоскоклеточный рак	$>13,9$
	Кожа: плоскоклеточный рак	8,5 (4,5; 11,3)
	Злокачественные лимфомы	8,8
	Меланома	0,6(0; 2,5)
	Саркома	
	Липосаркома	0,4 (-1,4; 5,4)
	Другие варианты	7–8 (4,6–10,3)
	Предстательная железа	1,8 (3,3; 5,6)
	Молочная железа	
	Дифференцированные	4,6 (1,1; 8,1)
Недифференцированные	23,3	
Аденокарцинома прямой кишки	7–12	

Технологии IGRT, СТЛТ/РХ за счет увеличения размеров фракций и лучшего распределения дозы в опухолевых и нормальных тканях привели к несоответствиям при попытке идентифицировать биологически эквивалентные дозы обычного и высокодозного облучения. С одной стороны, клиническая эффективность высокодозного облучения существенно превосходит ожидания, построенные на классической LQ-модели и традиционных радиобиологических принципах, а с другой, происходит неприемлемая переоценка токсичности лечения. Не существует согласованного мнения о том, до какого уровня дозы радиобиологические эффекты адекватно описываются LQ-моделью. Диапазон таких доз, по данным разных авторов, составляет 3,25–5–6–10 Гр за фракцию. Все же наиболее авторитетные исследователи в качестве «порога» при котором биологические эффекты перестают согласовываться с классической LQ-моделью используют дозу за фракцию более 10 Гр [1, 3, 4, 6].

Модифицированные линейно-квадратичные модели при высокодозном облучении. Для устранения несоответствия BED обычного фракционирования и высокодозной ЛТ неоднократно предпринимались попытки создания модифицированных моделей отношения доза-эффект (Dose-Effect Relationship Models) или модифицированных LQ-моделей [1, 2, 6, 9, 10].

1. Кубическая модель (линейно-квадратично-кубическая — linear-quadratic-cubic model — LQC). В классическую формулу включен компонент, зависящий от дозы, возведенной в третью степень (кубический): $n(S)=\alpha D+\beta D^2-\gamma D^3$.

2. Экстраполяционная доза ответа (Extrapolated Response Dose — ERD), G.W. Barendsen, 1982 г. Вычисляется величина RE — relative effectiveness per unit dose — относительная эффективность единичной дозы, которая зависит от α/β по формуле: $RE=1+d/(\alpha/\beta)$, где d — доза за фракцию.

3. Фактор дозирования фракционирования (Fractionation dosage factor — FDF), H.D. Thames и J.H. Hendry, 1987 г. Эффект фракционированной ЛТ описывался уравнением $E=D \cdot (\alpha/\beta+d)$, где D — суммарная доза, названная авторами дозовым фактором, а $(\alpha/\beta+d)$ — фактор фракционирования.

4. Линейно-квадратичная эквивалентная доза для фракций 2 Гр (Linear-quadratic equivalent dose for 2 Gy fractions — LQED2), J.W. Fowler, C. Steel, 2002 г. Предполагается, что режимы ЛТ изоэффективны между собой, если им соответствует одинаковое значение BED. Итоговая формула имеет вид: $EQD_2=D(d+\alpha/\beta)/(2+\alpha/\beta)$, где EQD_2 — полная доза стандартного режима по 2 Гр за фракцию, которая биологически эквива-

лентна полной дозе D , передаваемой в режиме с фракционной дозой, равной d_1 .

5. Модель потенциально летального смертельного исхода (lethal-potentially lethal — LPL), S.B. Curtis, 1986 г., дополненная Y. Fan и B. Paliwal, 2003 г. Модель предполагает использование поправки λ — среднего расстояния между ионными кластерами или биохимическими структурами на треке. LPL можно охарактеризовать четырьмя параметрами: η_L и η_{PL} (количество смертельных и потенциально смертельных поражений клеток в единицу времени), $T_{1/2} = \ln 2 / \lambda$ (период полувыведения для восстановления) и ε (соотношение $\lambda / \varepsilon_{2PL}$ с ε_{2PL} — скорость, с которой потенциально смертельные поражения взаимодействуют, образуя смертельное поражение). Режим низкой дозы/низкой мощности дозы LPL может быть описан LQ-моделью с $\alpha = \eta_L$ и $\beta = \eta_{PL}^2 / 2\varepsilon$.

6. Модифицированная LQ-модель M. Guerrero (modified LQ model — MLQ), M. Guerrero и X.A. Li, 2004 г. — по существу отображает модель LPL как при высоких, так и при низких дозах. Авторы рассматривали LQ-модель при воздействии постоянной мощности дозы с коэффициентом удлинения дозы. Был введен сдвиг в коэффициенте задержки дозы $G(\lambda T) \rightarrow G(\lambda T + \delta D)$, где δ — новый параметр, который рассчитывается путем корректировки областей низкой и высокой дозы с целью воспроизведения поведения LPL для бесконечных доз. MLQ эквивалентен модели LQ, если скорость восстановления линейно возрастает с мощностью дозы D . При расчётах изоэффекта используются Fe-графики, с помощью которых строится обратная зависимость суммарной дозы изоэффекта D_{tot} от дозы за фракцию для различных режимов фракционирования [11].

7. Универсальная модель кривой выживаемости (Universal Survival Curve — USC model), C. Park и соавт., 2008 г. — интегрирует классическую модель с многоцелевой, включающей эффекты как для низких, так и для высоких доз излучения на основе концепции «точки перегиба дозы» ниже которой облучение адаптируется к LQ-модели, а выше — к модели USC. Важным аспектом модели является использование понятия асимптоты — прямой, обладающей тем свойством, что расстояние от точки кривой до этой прямой стремится к нулю при удалении точки вдоль ветви в бесконечность. BED в этой модели определяется как общая доза, доставленная в бесконечном количестве в виде бесконечно малых фракций дозы, которая имеет тот же биологический эффект, что и рассматриваемая схема фракционирования дозы. Графически BED определяется пересечением линии, касательной к кривой выживаемости модели LQ при $d=0$, с

горизонтальной линией, представляющей биологический эффект, равный эффекту дозы D . Модель USC может использоваться для получения изоэффектных отношений любого произвольно фракционированного облучения [12].

8. Обобщенная линейно-квадратичная модель (Generalized LQ model — gLQ), J.Z. Wang и соавт., 2010 г. — включает в себя весь диапазон доз, учитывает скорость возникновения сублетальных повреждений β_1 , а в традиционное LQ уравнение включается параметр β_2 — соответствующий процессу восстановления сублетальных повреждений и вероятности превращения их превращения в летальные [10].

9. Унифицированная мультиактивационная модель (unified multi-activation model — UMA), S. Li и соавт., 2021 г. работает во всем диапазоне доз, на основе формулы выживаемости клеток $S = n / (eD/D_0 + n - 1)$, использующая только экстраполяционное число n и наклон дозы D_0 , коэффициент детерминации, относительные остатки и относительные экспериментальные ошибки, нормированные на долю выживаемости в каждой точке дозы [13].

Заключение

Несмотря на важное значение модифицированных LQ-моделей следует признать существенные погрешности при их использовании. Ни традиционная LQ-модель, ни одна из модифицированных моделей не могут обеспечить исчерпывающе точную оценку выживаемости клеток в диапазоне высоких доз, используемых при СТЛТ/РХ/высокодозной брахитерапии, поскольку они не учитывают сосудистые, иммунные и другие факторы, выходящие на первый план при этих вариантах лучевой терапии. Кривые выживаемости клеток, на которые влияют эти факторы, значимо отклоняются от прогноза модифицированных LQ-моделей, что во многом связано с косвенными эффектами, например, радиационно-индуцированными повреждениями эндотелия сосудов и активацией иммунных процессов. Для тестирования и улучшения модифицированных LQ-моделей необходимо больше экспериментальных и клинических данных, и их следует с осторожностью использовать в клинической практике, совместно с инструментами QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic). Очевидно, что назрела необходимость создания единой комплексной модели, объединяющей линейно-квадратичную, сосудистую, иммунную и немишенную.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kaidar-Person O, Chen R. Hypofractionated and Stereotactic Radiation Therapy. A Practical Guide / Zeman

- E.M. The History and Radiobiology of Hypofractionation // Springer International Publishing AG. 2018:1-32.
2. Qiu B, Aili A, Xue L et al. Advances in Radiobiology of Stereotactic Ablative Radiotherapy // Front Oncol. 2020;10:1165. doi:10.3389/fonc.2020.01165
 3. Арсеньев А.И., Новиков С.Н., Канаев С.В. и др. Перспективы использования стереотаксической лучевой терапии при первичных и олигометастатических опухолевых поражениях лёгких // Вопросы онкологии. 2021;67(3):323-331. doi:10.37469/0507-3758-2021-67-3-323-331 [Arsenyev AI, Novikov SN, Kanaev SV et al. Perspectives of stereotactic radiotherapy in primary and oligo-metastatic pulmonary tumors // Voprosy oncologii. 2021;67(3):323-331 (In Russ.)]. doi:10.37469/0507-3758-2021-67-3-323-331
 4. Trifiletti DM, Chao ST, Sahgal A, Sheehan JP. Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy // Springer Nature Switzerland AG. 2019.
 5. Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C. Basic Radiation Oncology // Springer, Berlin, Heidelberg. 2020. doi:https://doi.org/10.1007/978-3-642-11666-7
 6. Sethi RA, Barani IJ, Larson DA, Roach M. Handbook of Evidence-Based Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiotherapy // Springer. 2016:11-19. doi:10.1007/978-3-319-21897-7
 7. Joiner MC, Kogel AJ. Basic Clinical Radiobiology // Taylor & Francis Group. Ed. 5th. 2018. doi:https://doi.org/10.1201/9780429490606
 8. Kirkpatrick JP, Soltys SG, Lo SS et al. The radiosurgery fractionation quandary: single fraction or hypofractionation? // Neuro-Oncology. 2017;19(2):38-49.
 9. Brown JM, Carlson DJ, Brenner DJ. Dose escalation, not «new biology», can account for the efficacy of stereotactic body radiation therapy with non-small cell lung cancer. In reply to Rao et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2014;89(3):693-694.
 10. Wang JZ, Huang Z, Lo SS et al. A generalized linear-quadratic model for radiosurgery, stereotactic body radiation therapy, and high-dose rate brachytherapy // Sci. Transl. Med. 2010;2:39-48. doi:10.1126/scitranslmed.3000864
 11. Guerrero M, Li XA. Extending the linear-quadratic model for large fraction doses pertinent to stereotactic radiotherapy // Phys. Med. Biol. 2004;49:4825-4835. doi:10.1088/0031-9155/49/20/012
 12. Park C, Papiez L, Zhang S et al. Universal survival curve and single fraction equivalent dose: useful tools in understanding potency of ablative radiotherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2008;70:847-852.
 13. Li S, Miyamoto C, Wang B et al. A unified multi-activation (UMA) model of cell survival curves over the entire dose range for calculating equivalent doses in stereotactic body radiation therapy (SBRT), high dose rate brachytherapy (HDRB), and stereotactic radiosurgery (SRS) // Med. Phys. 2021;48(4):2038-2049. doi:10.1002/mp.14690

Поступила в редакцию 27.06.2022 г.

*A.I. Arsenyev, S.N. Novikov, S.V. Kanaev,
E.A. Arsenyev, S.A. Tarkov, A.A. Barchuk,
Yu.S. Melnik, A.O. Nefedov, R.V. Novikov,
K.E. Gagua, N.Y. Aristidov, N.D. Ilyin, F.E. Antipov,
Yu.O. Merezko, A.Yu. Zozulya*

The linear-quadratic model in the description of the mechanisms of high-dose radiation therapy

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

The literature review is dedicated to the main problems of radiobiology which defines the basics of radiation therapy and describes reactions of normal and pathological tissues to radiation and their mechanisms. The implementation of different variants of hypofractionation, and high-dose radiation, including stereotactic radiation therapy and radiosurgery, has shown that the radiobiology of tumors and normal tissues, with these methods applied, does not correspond to traditional concepts specific to classical fractionation, and the traditional linear-quadratic model cannot adequately explain the effects that occur.

Attempts are continuously being made in order to modify the linear-quadratic model, however, none of them has so far been able to provide an accurate assessment of cell survival in the high dose range, which is largely due to radiation-induced vascular endothelial damages, activation of immune and non-target processes. Modified linear-quadratic models need further verification, and they should be used with caution in clinical practice, together with QUANTEC tools. The basic concepts of radiobiology can be reduced to several interrelated models: linear-quadratic, vascular, immune and non-target. There is a need to create a single integrated model that combines the previous ones.

Key words: review, radiobiology, high-dose radiation, stereotactic radiation therapy, isoeffects, modified linear-quadratic models, vascular, immune and non-target radiation models

Сведения об авторах

**Арсеньев Андрей Иванович*, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник научного отделения радиационной онкологии и ядерной медицины, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-3100-6451>; SPIN-код: 9215-6839, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, andrey.arsenyev@mail.ru

Новиков Сергей Николаевич, д-р мед. наук, заведующий научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>; SPIN-код: 7346-0687, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, krokon@mail.ru

Канаев Сергей Васильевич, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-1753-7926>; SPIN-код:1602-5672, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, kanaev37@mail.ru

Арсеньев Евгений Андреевич, медицинский физик, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, evgenarsen6@gmail.com

Тарков Сергей Александрович, канд. мед. наук, врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-5092-3733>. SPIN-код: 9125-4953, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, tarkov.s.a@mail.ru

Барчук Антон Алексеевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-4629-3326>. SPIN-код: 3599-5665, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, barchuk.anton@gmail.com

Мельник Юлия Сергеевна, медицинский физик, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, juliemeln@gmail.com

Нефедов Андрей Олегович, канд. мед. наук, заведующий онкологическим отделением, ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-6228-182X>; SPIN-код: 2365-9458, herurg78@mail.ru

Новиков Роман Владимирович, д-р мед. наук, врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-1873-1293>, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, novikov-spb@mail.ru

Гагуа Кетеван Элгуджаевна, врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, SPIN-код: 3282-5532, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, kety87@mail.ru

Аристидов Николай Юрьевич, канд. мед. наук, врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, SPIN-код: 5739-6973, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, nik.aristidov@mail.ru

Ильин Николай Дмитриевич, врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-6472-0427>, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, ilinnd@rambler.ru

Антипов Филипп Евгеньевич, врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-8505-4977>, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, antipovmd@gmail.com

Мережко Юрий Олегович, врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-1491-2644>, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, shihtmaht@mail.ru

Зозуля Антон Юрьевич, канд. мед. наук, врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-0635-6967>; SPIN-код: 3344-5337, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, antonzozulya@yandex.ru

**Andrey Ivanovich Arsenyev*, MD, Ph.D, D.Sc, Professor, Leading researcher of the Scientific Department of Radiation Oncology and Nuclear Medicine, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the MoH of Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3100-6451>. SPIN code: 9215-6839, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, andrey.arseniev@mail.ru

Sergey Nikolaevich Novikov, MD, PhD, D.Sc, Head and Leading researcher of the Scientific Department of Radiation Oncology and Nuclear Medicine, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the MoH of Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>. SPIN code: 7346-0687, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, krokon@mail.ru

Sergey Vasilyevich Kanaev, MD, PhD, D.Sc, Professor, Chief Researcher, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the MoH of Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1753-7926>. SPIN code: 1602-5672, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, kanaev37@mail.ru

Evgeny Andreevich Arsenyev, medical physicist, Department of Radiation Oncology and Nuclear Medicine, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the MoH of Russia, 68 Leningradskaya str, Pesochny, St. Petersburg, 197758, evgenarsen6@gmail.com

Sergey Alexandrovich Tarkov, MD, PhD, thoracic surgeon, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the MoH of Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5092-3733>. SPIN code: 9125-4953, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, tarkov.s.a@mail.ru

Anton Alekseevich Barchuk, MD, PhD, Senior Researcher, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the MoH of Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4629-3326>. SPIN code: 3599-5665, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, barchuk.anton@gmail.com

Yulia Sergeevna Melnik, medical physicist, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, juliemeln@gmail.com

Andrey Olegovich Nefedov, MD, PhD, head of the Oncology Department, SPb NIIF, <https://orcid.org/0000-0001-6228-182X>. SPIN code: 2365-9458, herurg78@mail.ru

Roman Vladimirovich Novikov, MD, PhD, D.Sc, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, <https://orcid.org/0000-0003-1873-1293>, novikov-spb@mail.ru

Ketevan Elgudzhaevna Gagua, MD, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the MoH of Russia, SPIN-code: 3282-5532, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, kety87@mail.ru

Nikolay Yuryevich Aristidov, MD, PhD, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the MoH of Russia, SPIN-code: 5739-6973, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, nik.aristidov@mail.ru

Nikolay Dmitrievich Ilyin, MD, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the MoH of Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6472-0427>. SPIN-код: 6530-9161, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, ilinnd@rambler.ru

Philip Evgenievich Antipov, MD, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the MoH of Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8505-4977>, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, antipovmd@gmail.com

Yuri Olegovich Merezhko, MD, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the MoH of Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1491-2644>, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, shihtmaht@mail.ru

Anton Yuryevich Zozulya, MD, PhD, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the MoH of Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0635-6967>. SPIN code: 3344-5337, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, antonzozulya@yandex.ru

Т.П. Казубская¹, Л.В. Мехеда¹, Е.И. Трофимов², Л.Я. Фомина¹, Г.Ю. Харкевич¹,
Т.С. Бельшева¹, В.М. Козлова¹, С.С. Сорокина³, М.В. Фридман⁴

Меланома, молекулярно-генетические аспекты этиопатогенеза: классификация, этиология, факторы риска, *BRAF, NRAS* мутации

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

² ФГБУ НМИЦ оториноларингологии ФМБА, Москва

³ ФГБОУ ВО Смоленский ГМУ Минздрава России, г. Смоленск

⁴ Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва

Меланома относится к злокачественным опухолям со склонностью к раннему метастазированию и высокой смертности. Данные из большинства стран показывают быстрый рост заболеваемости меланомой. Наиболее важным фактором риска развития этого заболевания является воздействие ультрафиолетовых (УФ) лучей, количество меланоцитарных невусов. Развитие молекулярно-генетических технологий позволило выявить сложный мутационный спектр, показавший внутриопухолевую микрогетерогенность меланомы, приводящий к трудностям её лечения. В обзоре представлены эпидемиологические, клинические характеристики меланомы, проведен анализ факторов риска и изменений в генах *BRAF, NRAS*, для разных форм меланомы в зависимости от источника первичной опухоли (кожа, слизистые оболочки, оболочки глаза). Обсуждаются разнообразные онкогенные изменения в невусах и подтипах меланомы, связанных и не связанных с солнечной экспозицией.

Ключевые слова: меланома, эпидемиология, классификация, эндогенные, экзогенные факторы риска, соматические мутации, обзор

Введение

Меланома — мультифакторное заболевание, в развитие которого включается комплекс разнообразных этиологических факторов. В структуре онкологических заболеваний на долю меланомы приходится от 2 до 5%, однако число случаев меланомы увеличивается с каждым годом во многих странах мира [1]. По данным статистики США заболеваемость меланомой увеличилась с 1976 по 2018 г. на 320%. В ведущих странах Северной Европы заболеваемость меланомой составляет 15–17%. Заболеваемость меланомой в различных географических регионах широко варьирует от 11 на 100 000 населения в Швеции; 50 на 100 000 в Австралии и менее ча-

сто в популяции в Азии и Африки, что сложно объяснить только возможностями диагностики [2]. Опухоль характеризуется высокой предрасположенностью к метастазированию, приблизительно у 30% больных меланомой развиваются регионарные метастазы, а во время лечения меланома метастазирует в разные органы у 40% пациентов [3]. Для меланомы характерна значительная неоднородность, как в клинических, так и в морфологических проявлениях, в зависимости от анатомической области, в которой она возникает. Прогресс в понимании причин многообразия проявления этого заболевания связан с молекулярными исследованиями, которые подтвердили существование этиологически разных подтипов меланомы, разделяющихся по месту возникновения и генотипу опухоли [4]. За последние 10 лет внедрение в клиническую практику новых подходов к лечению (таргетной терапии и ингибиторов контрольных иммунных точек) привело к росту его эффективности. Но у значительной части пациентов наблюдается рефрактерность к проводимой терапии, что ухудшает прогноз заболевания. Дальнейшее изучение меланомы необходимо для полной её молекулярной характеристики и связанного с ней развития рационального подхода к успешному лечению и профилактике этой злокачественной опухоли. Этот обзор включает попытки углубиться в понимание этиопатогенеза меланомы. Обзор представляет критическое обобщение имеющихся современных публикаций о меланоме, собранных в результате поиска в базах данных Scopus, Web of Science, MedLine.

Классификация

В настоящее время для стадирования меланомы используется система UICC/AJCC TNM, 8 пересмотр 2017 г. К ранним формам относят опухоли, толщина которых не превышает 1 мм. Чем тоньше меланома, тем выше шанс на полное излечение. Инвазия клеток опухоли в ни-

железистые слои дермы (вертикальный рост) меняет прогноз в худшую сторону. Впервые идея о двух фазах роста меланомы (фаза горизонтального роста и фаза вертикального роста) была предложена W. Clark и соавт., который на основании преобладания той или иной фазы роста выделил четыре типа опухоли: поверхностно-распространяющаяся, лентиго-меланома, нодулярная (без значительной радиальной фазы роста) и акральная-лентигозная (встречается на коже ладоней, подошв и ногтевом ложе) [5]. Эта классификация широко использовалась в клинических исследованиях, однако, в недостаточной степени коррелировала с прогнозом заболевания. По мере накопления новых знаний в 2018 г. Всемирная организация здравоохранения (World Health Organization) провела очередной пересмотр и выпустила четвертое издание классификации, согласно которому выделено девять типов меланомы на основании эпидемиологических, клинико-морфологических и генотипических признаков. Эти типы распределены на три класса: меланома, ассоциированная с кумулятивным солнечным повреждением (КСП), не ассоциированная с КСП и узловатая меланома [6]. Меланома, ассоциированная с КСП, включает поверхностно распространяющуюся, лентиго-меланому и десмопластическую меланому. Ко второму классу отнесена меланома, не связанная с КСП, в нее вошли: шпитцкоидная, акральная, меланома слизистых оболочек, увеальная и меланома, возникающая из врожденного и голубого невусов. Третий класс — узловатая меланома, которая отличается ранним прогрессированием. Созданная классификация включает описание возникающих при формировании опухоли мутационных изменений, следовательно, может позволить избежать субъективности при обычной оценке гистологических и архитектурных особенностей кожи и привести к более точной диагностике и оценке прогноза заболевания [6].

Этиологические факторы (экзогенные и эндогенные факторы риска)

Эпидемиологические исследования стали первыми, доказавшими связь меланомы с воздействием солнечного излучения. Проверять гипотезу о том, что солнечный свет является основной причиной меланомы, ожидалось, что обычно подвергающиеся воздействию солнца области тела, будут иметь наибольшую вероятность развития опухоли. Но оказалось, что меланома наиболее часто поражает спину и конечности (у женщин нижние конечности), за которыми следует голова и шея, а затем передняя грудная стенка [7]. Кроме того, было показано, что меланома возникает преимущественно на

туловище и конечностях в молодом возрасте, а в старшем возрасте в областях, подвергающихся солнечному облучению (на голове и шее). Было показано, что более 30% меланом имеют гистологическое подтверждение ранее существовавшего невуса. Это позволило предположить, что невусы являются одновременно маркерами риска и предшественниками меланомы, хотя степень их прогрессии очень мала [8].

По данным множества исследований, основными эндогенными факторами риска меланомы являются светлый тип кожи, возраст и генетическая предрасположенность к формированию на коже множественных невусов. Лидирующим экзогенным фактором риска является воздействие ультрафиолетового излучения (особенно в детстве), включающее реакцию на солнечную инсоляцию (неспособность загорать и склонность к развитию солнечных ожогов). Определенную роль в формировании генетического фактора риска имеют семейные формы меланомы, свидетельствуя о существовании наследственной предрасположенности к этому заболеванию [8].

Пигментация кожи является одним из наиболее явных физических свойств человека, связанных с разной чувствительностью к ультрафиолетовому облучению (УФО) и разной восприимчивостью к развитию неоплазий кожи. Предшественниками меланомы являются меланоциты. Эмбриогенетически это производные клеток невального гребня, известных как «аргентаффиновые», которые на ранних стадиях внутриутробного развития мигрируют в базальный слой эпидермиса, волосяные фолликулы и различные органы. Помимо кожи, меланоциты обнаруживаются в эпителии слизистых оболочек, в первую очередь, эпителиального отдела ротоглотки, околоносовых пазух и аногенетальной области, а также в лептоменингеальной оболочке мозга, в оболочках глаза охватывают радужную оболочку, реснитчатое тело, сосудистую оболочку. Основная функция меланоцитов заключается в производстве пигментного биополимера — меланина, который, распределяясь по коже, обеспечивает её пигментацию и защиту от солнечного повреждения. Меланин синтезируется в пределах меланосом дендритных меланоцитов и переносится в соседние кератиноциты. Существуют два типа меланина: феомеланин (желтый и оранжевый) и эумеланин (коричневый или черный). Меланин считается защитным полимером, поскольку он поглощает ультрафиолетовое излучение и удаляет различные радикалы [9].

Ген *MC1R* (melanocortin 1 receptor) идентифицирован как главный ген, который участвует в преобразовании эумеланина в меланин, кодирует цвет кожи, а также может отвечать за

развитие меланомы. Ген *MC1R* кодирует 7-pass transmembrane G-protein coupled receptor (ОММ № 155555), участвует в регулировании меланогенеза и пигментации кожи в ответ на меланоцит-стимулирующий гормон. В меланоцитах *MC1R* активирует репарацию ДНК и редуцирует оксидативный стресс [10]. Многочисленные исследования показали, что варианты перестроек гена *MC1R* прямо или косвенно индуцируют меланомогенез, увеличивая риск меланомы. Из обнаруженных *MC1R* перестроек, наиболее частыми являются: V60L, R151C, R163Q, D84E, R160W. Некоторые из них связаны с такими эндогенными факторами риска как светлая кожа, цвет волос и плохая восприимчивость к загару. Разные по активности перестройки *MC1R* выявлялись гораздо чаще среди больных меланомой кожи, чем у здоровых лиц [11]. Изучение влияния реакции *MC1R* на УФО в меланоцитах человека привело к открытию, что передача сигналов *MC1R* стимулирует синтез эумеланина в дополнение к активации пути антиоксидантов, репарации и выживания ДНК. Это влияние *MC1R* отсутствовало в меланоцитах, обуславливающих 2 варианта рыжего цвета волос, которые приводят к потере функции рецептора [12]. Интересно, что перестройки в гене *MC1R* выступают в роли модификаторов риска, приводя к увеличению пенетрантности мутаций в гене *CDKN2A* с 50 до 84% и снижению среднего возраста начала заболевания меланомой до 20 лет [13].

Полногеномные исследования обнаружили дополнительную информацию в отношении генов, связанных с пигментным фенотипом в европейской популяции. Было обнаружено, что ген *TYR* (Tyrosinase) кодирует цвет кожи и ответ на загар, а вариант гена *TYRP* ассоциируется с риском меланомы. Ген *TYR* необходим для меланизации обоих типов меланосом, тогда как *TYRP1* (tyrosinase-related protein 1) — для меланизации эумеланосом, кроме того, ген *TYRP1* находится вблизи генов *CDKN2A* и *MTAP*, которые также связаны с количеством меланоцитарных невусов [8, 13, 14].

Меланома кожи составляет 90% от всех меланом, развитие которой, в большинстве связано с хроническим солнечным облучением. Однако, роль воздействия солнечного света является сложной и имеет некоторые противоречивые черты. Изучения молекулярных изменений в различных подтипах меланомы привело к созданию новых представлений о механизме возникновения заболевания.

Соматические мутации. Молекулярные исследования меланомы показали, что от 50 до 70% соматических мутаций в меланоме участвуют в дерегуляции сигнального пути MAPK (mitogen-activated protein kinase), включающего

RAS-RAF-MEK-ERK, представляющий собой высоко консервативный сигнальный каскад в эукариотической клетке [15, 16]. В физиологических условиях сигнальный путь MAPK участвует в передаче сигналов от рецепторов на поверхности клетки в ядро и играет центральную роль в регулировании клеточной функции, такой как пролиферация, дифференцировка, миграция и апоптоз. Около трети злокачественных опухолей имеют нарушенный MAPK регуляторный путь в результате сверхэкспрессии рецепторов тирозинкиназы (PTK) или вследствие увеличенной продукции патогенных мутаций в PTK, RAS или RAF, либо из-за несостоятельности контрольных механизмов передачи сигналов этого пути [16, 17]. В меланоме обнаружены гиперактивные мутации в критичных генах, которые приводят к активации классического MAPK пути и играют важную роль в меланоцитарном гомеостазе, контролируемым MAPK сигналингом [18]. Ген *BRAF* (B-rapidly accelerated fibrosarcoma) кодирует белок семейства серин-треониновых протеин киназ RAF, которые активируются путём связывания малых G белков семейства RAS с помощью N-терминальной области белков RAF. В это семейство входят также ARAF и CRAF. Онкогенные мутации в киназном домене *BRAF* обуславливают его конститутивную киназную активность. Основными нижестоящими субстратами RAF киназ являются MEK1 и MEK2 (MEK1/2), и ERK-1 и ERK-2 (ERK1/2) киназы. В свою очередь, MEK1/2 в димеризованном состоянии фосфорилируют и активируют ERK1 и ERK2 и влияют на контроль клеточной пролиферации, дифференцировки, жизнеспособности клеток [15, 18]. Поскольку MEK и ERK это митоген-активируемые протеинкиназы, их часто объединяют — MEK/ERK или MAPK/ERK. Мутации *BRAF* участвуют в различных механизмах меланомогенеза, большинство из которых связано с нарушением регуляции активации нижестоящих эффекторов MEK/ERK [19]. Наиболее важным в этом MAPK-каскаде является сигнальный путь ERK1/2, регулирующий клеточную пролиферацию при меланоме [20].

В клетках меланомы изменения в гене *BRAF* обнаруживаются наиболее часто в кодоне 600 (*BRAF^{V600}*, экзон 15). При этом около 50% случаев это вариант V600E (замена глутаминовой кислоты на валин), которая 100-кратно увеличивает каталитическую активность *BRAF* протеина и является промоутером неконтролируемой пролиферации клеток [20, 21]. Более редкие варианты замены аминокислот в сайте V600 это лизин (V600K), аспарагиновая кислота (V600D) и аргинин (V600R), также увеличивают каталитическую активность гена *BRAF* [21]. Мутации *BRAF* встречаются в 10% мела-

ном, подвергающихся хронической инсоляции, но значительно чаще (59%) обнаруживаются в меланоме без признаков УФ-повреждения. При локализации опухоли в зонах, защищённых от солнца (акральная форма и меланома слизистых оболочек) мутация в гене *BRAF* встречается редко. Подтверждением этому являются исследования, где обнаружено, что меланомы с *BRAF* мутацией встречаются у лиц молодого возраста, без видимого на коже солнечного эластоза (мутаций, замены С→Т и СС→ТТ, вызываемых УФ-повреждением) и менее часто поражают область головы и шеи, по сравнению с меланомой у пациентов без *BRAF* мутаций [22]. Другие клинические признаки *BRAF*-позитивной меланомы ассоциируются с узловой или поверхностно-распространяющейся формами опухоли, наличием митоза и более интенсивной пигментацией, по сравнению с меланомами без *BRAF* мутаций [23]. Эти наблюдения позволили предположить, что для возникновения меланомы с *BRAF*⁺ не требуется времени для аккумуляции дозы УФО, а для ее возникновения без *BRAF* мутации, необходимы высокие дозы и длительность УФ-воздействия [24]. Следует отметить, что в отличие от меланомы кожи, в увеальной меланоме *BRAF* мутации встречаются крайне редко [25].

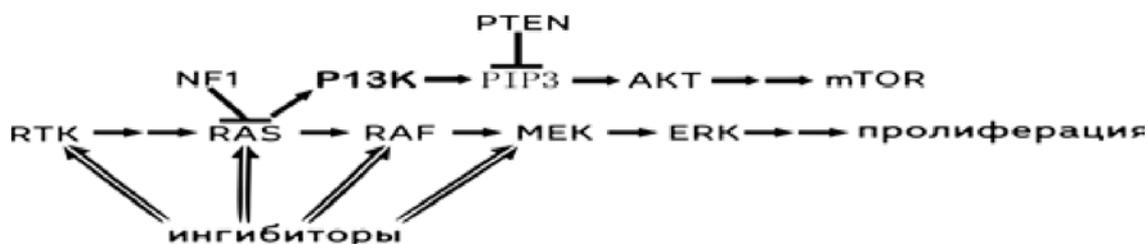
Интересными являются исследования, где обнаружена ассоциация между наличием множественных доброкачественных невусов на коже пациентов с меланомой *BRAF*⁺ в отличие от пациентов с меланомой без *BRAF* мутаций [26]. Большинство меланоцитарных невусов развиваются на коже, подвергающейся воздействию солнца в детском и подростковом возрасте. Поскольку невусы на коже возникают в первые два десятилетия жизни, меланомы и невусы с *BRAF*⁺ могут быть частью одного и того же спектра меланоцитарной неоплазии [27]. С одной стороны, присутствие *BRAF* мутаций в доброкачественных невусах (пограничных, сложных, врожденных) указывает на их участие в начале прогрессирования, хотя известно также, что большинство невусов не прогрессирует в меланому. С другой стороны, низкая частота *BRAF* мутаций (10%) в радиальной фазе роста меланомы и в меланоме *in situ*, и высокая (63%) в вертикальной фазе роста, свидетельствует о важности *BRAF* мутации в прогрессии, но не в инициации меланомы [27, 28]. Было предположено, что меланоцит с мутацией *BRAFV600E* подвергается инициации к пролиферации с последующей стабилизацией («арестом»), что приводит к доброкачественному поражению кожи и меланоцитарному невусу [29]. Таким образом, устойчивая экспрессия *BRAF* в меланоцитах вызывает «онкоген-индуцирован-

ную сенесценцию», которая является важным фактором в защите клеток от злокачественного перерождения, хотя механизм, ответственный за «арест» пролиферации меланоцитов полностью не установлен [30]. Это находит свое подтверждение в экспериментальном изучении, где обнаружено, что у мышей с *BRAFV600E*, так же как и с потерей *CDKN2A*, развивались меланоцитарные невусы, но только небольшая часть из них прогрессировала в меланому. Интересно, что у мышей, мутантных по *BRAF/CDKN2A*, происходила потеря *Lkb1*, они демонстрировали выраженную активацию mTORC2/Акт пути, в результате чего у них возникала быстро прогрессирующая меланома [31]. Изучая меланоциты из невусов и меланомы McNeal и соавт. обнаружили взаимосвязь между *BRAF* и другими мутациями. Оказалось, что активация *BRAF* приводит к обратимой, TGFβ-зависимой индукции p15, которая останавливает пролиферацию меланоцитов [30]. В других исследованиях было установлено, что прогрессия к меланоме неизменно сопровождается «эпигенетическим молчанием» одного или нескольких генов опухолевых супрессоров, чаще всего *PTEN*, *INK4A* и(или) *ARF* [32]. Данные этих исследований показали, что патогенные *BRAF* мутации являются ранним, но недостаточным событием для развития меланомы, а для малигнизации меланоцитов в невусе нужны дополнительные генетические нарушения, включая обусловленные УФ-облучением повреждения [29].

Мутации *BRAFV600* — прогностически неблагоприятный фактор. Однако они могут определять клиническую эффективность селективных низкомолекулярных *BRAF*-ингибиторов, таких как вемурафениб, дабрафениб и энкорафениб, которые теперь являются стандартом для лечения, дающего ответ у 69–75% пациентов, а в комбинации с MEK-ингибиторами, включая траметиниб, кобиметиниб и биниметиниб, соответственно, позволяют многосторонне блокировать сигнальные пути роста меланомы, улучшая выживаемость больных [33].

Тот факт, что опухоли с *BRAF* мутациями ассоциируются с анатомической локализацией, возрастом, клиническими и гистопатологическими признаками, поддерживает тезис о существовании биологически отдельного подтипа меланомы с участием *BRAF* мутаций.

Ген *NRAS* (Neuroblastoma rat-sarcoma) — это второй по значимости участия в меланомогенезе ген из семейства RAS, включающего три гена (*HRAS*, *KRAS* и *NRAS*). Они кодируют высокомолекулярные G-регуляторные белки ГТФазы (GTPases), расположенные на внутренней поверхности клеточной мембраны и участвующие в передаче сигнала от рецепторов факторов ро-



Сигнальные пути, нарушение которых влияет на развитие меланомы и мишени терапевтических воздействий

ста к нижележащим эффекторам. Комплекс N-Ras GTPases может существовать в двух формах, активной и неактивной, и является первым участником киназного каскада. Образование активного комплекса N-ras GTPase имеет решающее значение в передаче экстраклеточных сигналов (посредством фосфорилирования RAF протеинов) на каскады RAF, MEK, PI3K/Акт. На нижележащих стадиях этих каскадов происходит активация факторов транскрипции, индукция пролиферации, активируется клеточный цикл [16, 34]. На рисунке показаны некоторые из путей, наиболее значимые при меланоме.

Ген *NRAS* наиболее часто мутирует в горячих точках — экзон 2 (кодон 12 и 13) и экзон 3 (кодон 61) [35]. Мутации в *NRAS* обнаружены примерно в 20% меланом кожи, в 10% акральные и почти в 20% конъюнктивальных меланом, но не были выявлены в увеальных меланом [36]. Что касается других типов меланомы, низкая частота мутаций гена *NRAS*, как и гена *BRAF*, отмечена в слизистых оболочках пищеварительного тракта, женских половых путей и в некоторых меланом, возникших во внутренних органах, не имеющих экспозиции к солнечному облучению [37]. Интересно, что меланома с *NRAS* мутацией ассоциируется с хронической инсоляцией, увеличенной толщиной первичной опухоли, высокой митотической активностью, меньшей частотой изъязвлений [38]. Исследование мутаций в генах *NRAS* и *BRAF* показало, что они не имеют классических признаков УФ-воздействия (мутаций C>T) [39]. Однако имеются достоверные доказательства связи между числом невусов и солнечной радиацией [40]. Мутации *NRAS*, как и *BRAF*, обнаружены в диспластических невусах, а также во врожденных меланоцитарных невусах, что указывает на участие *NRAS* мутаций в ранних этапах трансформации меланоцитов и в онкоген-индуцированной сенесценции [41].

В большинстве случаев мутации *NRAS* встречаются независимо от *BRAF* мутаций, поскольку изменения происходят в результате соматической мутации в одном из генов — *BRAF* или *NRAS* в сигнальном каскаде *RAS/BRAF/MEK*. Считается, что они исключают друг друга у пациентов, ранее не получавших лечения [42]. Однако имеются сообщения о том, что эти мутации

могут одновременно присутствовать в клетках меланомы [43].

Прогностическая значимость *NRAS* статуса меланомы остается не вполне ясной. В нескольких крупных исследованиях было показано, что меланомы с *NRAS* мутациями коррелируют с узловым подтипом меланомы, агрессивным течением и плохим прогнозом [44]. В других сообщениях выживаемость пациентов с *NRAS*-мутациями в меланоме не отличалась от пациентов с меланомой *NRAS*-дикого типа [45].

На сегодняшний день, лечение мутантной *NRAS* меланомы ограничено. Тем не менее, ингибиторы MEK рассматриваются как потенциальная терапия. Пациенты с этой мутацией имеют чувствительность к киназному ингибитору биниметинибу, лечение которым позволяет увеличить их выживаемость [46]. Кроме того, у пациентов с мутациями *NRAS* при использовании ингибиторов контрольных точек иммунитета с антицитотоксическим лимфоцитарным антигеном (CTLA)-4 и PD-1, противоопухолевый эффект наблюдался у 50% по сравнению с 29–30% для пациентов с *BRAF* мутациями или с меланомой *NRAS/BRAF*-дикого типа [47]. Примечательно, что у пациентов с *NRAS* мутантной меланомой, получивших предшествующую иммунотерапию, результаты лечения биниметинибом оказались лучшими, что указывает на достижение большего успеха с комбинацией ингибиторов MEK и иммунотерапии [48].

Таким образом, несмотря на общее происхождение из невального гребня, разные подтипы меланомы, возникающие из разных участков тела, различаются по своему биологическому поведению. Это гетерогенное заболевание с многообразием клинических проявлений тесно связанных с молекулярно-генетическими изменениями, варибельность частоты которых в меланоме, может быть результатом наличия или отсутствия канцерогенов. Наряду с воздействием основного фактора риска — УФО, идентифицированы молекулярно-генетические изменения в MAPK сигнальном каскаде, где мутации *BRAF* и *NRAS* типично обнаруживаются в меланоме. Участие других генов, нарушение функции которых обнаруживаются в меланоме, будет приведено в следующем сообщении.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки и других интересов. Которые необходимо обнаружить.

Вклад авторов:

Казубская Т.П., Трофимов Е.И., Козлова В.М., Фридман М.В., Мехеда Л.В., Фомина Л.Я., Сорокина С.С. — концепция и дизайн исследования;

Трофимов Е.И., Козлова В.М., Сорокина С.С., Мехеда Л.В., Фомина Л.Я., Бельшева Т.С. — сбор и обработка материала (обзор публикаций по теме статьи);

Казубская Т.П., Трофимов Е.И., Мехеда Л.В., Харкевич Г.Ю., Фридман М.В., Козлова В.М., Бельшева Т.С. — написание текста;

Казубская Т.П., Трофимов Е.И., Харкевич Г.Ю., Фридман М.В., Козлова В.М., Бельшева Т.С., Мехеда Л.В., Сорокина С.С., Фомина Л.Я. — научное редактирование статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Houghton AN, Polsky D. Focus on melanoma // *Cancer Cell*. 2002;2(4):275–8. doi: 10.1016/s1535-6108(02)00161-7
- Cancer incidence in five continents. Vol. IX // *IARC Sci Publ*. 2008;(160):1–837.
- Goyal S, Silk AW, Tian S et al. Clinical management of multiple melanoma brain metastases: a systematic review // *JAMA Oncol*. 2015;1(5):668–76. doi:10.1001/jamaoncol
- Fecher LA, Cummings SD, Keefe MJ, Alani RM. Toward a molecular classification of melanoma // *J Clin Oncol* 2007;25(12):1606–20. doi:10.1200/JCO.2006.06.0442
- McGovern VJ, Mihm MC Jr, Bailly C et al. The classification of malignant melanoma and its histologic reporting // *Cancer*. 1973;32:1446–1457. doi:10.1002/1097-0142
- Elder DE, Bastian BC, Cree IA et al. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway // *Arch. Pathol. Lab. Med*. 2020;144:500–522. doi:10.5858/arpa.2019-0561-RA
- Elwood JM, Gallagher RP. Body site distribution of cutaneous malignant melanoma in relationship to patterns of sun exposure // *Int J Cancer*. 1998;78(3):276–80. doi:10.1002/(SICI)1097-0215
- Bevona C, Goggins W, Quinn T et al. Cutaneous melanomas associated with nevi // *Arch Dermatol*. 2003;139(12):1620–4. doi:10.1001/archderm.139.12.1620
- Riley PA. Melanin // *Int J Biochem Cell Biol*. 1997;29(11):1235–9. doi:10.1016/s1357-2725(97)00013
- Hauser JE, Kadekaro AL, Kavanagh et al. Melanin content and MC1R function independently affect UVR-induced DNA damage in cultured human melanocytes // *Pigment Cell Res*. 2006;19(4):303–314. doi:10.1111/j.1600-0749.2006.00315.x
- Kanetsky PA, Panossian S, Elder DE et al. Genotype Convey Information About Melanoma Risk Beyond Risk Phenotypes? // *Cancer* 2010;116(10):2416–2428. doi:10.1002/cncr.24994
- Abdel-Malek ZA, Swope VB, Starnes RJ et al. Melanocortins and the melanocortin 1 receptor, moving translation ally towards melanoma prevention // *Arch Biochem Biophys*. 2014;563:4–12. doi:10.1016/j.abb.2014.07.002
- Fargnoli MC, Gandini S, Peris K et al. MC1R Variants Increase Melanoma Risk in Families with Cdkn2a Mutations: A Meta-Analysis // *Eur. J. Cancer*. 2010;46(8):1413–20. doi:10.1016/j.ejca
- Lai X, Wichers HJ, Soler-Lopez M, Dijkstra BW. Angew Structure of Human Tyrosinase Related Protein 1 Reveals a Binuclear Zinc Active Site Important for Melanogenesis // *Chem Int Ed Engl*. 2017;56(33):9812–9815. doi:10.1002/anie.201704616
- Fecher LA, Amaravadi RK, Flaherty KT. The MAPK pathway in melanoma // *Curr Opin Oncol*. 2008;20(2):183–9. doi:10.1097/CCO.0b013e3282f5271c.183-9
- Hodis E, Watson IR, Kryukov GV et al. A landscape of driver mutations in melanoma // *Cell*. 2012;150(2):251–63. doi:10.1016/j.cell.2012.06.024
- Burotto M, Chiou VL, Lee JM, Kohn EC. The MAPK pathway across different malignancies: a new perspective // *Cancer*. 2014;120(22):3446–56. doi:10.1002/cncr.28864
- Röring M, Brummer T. Aberrant B-raf signaling in human cancer — 10 years from bench to bedside // *Critical reviews in oncogenesis*. 2012;17(1):97–121. doi:10.1615/critrevoncog.v17.i1.70
- Wan PT, Garnett MJ, Roe SM et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of BRAF // *Cell*. 2004;116(6):855–67. doi:10.1016/s0092-8674
- Ascierto PA, Kirkwood JM, Grob JJ et al. The role of BRAF V600 mutation in melanoma // *J Transl Med*. 2012;10:85. doi:10.1186/1479-5876-10-85
- Bucheit AD, Syklawer E, Jakob JA et al. Clinical characteristics and outcomes with specific BRAF and NRAS mutations in patient with metastatic melanoma // *Cancer*. 2013;119(21):3821–9. doi:10.1002/cncr.28306
- Bauer J, Büttner P, Murali R et al BRAF mutations in cutaneous melanoma are independently associated with age, anatomic site of the primary tumor, and the degree of solar elastosis at the primary tumor site // *Pigment Cell Melanoma Res*. 2011;24(2):345–51. doi:10.1111/j.1755-148X.2011.00880.x
- Whiteman DC, Pavan WJ, Bastian BC. The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin // *Pigment Cell Melanoma Res*. 2011;24(5):879–97. doi:10.1111/j.1755-148X.2011.00880.x
- Pleasant ED, Cheetham RK, Stephens PJ et al. A Comprehensive Catalogue of Somatic Mutations from a Human Cancer Genome // *Nature*. 2010;463:191–196. doi:10.1038/nature08658
- Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes // *Nature*. 2017;545(7653):175–180. doi:10.1038/nature22071

26. Damsky WE, Bosenberg M. Melanocytic nevi and melanoma: unraveling a complex relationship // *Oncogene*. 2017;36(42):5771–5792. doi:10.1038/onc
27. Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I et al. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions // *N Engl J Med*. 2015;373(20):1926–36. doi:10.1056/NEJMoa1502583
28. Roger L, Tomas F, Gire V. Mechanisms and Regulation of Cellular Senescence // *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):13173. doi:10.3390/ijms222313173
29. Michaloglou C, Vredeveld LC, Soengas MS et al. BRAF E600-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi // *Nature*. 2005;436(7051):720–4. doi:10.1038/nature03890
30. McNeal AS, Liu K, Nakhate V et al. CDKN2B Loss Promotes Progression from Benign Melanocytic Nevus to Melanoma // *Cancer Discov*. 2015;5(10):1072–85. doi:10.1158/2159-8290.CD-15-0196
31. Damsky W, Micevic G, Meeth K et al. mTORC1 activation blocks BrafV600E-induced growth arrest but is insufficient for melanoma formation // *Cancer Cell*. 2015;27:41–56.
32. Dankort D, Curley DP, Cartlidge RA et al. Braf (V600E) cooperates with Pten loss to induce metastatic melanoma // *Nat Genet*. 2009;41(5):544–52. doi:10.1038/ng.356
33. Amann VC, Ramelyte E, Thurneysen S et al. Developments in Targeted Therapy in Melanoma // *Eur. J. Surg. Oncol*. 2017;43(3):581–593. doi:10.1016/j.ejso
34. Leonardi GC, Falzone L, Salemi R et al. Cutaneous Melanoma: From Pathogenesis to Therapy // *Int. J. Oncol*. 2018, 52(4):1071–1080. doi:10.3892/ijo. 2018. 4287
35. Jakob JA, Bassett RL Jr, Ng CS et al. NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma // *Cancer*. 2012;118(16):4014–23. doi:10.1002/cncr. 26724
36. Mori T, Sukeda A, Sekine S et al. SOX10 Expression as Well as BRAF and GNAQ/11 Mutations Distinguish Pigmented Ciliary Epithelium Neoplasms From Uveal Melanomas // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(12):5445–5451. doi:10.1167/iovs.17-22362
37. Wong CW, Fan YS, Chan TL et al. BRAF and NRAS mutations are uncommon in melanomas arising in diverse internal organs // 2005;58(6):640–4. doi:10.1136/jcp
38. Newton-Bishop J, Bishop DT, Harland M. Acta Derm Venereol // *Melanoma Genomics*. 2020;100(11):adv00138. doi:10.2340/00015555-349
39. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC et al. Signatures of mutational processes in human cancer // *Nature*. 2013;500(7463):415–21. doi:10.1038/nature12477
40. Thomas NE, Berwick M, Cordeiro-Stone M. Could BRAF mutations in melanocytic lesions arise from DNA damage induced by ultraviolet radiation? // *J Invest Dermatol*. 2006;126(8):1693–6. doi:10.1038/sj.jid.5700458
41. Colebatch AJ, Ferguson P, Newell F et al. Molecular Genomic Profiling of Melanocytic Nevi // *J Invest Dermatol*. 2019;139(8):1762–1768. doi:10.1016/j.jid.2018.12.033
42. Falchook GS, Long GV, Kurzrock R et al. Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial // *Lancet*. 2012;379(9829):1893–901. doi:10.1016/S0140-6736(12)60398-5
43. Chiappetta C, Proietti I, Soccodato V et al. Braf and Nras Mutations Are Heterogeneous and Not Mutually Exclusive in Nodular Melanoma // *Appl. Immunohistochem Mol. Morphol*. 2015, 23(3):172–7. doi:10.1097/PAI.0000000000000071
44. Jakob JA, Bassett RL, Jr Ng CS et al. Nras Mutation Status Is an Independent Prognostic Factor in Metastatic Melanoma // *Cancer*. 2012, 118(16):4014–23. doi:10.1002/cncr.26724
45. Thomas NE, Edmiston SN, Alexander A et al. Association between Nras and Braf Mutational Status and Melanoma-Specific Survival among Patients with Higher-Risk Primary Melanoma // *JAMA Oncol*. 2015;1(3):359–68. doi:10.1001/jamaoncol. 2015.0493
46. Dummer R, Schadendorf D, Ascierto PA et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial // *Lancet Oncol* 2017;18(4):435–445. doi:10.1016/S1470-2045(17) 30180-8
47. Johnson DB, Lovly CM, Flavin M et al. Impact of NRAS mutations for patients with advanced melanoma treated with immune therapies // *Cancer Immunol Res*. 2015;3(3):288–295. doi:10.1158/2326-6066.CIR-14-0207
48. Johnson DB, Puzanov I. Treatment of NRAS-mutant melanoma // *Curr Treat Options Oncol*. 2015;16(4):15. doi:10.1007/s11864-015-0330-z

Поступила в редакцию 21.02.2022 г.
Получена после доработки 03.10.2022 г.

*T.P. Kazubskaya¹, L.V. Mekheda¹, E.I. Trofimov²,
L.Ya. Fomina¹, G.Yu. Kharkevich¹, T.S. Belysheva¹,
V.M. Kozlova¹, C.S. Sorokina³, M.V. Fridman⁴*

Melanoma, molecular and genetic aspects of etiopathogenesis.: classification, epidemiology, risk factors, braf and nras mutations

- ¹ N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow
² NMRC of Otorhinolaryngology, Moscow
³ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia
⁴ N.I. Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow

Melanoma belongs to malignant tumors that are at a high risk of early metastatic spreading and have a high mortality rate.

Data from the majority of countries demonstrate a rapid increase of the incidence of melanoma.

The most important environmental risk factors are the exposure to ultraviolet rays and quantity of melanocytic nevi.

Genome wide association studies of melanoma has allowed to identify the complex mutational profile which has shown intratumoral microheterogeneity of melanoma that leads to difficulty of its treatment.

The current review provides information on epidemiological, clinical characteristics of (malignant) melanoma and analysis of risk factors and genetic changes in the *BRAF* and *NRAS* genes for different forms of melanoma has been performed, depending on the localisation of the primary tumor (skin, mucosal, uveal). A variety of oncogenic changes in nevi and subtypes of melanoma associated and non-associated with solar exposure are discussed.

Key words: melanoma, epidemiology, classification, endogenous, exogenous risk factors, somatic mutations, review

Сведения об авторах

**Казубская Татьяна Павловна*, д-р мед. наук, ст. научный сотрудник лаборатории клинической цитологии НИИ клинической онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, <https://orcid.org/0000-0001-5856-0017>, SPIN-код: 5224-5820, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, oncogen5@ronc.ru

Мехеда Лариса Владимировна, канд. мед. наук, заведующая лабораторией клинической цитологии НИИ клинической онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, orcid.org/0000-0002-6445-9983, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail-cytolog@ronc.ru

Трофимов Евгений Иванович, д-р мед. наук, главный научный сотрудник отдела Лор-онкологии ФГБУ НКЦ Оториноларингологии ФМБА, ORCID 0000-0001-8602-019, 123182, Москва, Волоколамское шоссе, 30, стр. 2, trofimov_48@inbox.ru

Фомина Лилия Яшаровна, младший научный сотрудник, лаборатории клинической цитологии НИИ КО, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, <https://orcid.org/0000-0002-9306-5465>, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, 3050244@gmail.com

Харкевич Галина Юрьевна, ведущий научный сотрудник ХООМЛ № 12 (онкодерматологии), НИИ клинической онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, orcid.org/0000-002-5487-22, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, gkharkevich@mail.ru

Бельшева Татьяна Сергеевна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, klinderma@bk.ru

Козлова Валентина Михайловна, врач-генетик научно консультативного отделением НИИ ДОиГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, <https://orcid.org/0000-0002-0442-5810>, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, valentina-mk2011@yandex.ru

Сорокина София Сергеевна, студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО Смоленский ГМУ Минздрава РФ, 145902, Смоленск, ул. Крупской, 28, sonya_srk@mail.ru

Фридман Марина Владиславовна, канд. биол. наук, научный сотрудник, лаборатория системной биологии и вычислительной генетики Института общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, <https://orcid.org/0000-0001-8923-9453>, 119991, Москва, ул. Губкина, 36, marina-free@mail.ru

**Tatiana Pavlovna Kazubskaya*, MD, PhD, DSc, Senior Researcher of the Laboratory of Clinical Cytology Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnostics of Tumors of N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, <https://orcid.org/0000-0001-5856-0017>, SPIN-code: 5224-5820, 24 Kashirskoye highway, Moscow, 115478, oncogen5@ronc.ru

Larisa Vladimirovna Mekheda, MD, PhD, Head of the Laboratory of Clinical Cytology N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, <https://orcid.org/0000-0002-6445-9983>, 24 Kashirskoye highway, Moscow, 115478, lmeheda@gmail.com

Evgeny Ivanovich Trofimov, MD, PhD, DSc, Chief Researcher of the Department of ENT Oncology of the National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, ORCID 0000-0001-8602-019, 30 Volokolamskoye highway, Moscow, 123182, trofimov_48@inbox.ru

Liliya Yasharovna Fomina, Junior Researcher of the Laboratory of Clinical Cytology Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, <https://orcid.org/0000-0002-9306-5465>, 24 Kashirskoye highway, Moscow, 115478, 3050244@gmail.com

Galina Yuryevna Kharkevich, MD, PhD, Leading Researcher of the Oncodermatology Dept., N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, orcid.org/0000-002-5487-22, 24 Kashirskoye highway, Moscow, 115478, gkharkevich@mail.ru

Tatiana Sergeevna Belysheva, MD, PhD, DSc., Leading Researcher of the Scientific Advisory Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>, 24 Kashirskoye highway, Moscow, 115478, klinderma@bk.ru

Valentina Mikhaylovna Kozlova, Geneticist of the Scientific Advisory Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0442-5810>, 24 Kashirskoye highway, Moscow, 115478, valentina-mk2011@yandex.ru

Sofia Sergeevna Sorokina, student of the Department of General Medicine at Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 28 Krupskoy str., Smolensk, 145902, Russia, sonya_srk@mail.ru

Marina Vladislavovna Fridman, PhD, Researcher of the Laboratory of Systems Biology and Computational Genetics of N.I. Vavilov Institute of General Genetics, <https://orcid.org/0000-0001-8923-9453>, 3 b Gubkina str., Moscow, 119991, marina-free@mail.ru

А. Протоколы клинических исследований

© Коллектив авторов, 2022
УДК 616.33-006
DOI10.37469/0507-3758-2022-68-6-733-740

Вопросы онкологии, 2022. Том 68, № 6

А.А. Захаренко, М.А. Беляев, И.В. Вerveкин, С.Ф. Багненко

Применение метода интраоперационной внутрибрюшинной аэрозольной химиотерапии (PIPAC) в комплексном лечении местно-распространенного рака желудка с цитологически-негативными смывами с брюшины: протокол клинического исследования GASPACCO

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург

Перспективной стратегией профилактики и лечения карциноматоза брюшины является концепция регионарного воздействия на опухолевые клетки, основанная на доставке непосредственно в брюшину высоких доз химиотерапевтического препарата с приемлемым уровнем системной токсичности. Внутрибрюшинная аэрозольная химиотерапия под давлением (PIPAC — Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy) — новая технология доставки химиопрепарата к брюшине с профилактической целью при распространенном раке желудка, эффективность и безопасность которой не доказана в рандомизированных клинических исследованиях. Представлен протокол клинического исследования GASPACCO (Oncological Benefits of PIPAC in Patients With T3-4 Gastric Cancer Cyt-), инициированный ФГБОУ ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России. Клиническое исследование зарегистрировано на портале ClinicalTrials.gov за номером NCT04595929.

Дизайн исследования: одноцентровое, проспективное, рандомизированное клиническое исследование, оценивающее преимущества применения метода интраоперационной внутрибрюшинной аэрозольной химиотерапии (PIPAC) в комплексном лечении местно-распространенного рака желудка T3–4 и(или) при поражении регионарных лимфатических узлов без отдаленных метастазов и негативной цитологией при перитонеальном смыве (cyt-) по сравнению со стандартным лечением.

Первичная конечная точка исследования: общая выживаемость (за время наблюдения).

Вторичные конечные точки исследования: безрецидивная выживаемость, частота развития перитонеального карциноматоза, частота

серьезных нежелательных явлений, качество жизни пациентов в послеоперационном периоде (EORTC QLQ-C30), интенсивность болевого синдрома, послеоперационная смертность и осложнения.

Материалы и методы. Рандомизация 1:1 по 152 больных на два рукава: группа активного сравнения PIPAC (4 цикла неoadъювантной химиотерапии FLOT — гастрэктомия с диссекцией лимфатических узлов D2 — PIPAC) и группа активного контроля (неoadъювантная химиотерапия — гастрэктомия с лимфодиссекцией D2 без PIPAC).

Результаты и обсуждение. С целью оценки преимуществ применения метода PIPAC в комплексном лечении местно-распространенного рака желудка по сравнению со стандартным лечением в клиническое исследование GASPACCO планируется включить 304 больных.

Ключевые слова: рак желудка, PIPAC, регионарная химиотерапия, рандомизированное исследование

Введение

Рак желудка (РЖ) признан третьим заболеванием по частоте причин смерти онкологических пациентов во всем мире [1]. Несмотря на проведенное радикальное лечение, прогрессирование заболевания наступает более чем у трети больных [2]. Наиболее частым видом прогрессирования опухоли данной локализации является перитонеальный канцероматоз [3]. При возникновении данного состояния медиана общей выживаемости больных РЖ, как правило, не превышает 7 мес [4], единственным методом лечения при этом остается лишь паллиативная системная противоопухолевая лекарственная терапия [5].

Перспективной стратегией профилактики и лечения карциноматоза брюшины является концепция регионарного воздействия на опухолевые клетки, основанная на доставке непосредственно в брюшину высоких доз химиотерапевтического препарата с приемлемым уровнем системной токсичности [6]. Последние данные метаанализов рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировали преимущества внутрибрюшинной химиотерапии в качестве профилактического лечения [7]. Основным способом регионарной химиотерапии является внутрибрюшинная химиогипертермическая перфузия (Intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion — HIPEC). В продолжающихся в настоящее время исследованиях вырабатывается стратегия оперативного лечения совместно с HIPEC у больных высокого риска развития карциноматоза брюшины, то есть с профилактической целью [8].

Внутрибрюшинная аэрозольная химиотерапия под давлением (Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy — PIPAC) является новой технологией доставки химиопрепарата к брюшине, позволяющая равномерно распределять цитостатик по брюшной полости, увеличивая глубину его проникновения в опухолевые узлы за счёт свойств аэрозоля и градиентов внутрибрюшного и внутритканевого давлений. Значимых токсических эффектов авторы не описывали [9]. Данный способ обладает рядом преимуществ перед методом HIPEC: большая глубина проникновения лекарств, низкая травматичность, возможность многократного использования. В настоящее время метод PIPAC применяется чаще всего как паллиативное лечение карциноматоза брюшины и злокачественного асцита при химиорезистентности опухолевого процесса, когда уже исчерпаны все методы лечения. Пока не проведены рандомизированные клинические исследования по применению PIPAC с профилактической целью при распространенном РЖ.

Таким образом, представляется возможным предложить исследование, посвященное проведению методики PIPAC больным с местно-распространенным РЖ и высоким риском развития карциноматоза брюшины в адьювантном режиме в дополнение к стандартному лечению.

Основные положения исследования *GASPACCO (Oncological Benefits of PIPAC in Patients With T3-4 Gastric Cancer Cyt-)*. Представленный протокол клинического исследования GASPACCO инициирован в ФГБОУ ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова и одобрен локальным этическим комитетом (№ 224 от 25.11.2019 г.). Клиническое исследование GASPACCO зарегистрировано на портале ClinicalTrials.gov (*Oncological Benefits of Pressured Intraperitoneal*

Aerosol Chemotherapy [PIPAC] in Patients With T3-4 Gastric Cancer Cyt-) за номером NCT04595929 [10]. В марте 2021 г. в исследовании был включен первый пациент.

Дизайн исследования предусматривает одноцентровое, проспективное, рандомизированное клиническое исследование, оценивающее преимущества применения метода интраоперационной внутрибрюшинной аэрозольной химиотерапии (PIPAC) в комплексном лечении местно-распространенного РЖ Т3–4 и(или) поражением регионарных лимфатических узлов без отдаленных метастазов и негативной цитологией при перитонеальном смыве (cyt-) в сравнении со стандартным лечением. Схема дизайна исследования представлена на рисунке.

Цель исследования заключается в улучшении результатов комплексного лечения больных местно-распространенным РЖ посредством выполнения интраоперационной внутрибрюшинной аэрозольной химиотерапии (PIPAC).

Основная задача: оценить преимущества применения метода PIPAC в комплексном лечении местно-распространенного рака по сравнению со стандартным лечением.

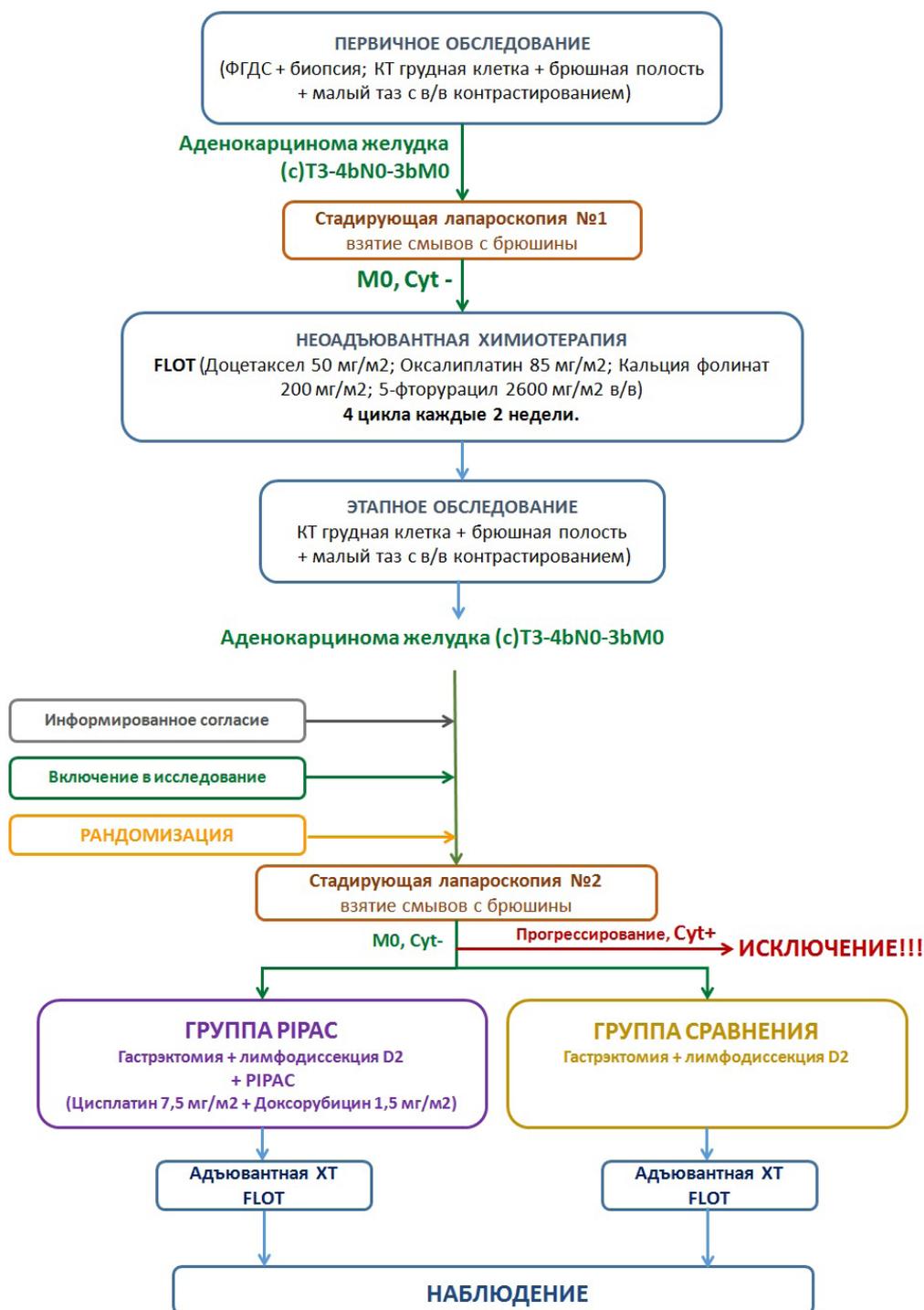
Первичная конечная точка исследования: общая выживаемость (за время наблюдения).

Вторичные конечные точки исследования:

- безрецидивная выживаемость;
- частота развития перитонеального карциноматоза;
- частота серьезных нежелательных явлений (СТСАЕ-5);
- качество жизни пациентов в послеоперационном периоде (EORTC QLQ-C30 — European Organization for Research and Treatment of Cancer-quality of life questionnaire);
- интенсивность болевого синдрома (Визуально-аналоговая шкала);
- послеоперационная смертность и осложнения (Clavien-Dindo classification).

Критерии включения:

- подписанное информированное согласие;
- возраст пациентов 18-70 лет вне зависимости от пола;
- диагноз по TNM рак желудка Т3–4Вn любаяM0;
- гистологический тип: аденокарцинома;
- цитологически негативный смыв с брюшины, взятый при первичной и повторной диагностических лапароскопиях;
- установленные клинически показания к выполнению радикального оперативного вмешательства;
- проведенные 4 цикла неоадьювантной химиотерапии FLOT (fluorouracil/флуорOURACIL/5FU, leucovorin/лейковорин/фолиевая кислота, oxaliplatin /оксалиплатин, docetaxel /доцетаксел);



— статус ECOG — 0-2.

Критерии не включения:

- наличие отдаленных метастазов при первичном стадировании;
- проведенная химиотерапия без диагностической лапароскопии;
- первично-множественный синхронный или метасинхронный рак;
- наличие терапевтических или психиатрических причин, затрудняющих принятия решения об участии в исследовании пациента;
- беременность или период лактации;

— наличие сопутствующей патологии, являющейся абсолютным противопоказанием для оперативного лечения;

- наличие цитологически определяемых опухолевых клеток в перитонеальном смыве при первичной стадирующей лапароскопии;
- наличие кровотечения, перфорации опухоли.

Критерии исключения из исследования:

- прогрессирование основного заболевания на фоне проведенной неоадьювантной химиотерапии;

— цитологически определяемые опухолевые клетки в перитонеальных смывах при лапароскопии после неоадьювантной химиотерапии;

— отказ пациента от дальнейшего участия в протоколе исследования.

Дизайн исследования

— Н0 (нулевая гипотеза) — применение метода РІРАС в комплексном лечении местнораспространенного РЖ по результатам общей выживаемости больных превосходит стандартное лечение.

Н1 (альтернативная гипотеза) — применение метода РІРАС в комплексном лечении местнораспространенного РЖ не улучшает результатов общей выживаемости в сравнении со стандартным лечением

Дизайн исследования

Больные из группы активного контроля подвергаются следующим видам лечения: периоперационной химиотерапии и гастрэктомии с лимфодиссекцией D2.

Больные из экспериментальной группы (группа РІРАС): периоперационной химиотерапии, гастрэктомии с лимфодиссекцией D2 и интраоперационной аэрозольной химиотерапией под давлением цисплатина в дозе 7,5 мг/м² и доксорубицина — 1,5 мг/м².

Наблюдение за пациентами осуществляется в течение послеоперационного периода в стационаре и в течение последующих 5 лет амбулаторно.

Этические принципы проведения исследования. Анализ данных обследований, проведенного лечения производится только при наличии информированного согласия пациента на обработку персональных данных, данные обезличиваются. Персональные данные не передаются третьим лицам в соответствии с федеральным законом от 27 июля 2006 № 152-ФЗ «О персональных данных».

Пациенты имеют право в любое время отозвать свое согласие и прекратить участие в исследовании без ущерба для дальнейшего лечения. Участие пациента в исследовании может быть прекращено в любой момент по решению исследователя.

Описание процедуры рандомизации. Включение пациентов производится в результате скрининга и определения соответствия пациентов критериям исследования. Рандомизация пациентов и обработка данных осуществляется в центре обработки данных ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Все пациенты распределяются согласно рандомизации 1:1 на две равные группы по 152 человека. Общее количество включенных пациентов составит 304 человека. Пациенты ран-

домизируются в соотношении один к одному: на группу активного сравнения (группа РІРАС: неоадьювантная химиотерапия — гастрэктомия с диссекцией лимфатических узлов D2 — РІРАС и группу активного контроля: неоадьювантная химиотерапия — гастрэктомия с лимфодиссекцией D2 без РІРАС (см. рис. 1).

Адьювантная химиотерапия проводится по результату патоморфологического исследования операционного материала в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению РЖ [11, 12].

Описание методики. Стадирующая лапароскопия и взятие перитонеальных смывов. Стадирующая лапароскопия осуществляется дважды за период исследования. Первый раз стадирующая лапароскопия выполняется после первичного обследования пациента, если по результатам инструментальных методов исследования отсутствуют явные критерии невключения пациента в исследование: фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) с биопсией, компьютерная томография (КТ) груди, живота и малого таза с контрастированием. После визуального осмотра всех доступных отделов брюшной полости, при отсутствии видимых метастазов, проводится смыв с брюшины: брюшная полость орошается 2000 мл 0,9% раствора NaCl (нормальный физиологический раствор) — по 500 мл на каждый из квадрантов и оставляется в брюшной полости на 30 мин. Затем вся жидкость аспирируется из четырех разных квадрантов брюшной полости: левый верхний квадрант — правый верхний квадрант — левый нижний квадрант — правый нижний квадрант. Вся собранная жидкость отправляется в цитологическую лабораторию, где осуществляется ее цитологический анализ. Второй раз стадирующая лапароскопия осуществляется после завершения неоадьювантной химиотерапии, непосредственно перед рандомизацией и выполнением радикального оперативного вмешательства. При второй лапароскопии оценивается эффект от предоперационной химиотерапии, а именно: категория Т (наличие серозной инвазии, врастание в соседние органы), отсутствие отдаленных метастазов, с целью принятия решения об осуществимости радикального оперативного вмешательства. Осуществляется повторный смыв с брюшины по методике, указанной выше. При обнаружении опухолевых клеток при цитологическом исследовании пациент исключается из протокола исследования.

Предоперационная химиотерапия. Химиотерапевтическое лечение проводится согласно действующим клиническим рекомендациям Минздрава России [11, 12]. После получения заключения цитологического и иммуноцитохимического (ИЦХ) исследования операционного материала делается заключение о наличии по-

казаний к проведению неоадьювантной химиотерапии. Применяемая схема химиотерапевтического лечения FLOT (доцетаксел 50 мг/м²; оксалиплатин 85 мг/м²; кальция фолинат 200 мг/м²; 5-фторурацил 2600 мг/м² в/в) — 4 цикла каждые 2 нед.

Предоперационное обследование и подготовка. Предоперационное обследование и подготовка пациента к оперативному вмешательству проводится в соответствии с правилами, принятыми в центре. В случае необходимости проведения лечения, направленного на компенсацию сопутствующей патологии, оно проводится до включения пациентов в исследование.

Оперативное вмешательство. Операция проводится под эндотрахеальным наркозом, при возможности дополняется эпидуральной анестезией. Гастрэктомия выполняется открытым способом. Способы реконструкции пищеварительного тракта — любые общепризнанные. По завершении основного этапа операции (гастрэктомии или дистальной субтотальной резекции желудка, лимфодиссекции D2) брюшная полость осушается, проводится тщательный осмотр на гемостаз и наличие инородных тел в брюшной полости. Данные интраоперационной ревизии, основные этапы, выполненный объем операции, дата, время начала и конца вмешательства, объем кровопотери, наличие и объем гемотрансфузии регистрируются в протоколе операции, а также в индивидуальной регистрационной карте исследуемого.

Методика проведения внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением (PIPAC). По завершении основного этапа операции (гастрэктомии или дистальной субтотальной резекции желудка, лимфодиссекции D2) брюшная полость осушается, проводится тщательный осмотр на гемостаз и наличие инородных тел в брюшной полости. Брюшная полость ушивается наглухо, в параумбиликальной области устанавливается троакар с видеосистемой. В случае, если по завершению операции устанавливались дренажные трубки, последние перекрывают. Создается карбоксиперитонеум 12 мм рт. ст. Устанавливается дополнительный троакар размером 10 мм. Подключается форсунка-распылитель к ангиографическому инжектору высокого давления и вводится в 10 мм троакар. Проверяется герметичность брюшной полости. Начинается подача растворов химиопрепаратов: Цисплатин в дозе 7,5 мг/м² вводится в растворе натрия хлорида (NaCl) 0,9% общим объемом 150 мл; доксорубин — в дозе 1,5 мг/м² в растворе NaCl 0,9% общим объемом 50 мл. Введение осуществляется со скоростью 30 мл/мин, максимальное давление 200 psi. Процесс введения препаратов контролируется по монитору. В течение всего процесса введения химиопрепарата осуществ-

ляется равномерное перемещение форсунки по кругу во все отделы брюшной полости. Карбоксиперитонеум поддерживается в течение 30 мин. По окончании сеанса аэрозоль эвакуируется отсосом в закрытую систему сброса медицинских газов через 2 последовательно установленных микропористых фильтра. Троакары удаляются с ушиванием мест проколов. Дренажная трубка открывается спустя 30 мин после окончания оперативного вмешательства.

Послеоперационное лечение. Лечение в послеоперационном периоде проводится согласно стандартам, принятым в центре. Основные параметры течения послеоперационного периода указываются в индивидуальной регистрационной карте исследуемого (дата поступления и выписки, в случаях, если выписка задерживается по социальным показаниям, указывается дата, когда пациент мог быть выписан по медицинским показаниям, дата восстановления перистальтики, отхождения газов, начала перорального питания, двигательной активности, сроки пребывания в отделении реанимации, наличие и объем гемотрансфузий). В случае возникновения осложнений, последние классифицируются по классификации Clavien-Dindo. Лечение осложнений производится по принятым в каждом стационаре стандартам и определяется лечащим врачом. Информация о возникновении, течении и лечении осложнений заносится в индивидуальную регистрационную карту исследуемого.

Адьювантная химиотерапия. Назначается при наличии показаний согласно действующим клиническим рекомендациям лечения с учетом результатов гистологического исследования операционного материала [11, 12].

Наблюдение за пациентами. График визитов, обследования и наблюдения пациентов в ходе исследования представлен в таблице. Послеоперационное наблюдение включает выполнение КТ груди, живота и малого таза, ФГДС через 6 и 12 мес, далее ежегодно в течение периода наблюдения, а также осмотры или, при невозможности явки на осмотр, телефонные звонки через 30 дней после операции, далее каждые 3 мес в течение 5 лет после операции.

Во время наблюдения регистрируется развитие осложнений, этапы дополнительного лечения, выявленные рецидивы или прогрессирование основного заболевания. Рецидив или прогрессирование заболевания определяются при инструментальном выявлении местного рецидива (ФГДС, КТ) или отдаленных метастазов (КТ), серологический рецидив констатируется при повышении уровня РЭА более чем в 3 раза от базового уровня. Лечение рецидива или прогрессирования заболевания осуществляется в соответствии с существующими клиническими рекомендациями.

График визитов, обследования и наблюдения пациентов в ходе исследования

Вид исследования	Скрининг	Предоперационное обследование (после ХТ)	Операция	Послеоперационный период (6 дней)	1 месяц	3 мес	6 мес	12 мес	2 года	3 года	4года	5 лет
Информированное согласие	V											
Осмотр/Анамнез	V	V										
Осмотр/телефонный звонок					V	V	V	V	V	V	V	V
Фиброгастроскопия	V	V					V	V	V	V	V	V
Гистологическое заключение	V											
КТ груди, живота, малого таза	V	V				V	V	V	V	V	V	V
Онкомаркер РЭА	V	V				V	V	V	V	V	V	V
Лабораторные анализы	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
Заключение терапевта/анестезиолога	V	V										
Качество жизни	V			V	V	V	V	V	V	V	V	V
Планирование операции		V										
Нежелательные явления				V	V	V	V	V	V	V	V	V

Выполняется оценка качества жизни по валидизированным опросникам EORTC QLQ-C30. Пациентам, отказавшимся от лечения и наблюдения, будет предложено продолжение сбора данных об их здоровье и наблюдение без лечебных манипуляций.

Допускается отклонение сроков визитов: на 30 день ± 2 дня, остальные визиты \pm неделя. Данные о проведенных визитах вносятся в индивидуальную регистрационную карту исследуемого в течение 5 рабочих дней. Оценка качества жизни производится при помощи опросников, заполняемых пациентами до операции, на 30-й день, через 3 мес, через год, 3 года и 5 лет после операции.

Статистический анализ. На этапе планирования исследования при определении объема выборки использовались имеющиеся данные популяционных исследований выживаемости больных, согласно которым средняя 5-летняя выживаемость пациентов, страдающих РЖ составляет 55–65%. Предполагается увеличение 5-летней выживаемости при проведении РИРАС до 75–80%. При расчете объема выборки, исходя из предполагаемой выживаемости больных, в соответствии с двусторонним тестом уровня значимости $\alpha=0,05$, мощностью исследования 80% и с учетом прогнозируемой 10% поправки на несоответствие (исключение пациентов из протокола до окончания лечения), объем выборки составил 304 пациента. Предполагая наличие возможной раз-

ницы в 5-летней выживаемости в 10–15%, вывод о превосходстве тактики лечения посредством добавления к комплексному лечению интраоперационной внутрибрюшинной аэрозольной химиотерапии под давлением (РИРАС) будет сделан при простом статистическом превосходстве выживаемости в группе активного сравнения (РИРАС) над группой активного контроля.

Обсуждение и заключение

В настоящее время существует вопрос, каким образом, помимо стандартного комплексного лечения при местно-распространенном РЖ, можно уменьшить риск развития перитонеального канцероматоза и улучшить показатели общей и безрецидивной выживаемости у пациентов, перенесших радикальное лечение.

На современном этапе в мире существуют несколько вариантов регионарных воздействий, основными из которых являются методика внутрибрюшинной химиогипертермической перфузии (НИРЕС) и внутрибрюшинной аэрозольной химиотерапии (РИРАС), применение которых в дополнение к существующим подходам улучшает результаты лечения пациентов РЖ [13–15].

Имеются исследования, которые демонстрируют увеличение безрецидивной выживаемости и снижение частоты перитонеального метастазирования практически в 2 раза у пациентов, по-

лучивших HIPEC после D2 гастрэктомии [16]. Внутривнутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (PIPAC) — новая технология доставки химиопрепаратов к опухолевым узлам на поверхности брюшины, которая согласно проведенным исследованиям может иметь некоторые преимущества перед HIPEC. Ввиду относительной новизны метода публикаций по данной методике сравнительно мало, к тому же они относятся прежде всего к доказательству безопасности метода [9, 17]. Показано, что метод PIPAC достоверно снижает индекс перитонеального канцероматоза (peritoneal cancer index — PCI) и объем опухолевого асцита, а также увеличивает медиану выживаемости у пациентов с РЖ и вторичным поражением брюшины, обладает кумулятивным эффектом за счет возможности повторного использования [18]. При этом отсутствуют рандомизированные клинические исследования по изучению долгосрочных онкологических результатов PIPAC при применении методики в качестве профилактической меры при местно-распространенном РЖ. Данный аспект побудил авторов к настоящему рандомизированному исследованию, посвященному проведению методики PIPAC больным с местно-распространенным РЖ с высоким риском развития карциноматоза брюшины в адьювантном режиме в дополнение к стандартному лечению.

Проводимое в настоящее время одноцентровое, проспективное, рандомизированное клиническое исследование GASPACCO предоставит возможность уточнить преимущества применения метода интраоперационной внутривнутрибрюшной аэрозольной химиотерапии PIPAC в комплексном лечении местно-распространенного РЖ с негативными результатами цитологического исследования при перитонеальном смыве, по сравнению со стандартным лечением, согласно современным принципам доказательной медицины.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов

Финансирование

Разработка дизайна исследования, анализ и обработка полученных данных финансируются в рамках государственного финансирования научной деятельности в ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

ЛИТЕРАТУРА

- Moraga-Serrano PE. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2016: a systematic analysis for the global burden of disease study // JAMA Oncol. 2018.
- Glehen O, Gilly FN, Arvieux C et al. Association Française de Chirurgie. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy // Ann Surg Oncol. 2010;17(9):2370–7. doi:10.1245/s10434-010-1039-7.
- Lee JH, Kim JG, Jung HK et al. Clinical practice guidelines for gastric cancer in Korea: an evidence-based approach // J Gastric Cancer. 2014;14(2):87–104.
- Rau B, Brandl A, Piso P et al. Peritoneal metastasis in gastric cancer: results from the German database // Gastric Cancer. 2020;23(1):11–22.
- Fujitani, Kazumasa et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial // The Lancet Oncology. 2016;17(3):309–318.
- Kok HP et al. Heating technology for malignant tumors: A review // International Journal of Hyperthermia. 2020;37(1):711–741.
- Zhuang Xuhui, He Yuewen, Ma Wuhua. Prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy may benefit the long-term survival of patients after radical gastric cancer surgery // Scientific Reports. 2022;12:2583. doi:10.1038/s41598-022-06417-y
- Zhang JF, Lv L, Zhao S et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) Combined with Surgery: A 12-Year Meta-Analysis of this Promising Treatment Strategy for Advanced Gastric Cancer at Different Stages // Ann Surg Oncol. 2022;29:3170–3186.
- Girardot-Miglierina, Arnaud, Clerc, Daniel, Alyami, Mohammad, Villeneuve, Laurent, Sgarbura, Olivia, Reymond, Marc-André, Hübner, Martin and on behalf of the ISSPP PIPAC study group. Consensus statement on safety measures for pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy // Pleura and Peritoneum. 2021;6(4):139–149. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04595929>
- Бесова Н.С., Калинин А.Е., Неред С.Н. и др. Рак желудка: клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». 2020. URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_zheludka [Besova NS, Kalinin AE, Nered SN et al. Gastric cancer. Clinical recommendations. The Ministry of Health of the Russian Federation. The All-Russian National Union «Association of Russian oncologists», the All-Russian Social Action Organization «Russian Community of Clinical Oncology». 2020 (In Russ.)]. URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_zheludka
- Бесова Н.С., Трякин А.А., Артамонова Е.В и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2021;11:21 [Besova NS, Tryakin AA, Artamonova EV et al. Practical Recommendations on Drug Treatment for Gastric Cancer // Malignant tumors: Practical Recommendations RUSSCO #3s2. 2021;11:21 (In Russ.)].
- Nadiradze G, Giger-Pabst U, Zieren J et al. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with low-dose cisplatin and doxorubicin in gastric peritoneal metastasis // J Gastrointest Surg. 2016;20:367–73. doi:10.1007/s11605-015-2995-9
- Sun J, Song Y, Wang Z et al. Benefits of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with serosal inva-

- sion in gastric cancer: a meta-analysis of the randomized controlled trials // *BMC Cancer*. 2012;12(1):526.
15. Wagner AD, Syn NL, Moehler M et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer // *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8(8):CD004064.
 16. Desiderio J, Chao J, Melstrom L et al. The 30-year experience – a meta-analysis of randomised and high-quality non-randomised studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer // *Eur J Cancer*. 2017;79:1–14.
 17. Khomyakov V, Ryabov A, Ivanov A et al. Bidirectional chemotherapy in gastric cancer with peritoneal metastasis combining intravenous XELOX with intraperitoneal chemotherapy with low-dose cisplatin and doxorubicin administered as a pressurized aerosol: an open-label, phase-2 study (PIPAC-GA2) // *Pleura Peritoneum*. 2016;1:159–166.
 18. Solass W., Kerb R., Muerdter T et al. Reymond Intra-peritoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: first evidence for efficacy // *Ann. Surg. Oncol*. 2014;21(2):553–559.

Поступила в редакцию 08.08.2022 г.
Получена после доработки 20.09.2022 г.

*A.A. Zakharenko, M.A. Beliaev, I.V. Vervekin,
S.F. Bagnenko*

Application of the method of intraoperative intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in complex treatment of locally advanced gastric cancer with cytologically negative peritoneal lavages: the protocol for GASPACCO clinical trial

First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Russia

Abstract. Concept of regional impact on tumor cells, based on the delivery of high doses of a chemotherapeutic drug with

an acceptable level of systemic toxicity directly into the peritoneum, is thought to be a promising strategy for prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis.

Intra-abdominal pressurized aerosol chemotherapy (PIPAC — Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy) is a new technology for delivering a chemotherapy drug to the peritoneum for prophylactic purposes in case of advanced gastric cancer, the efficacy and safety of which has not yet been confirmed in randomized clinical trials.

Materials and methods. The clinical trial protocol GASPACCO (Oncological Benefits of PIPAC in Patients With T3-4 Gastric Cancer Cyt-), initiated by First Pavlov State Medical University of St. Petersburg has been presented. The clinical trial has been registered on the ClinicalTrials.gov portal under NCT04595929 number.

The study design: a single-center, prospective, randomized clinical trial evaluating the benefits of the intraoperative intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) method in the course of the complex treatment of locally advanced T3-4 gastric cancer and/or with regional lymph nodes affected without distant metastases and negative cytology from peritoneal lavage (cyt-), as compared to standard treatment.

Primary endpoint of the study is overall survival (during the follow-up). Secondary endpoints of the study are recurrence-free survival, incidence of peritoneal carcinomatosis, incidence of serious adverse events, quality of the patients' life during the postoperative period (EORTC QLQ-C30), intensity of pain syndrome, postoperative mortality and complications.

Materials and methods. Randomization 1:1 for inclusion of 152 patients in each of two arms: the PIPAC group of the active comparison (4 cycles of neoadjuvant chemotherapy FLOT — gastrectomy with D2 lymph nodes dissection - PIPAC) and the active control group (neoadjuvant chemotherapy - gastrectomy with D2 lymph nodes dissection without PIPAC).

Results and discussion. In order to assess the benefits of using the PIPAC method in the course of complex treatment of locally advanced cancer, as compared to standard treatment, 304 patients with locally advanced gastric cancer are planned to be included in the GASPACCO clinical trial.

Key words: gastric cancer, PIPAC, regional chemotherapy, randomized trial

Сведения об авторах

Захаренко Александр Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой онкологии, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, 9516183@mail.ru

Беляев Михаил Алексеевич, канд. мед. наук, научный сотрудник, руководитель отделения абдоминальной онкологии, зам. главного врача клиник по онкологии, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, 8628926@mail.ru

Вервекин Илья Валерьевич, ординатор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, iivervekin@yandex.ru

Багненко Сергей Федорович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, ректор ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, rector@1spbmgmu.ru

Aleksandr Anatol'evich Zakharenko, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, 6–8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia, 9516183@mail.ru

Mikhail Alekseevich Beliaev, MD, PhD, Researcher, Head of the Department of Abdominal Oncology, Deputy Head Physician of oncology clinics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, 6–8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia, 8628926@mail.ru

Ilya Valerievich Vervekin, MD, Resident of the Department of Oncology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, 6–8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia, iivervekin@yandex.ru

Sergei Fedorovich Bagnenko, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, Professor, Rector of First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, 6–8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia, rector@1spbmgmu.ru

*С.Е. Титов^{1,2,3}, С.А. Лукьянов⁴, Е.С. Козорезова⁵, П.С. Деменков^{3,6}, С.В. Сергийко⁴,
Ю.А. Веряскина^{1,6}, С.Л. Воробьев⁵, И.В. Слепцов⁷, А.В. Гостимский⁸*

Валидация дооперационной диагностики злокачественных опухолей щитовидной железы с помощью молекулярного классификатора

¹ ФГБУ «Институт молекулярной и клеточной биологии» Сибирского отделения РАН, г. Новосибирск

² АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск

³ ФГБОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» Минздрава России, г. Новосибирск

⁴ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск

⁵ ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики», Санкт-Петербург

⁶ Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН, г. Новосибирск

⁷ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

⁸ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург

Введение. Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) узлов щитовидной железы под УЗ-контролем с последующим цитологическим исследованием является основным способом оценки риска злокачественности этих образований. При этом неопределенные и подозрительные на опухоль цитологические заключения (Bethesda III, IV) являются показанием для направления пациентов на оперативное лечение, в части случаев избыточное. Анализ молекулярных маркеров в материале ТАБ в дополнение к цитологическому исследованию — многообещающий способ улучшения предоперационной диагностики узлов щитовидной железы.

Целью исследования стало повышение точности дооперационной диагностики опухолей щитовидной железы.

Материалы и методы. В данной работе на основании ретроспективного многоцентрового слепого исследования проведена валидация диагностических возможностей отечественного молекулярно-генетического теста (МГТ), разработанного для дифференциальной диагностики опухолей щитовидной железы. Тест основан на оценке относительных уровней экспрессии генов GCM2 и NMGA2, уровней микроРНК-146b, -221, -375, -31 и -551b, соотношения митохондриальной и ядерной ДНК, а также определение соматической мутации V600E в гене BRAF. Анализировано 329 цитологических образцов, из них: 22 (6,7%) с заключением Bethesda II, 226 (68,7%) Bethesda IV, 6 (1,8%) Bethesda V и 75 (22,8%) Bethesda VI.

Результаты. В нашем исследовании получились следующие диагностические характеристики для выявления злокачественных опухолей молекулярным тестом: специфичность — 90,8%, чувствительность — 86,9%, положительная предсказательная ценность — 82,3%, отрицательная предсказательная ценность — 93,4%. При выявлении молекулярным тестом папиллярного рака общая точность — 96,6%, фолликулярного рака — 94,4%, медуллярного рака — 100%, Гюртлеклеточного рака — 96,9%.

Заключение. Проведенное исследование демонстрирует возможность выявления и типирования опухолей щитовидной железы с помощью панели из небольшого числа молекулярных маркеров, выявляемых в цитологических препаратах с помощью ПЦР в реальном времени. Точность отечественного МГТ сопоставима с зарубежными аналогами.

Ключевые слова: фолликулярная опухоль щитовидной железы, рак щитовидной железы, молекулярно-генетическое тестирование

Введение

Основным методом дооперационной диагностики узлов ЩЖ является тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия под контролем УЗИ с последующим цитологическим исследованием полученного аспирата. Исследование требует глубоких знаний цитопатолога, вместе с тем, даже при адекватном заборе материала, до 30% цитологических репортов оказываются неопределенными с онкологических позиций [1], поскольку цитологических признаков недо-

статочны для убедительного разделения доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы и опухолеподобных процессов. Система Bethesda, разработанная Национальным институтом рака США в 2009 г. и пересмотренная в 2017 г., широко используется в современной клинической практике и включает в себя три категории «неопределенных» заключений: Bethesda III (фолликулярные изменения неясного значения), Bethesda IV (фолликулярная неоплазия или подозрение на нее), Bethesda V (подозрение на злокачественную опухоль); при этом узлы в этих группах имеют широкий диапазон риска злокачественности (от 6 до 40%) [2].

В течение последнего десятилетия для большинства цитологически неопределенных узлов щитовидной железы (в меньшей степени для группы Bethesda III, в большей степени для групп IV, V) обычной практикой было хирургическое вмешательство [3]. Учитывая высокие риски избыточности самого вмешательства или его объема, а также затраты, связанные с операциями, во многих странах были предприняты попытки разработки дополнительных исследований, в частности молекулярных тестов, для дооперационного уточнения риска злокачественного поражения щитовидной железы. Основной целью молекулярного тестирования на дооперационном этапе является исследование неопределенных цитологических образцов ТАБ и выявление пациентов, для которых хирургическое лечение может быть избыточным в связи с установленными минимальными рисками наличия рака. Для достижения этой цели требуется, чтобы тест обладал высокой чувствительностью и, соответственно, высоким отрицательным прогностическим значением. Согласно клиническим рекомендациям Американской тиреологической ассоциации (ATA) 2020 г., в настоящее время применение молекулярно-генетического тестирования при неопределенных результатах ТАБ необходимо рассматривать как обязательное при установлении показаний к операции. Наиболее изученными и применяемыми молекулярно-генетическими тестами (МГТ) на рынке США и Европы на сегодня являются Afirma GSC, ThyGenXpThyraMir и ThyroSeq [4]. Молекулярное тестирование на данный момент не стандартизовано, используется несколько подходов: выявление соматических точечных замен (например, в генах *BRAF* и *RAS*) и транслокаций (например, *RET-PTC*, *PAX8-PPAR γ*) [5, 6], оценка экспрессии белок-кодирующих генов [7] или микроРНК [8], или же комплексы, объединяющие анализ соматических мутаций, уровней мРНК и микроРНК [9].

В требованиях NCCN для определения тактики ведения пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы указано, что МГТ по

диагностической точности должен быть не хуже цитологического заключения Bethesda II, то есть «пропускать» не более 5% злокачественных опухолей щитовидной железы на дооперационном этапе, что соответствует предсказательной ценности отрицательного результата (ПЦОР) 95% [10]. Если принять во внимание, что положительная предсказательная ценность цитологического исследования узлов щитовидной железы отнесенных к категории «неопределенных» (Bethesda III, IV) не превышает 30%, то любой МГТ, где ПЦПР будет выше 30% уже имеет огромное клиническое значение для снижения количества ненужных операций. Таким образом, для клинического использования МГТ должен иметь ПЦОР выше 95%, ПЦПР выше 30%.

Наиболее полно диагностическую ценность зарубежных МГТ раскрывает метаанализ 2021 г., проведенный на основании 35 исследований, опубликованных с 2012 по 2019 г., который обобщает данные от 7565 пациентов [11]. Показатели чувствительности и специфичности для тестов Afirma (GSC), ThyGenX+ThyraMir и ThyroSeq version 3 составили соответственно 91 и 68%, 89 и 85%, 94 и 82%.

В опубликованной недавно нами работе был предложен вариант диагностического теста, позволяющего повысить точность выявления и типирования злокачественных опухолей ЩЖ с помощью анализа ряда молекулярных маркеров в материале цитологических образцов: гена *GCM2* для разделения образцов щитовидной и паращитовидной железы, онкогена *HMG2*, миРНК-146b, -221, -375, соотношения митохондриальной и ядерной ДНК, а также определения мутации *BRAF V600E* [12]. В ходе дальнейших проверок данного алгоритма выяснилось, что для некоторых подтипов папиллярного рака этих маркеров недостаточно (в частности, при солидном варианте, опухоль зачастую определяется как доброкачественная). В связи с этим, алгоритм был модифицирован, в панель маркеров включены дополнительно две миРНК, уровень экспрессии которых при папиллярном раке повышается: миРНК-31 и -551b [13]. Целью представленной работы было определение диагностических характеристик модифицированного молекулярно-генетического теста (МГТ) на материале цитологических образцов в рамках ретроспективного слепого многоцентрового исследования.

Цель работы — повышение точности дооперационной диагностики опухолей щитовидной железы.

Материалы и методы

В этом ретроспективном исследовании использовались цитологические материалы ТАБ пациентов из трех медицинских учреждений: Южно-Уральского государ-

ственного медицинского университета (г. Челябинск), Санкт-Петербургского государственного педиатрического университета и Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета.

Исследование было одобрено этическим комитетом Южно-Уральского государственного медицинского университета — протокол № 3 от 18.04.2019 г. Материал был получен в соответствии с положениями действующего законодательства РФ, от каждого пациента было получено информированное добровольное согласие, все данные были депersonализованы.

Ретроспективный цитологический и гистологический материал направлялся в Клинику высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета, где каждому случаю присваивался новый уникальный номер, а прежняя информация со стекол удалялась.

Критерии включения в исследование: возраст пациента — 18 лет и более, наличие информативного цитологического препарата (категории Bethesda II, III, IV, V, VI).

Пересмотр цитологических и гистологических препаратов проводился в ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики (Санкт-Петербург). Исследовали цитологические препараты, приготовленные традиционным способом с фиксацией и окраской цитологических препаратов азур-эозиновым красителем по методике Май-Грюнвальда-Гимза; оценку клеточного состава аспирата узловых образований ЩЖ — в соответствии с критериями международной классификации, принятой для оценки узловых образований щитовидной железы и стандартизации заключений The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology, Second Edition, 2017 г. Все цитологические образцы были исследованы сертифицированными цитопатологами. При пересмотре цитологических препаратов было исключено 24 образца плохого качества (низкая клеточность (менее 200 клеток), критические дефекты пробоподготовки или окраски цитологических препаратов).

Пересмотренные цитологические препараты были направлены на молекулярное исследование до этапа сопоставления результатов дооперационного цитологического и гистологического исследований операционного материала.

Общее количество образцов, отправленных на молекулярное исследование — 366 стеклопрепаратов.

Так же проводился ретроспективный анализ гистологических препаратов узловых образований щитовидной железы, цитологическое исследование которых проводили на первом этапе. Гистологические срезы получены из FFPE (фиксированные в формалине парафинизированные образцы). При ретроспективном анализе были исключены из исследования недостаточные информативные препараты (при предоставлении нерепрезентативных препаратов, при предоставлении недостаточного для точной диагностики количества вырезанного операционного материала), а также в случаях наличия двух разных опухолей в одной прооперированной доле щитовидной железы. Таким образом, на этапе пересмотра было исключено 8 гистологических образцов, не отвечающих критериям отбора.

Кроме того, 19 образцов были исключены при молекулярном исследовании по причине недостаточного количества выделенных нуклеиновых кислот (<5 нг/мкл тотальной РНК).

После выполнения молекулярно-генетических исследований было произведено сопоставление цитологических, гистологических и молекулярных результатов. При анализе и сопоставлении выявлено, что один из центров не предоставил гистологические препараты для 10 образцов. Эти случаи были исключены из исследования.

Таким образом, в работе было использовано 329 цитологических образцов: цитологическое заключение Bethesda II в 22 (6,7%), Bethesda IV в 226 (68,7%), Bethesda V в 6 (1,8%) и Bethesda VI в 75 (22,8%) (рис. 1). По типам патологических процессов получено следующее распределение: доброкачественное образование (ДО) — 32 случая, фолликулярная аденома (ФА) — 125, Гюртлеклеточная аденома (ГКА) — 60, фолликулярная карцинома (ФК) — 9, Гюртлеклеточная карцинома (ГКК) — 10, папиллярная карцинома (ПК) — 76, медуллярная карцинома (МК) — 10, неоплазии паращитовидной железы (НПЩЖ) — 5, низкодифференцированная карцинома (НДК) — 1, анапластическая карцинома (АК) — 1. Доля рака щитовидной железы составила 32,5%. Мужчин было 52 (15,8% случаев), средний возраст 51 (18–83) лет, женщин — 277 случаев (84,2% случаев), средний возраст 52 (18–86) лет.

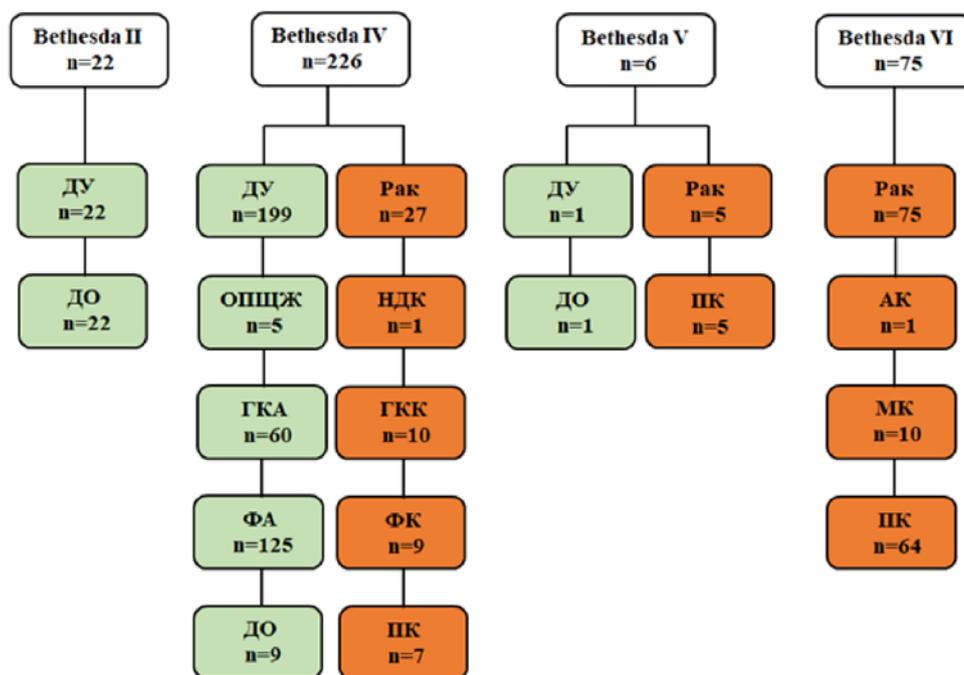


Рис. 1. Сравнение предоперационных цитологических и послеоперационных гистологических заключений

Диагностический алгоритм с использованием МГТ, ранее описанный [14], был использован с некоторыми изменениями (рис. 2). В блок дерева принятия решения для определения риска злокачественности был введен критерий «повышенное содержание миР-146b», но с дополнительной проверкой критерия «повышенное содержание миР-551b ИЛИ миР-31» для исключения ложноположительных результатов. Кроме того, в блок дерева принятия решения введено определение мутации V600E в гене BRAF.

Таким образом, данный классификатор позволяет распределить все цитологические образцы на следующие группы: доброкачественный узел, включающая доброкачественные образования и фолликулярные опухоли без маркеров злокачественности (ФА и ГКА); злокачественные, которые в свою очередь делятся на: папиллярные карциномы, медуллярные карциномы, Гюртлеклеточные карциномы и фолликулярные опухоли с маркерами злокачественности (ФО-МЗ), в последнюю группу входят фолликулярные раки и часть фолликулярных вариантов папиллярного рака. Анапластические и низкодифференцированные карциномы данным классификатором как отдельные типы не определяются, но, если определяются как злокачественные, то в зависимости от набора молекулярных маркеров, попадают в группу ПР или ФО-МЗ.

Нуклеиновые кислоты экстрагировали с цитологических стеклопрепаратов [10]: высушенный цитологический препарат промывали в микроцентрифужной пробирке с тремя порциями гуанидинового лизирующего буфера объемом 200 мкл. Образец энергично перемешивали и инкубировали в термостакане в течение 15 мин при 65 °С. Затем добавляли равный объем изопропанола. Реакцион-

ный раствор тщательно перемешивали и выдерживали при комнатной температуре в течение 5 мин. После центрифугирования в течение 10 мин при 14 000 g надосадочную жидкость удаляли, а осадок промывали 500 мкл 70% этанола и 300 мкл ацетона. Наконец, РНК растворяли в 200 мкл деионизированной воды. Если образцы РНК не анализировались немедленно, их хранили при температуре -20 °С до дальнейшего использования. Концентрацию общей РНК в каждом образце измеряли на флуориметре Qubit (Invitrogen, США) с помощью набора Qubit RNA HS Assay Kit. Образцы исключались из анализа, если концентрация общей РНК была ниже 5 нг/мкл.

Оценка относительных уровней экспрессии генов *GCM2* и *HMGA2* (нормализованных к гену *PGK1*), уровней микроРНК-146b, -221, -375, -31 и -551b (нормализованных к среднему геометрическому содержанию микроРНК 29b, 23a и 197) и соотношения митохондриальной и ядерной ДНК, а также определение соматической мутации V600E в гене BRAF были проведены, как описано ранее [12].

Данные обрабатывались в Excel (Microsoft, США) или Statistica 9.1 (StatSoft Inc., США). Диагностические характеристики определяли с помощью стандартных таблиц 2×2, сравнивающих качественные результаты бинарных молекулярных тестов (положительные или отрицательные) относительно эталонных стандартных диагнозов, сделанных при гистологическом исследовании. Доверительные интервалы для чувствительности, специфичности и точности были рассчитаны с помощью метода Клоппера–Пирсона. Доверительными интервалами для прогнозируемых значений являются доверительные интервалы, приведенные в [15].

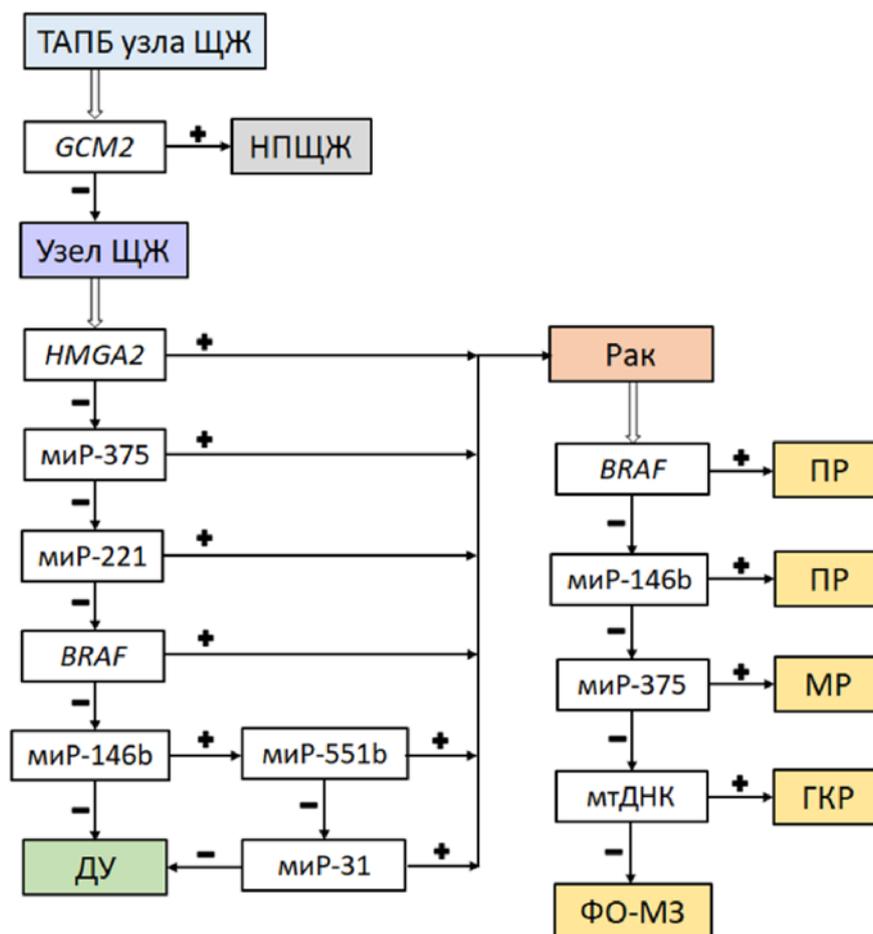


Рис. 2. Дерево решений для классификации образцов на доброкачественные и злокачественные с последующим типированием рака. (+/-) означает превышение/не превышение установленного порогового значения или идентификацию/не идентификацию мутации BRAF V600E

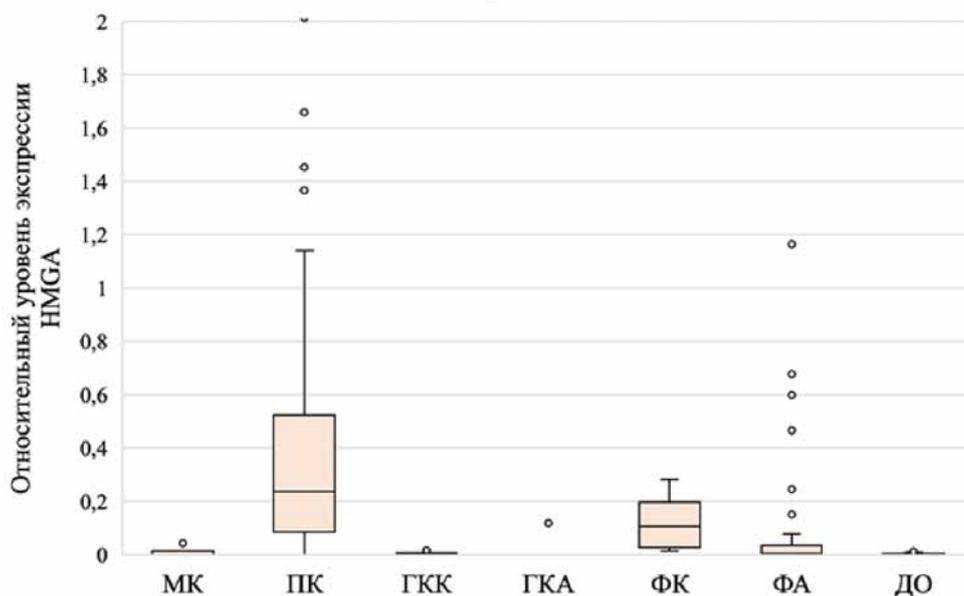


Рис. 3. Экспрессия мРНК HMGA2 при зобе и опухолях щитовидной железы. На рисунке представлены медианное значение, верхний и нижний квартили, диапазон без выбросов и выбросы (кружки)

Результаты

Уровни экспрессии HMGA2 в разных типах опухолей представлены на рис. 3.

Полученные в этой работе результаты хорошо согласуются с теми данными, которые были нами получены в предыдущем исследовании [13]: повышение уровня экспрессии *HMGA2* характерно для ПК и ФК, но не характерно для МК и ГКК. Однако, среди ФА также встретилось несколько ($n=11$; 8,8%) образцов с повышенным уровнем экспрессии *HMGA2*. В то же время для ГКА повышение уровня экспрессии *HMGA2* оказалось редким событием ($n=1$; 1,7%).

Относительная экспрессия миРНК в разных типах опухолей представлена на рис. 4.

В некоторых типах опухолей выявлена определенная закономерность изменения экспрессии миРНК. Так, для ПК характерно повышение относительного уровня экспрессии миРНК-146b ($n=71$; 93,4%), миРНК-31 ($n=58$; 76,3%) и миРНК-551b ($n=56$; 73,7%).

Для медуллярной карциномы характерно значительное повышение уровня миРНК-375 (100%), причем, хотя уровень ее экспрессии повышается, например, и при ПК ($n=44$; 57,9%), размах изменений при МК значительно выше. Отношение среднего значения уровня миРНК-375 при МК и ПК — 109,2, а отношение минимального уровня при МК и максимально при ПК — 5,1.

Содержание миРНК-221 повышено при ПК ($n=21$; 27,6%), но особенно при ГКК ($n=6$; 60%). Повышенный уровень миРНК-221 был обнаружен также в ряде образцов в группе ГКА ($n=6$; 10%).

Отношение митохондриальной и ядерной ДНК в разных типах опухолей представлено на рис. 5.

Как и ожидалось, отношение мтДНК/ядДНК оказалось заметно повышено в ГКК и ГКА. Кроме того, отдельные образцы с высоким количеством мтДНК были выявлены среди ДО, ПК и, особенно, ФА. Если говорить о количестве образцов, значение мтДНК/ядДНК в которых превысило отсечку, установленную в нашем классификаторе, то для ГКК это 90% ($n=9$), ГКА — 41,7% ($n=25$), ФА — 2,4% ($n=3$). Медианное значения для ГКА — 3170, для ФА — 553, тем не менее диапазоны значений перекрываются, для ГКА — 220–19 756, а для ФА — 108–9476. Медианное значения для ГКК — 7248, для ФК — 465.

На рис. 6 показана диаграмма движения образцов в рамках данного исследования.

329 образцов было проанализировано с помощью МГТ, из них 5 относились к опухолям паращитовидной железы. Образцы классифицировали как паращитовидную железу на основании анализа экспрессии гена *GCM2*. В данной работе точность определения опухолей паращитовидной железы равна 100%.

Стратификация образцов ЩЖ с помощью молекулярного теста показала, что правильно были определены: 10 из 10 образцов МК (100%); 69 из 76 образцов ПК (90,7%), как рак — 72 образца (94,7%); 6 из 10 образцов ГКК (60%); 4 из 9 образцов ФК (44,4%), как рак — 5 образцов (55,5%); 32 из 32 образцов ДО (100%); 112 из 125 образцов ФА (88,3%) и 53 из 60 образцов ГКА (89,6%) — как доброкачественные.

Получившиеся диагностические характеристики для выявления рака и разных типов злокачественных опухолей ЩЖ приведены в таблице.

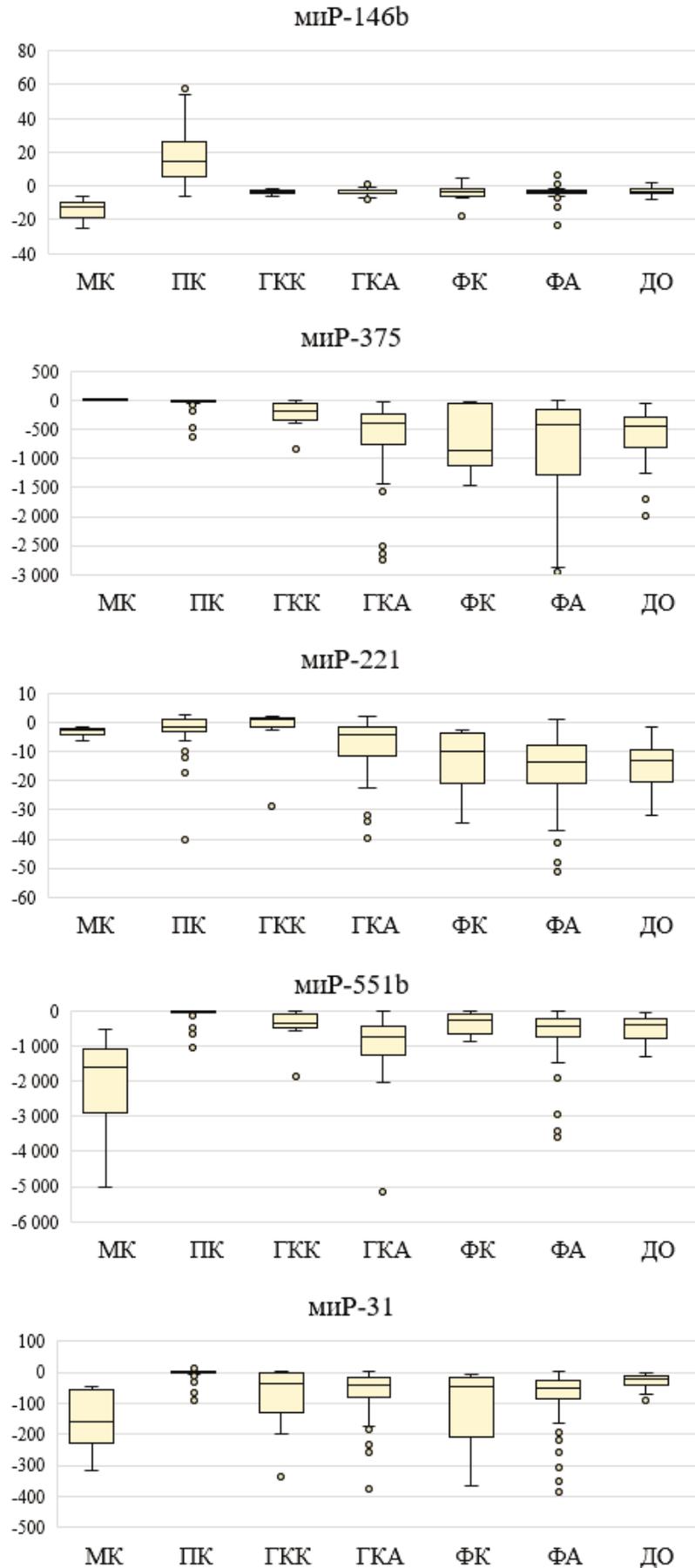


Рис. 4. Относительный уровень экспрессии 5 микроРНК при зобе и опухолях щитовидной железы. На рисунке представлено медианное значение, верхний и нижний квартили, диапазон без выбросов и выбросы (кружки)

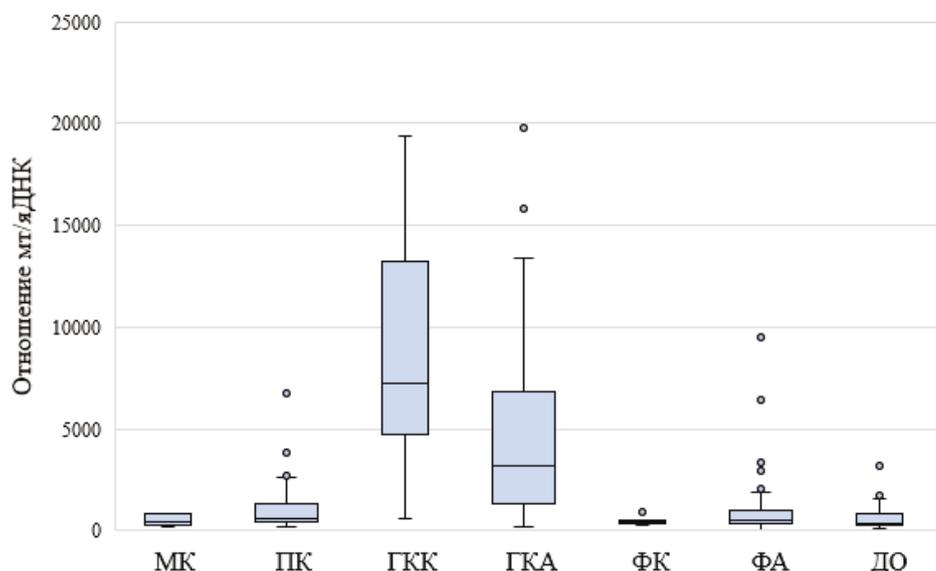


Рис. 5. Соотношение мтДНК/ядДНК при зобе и опухолях щитовидной железы. На рисунке представлено медианное значение, верхний и нижний квартили, диапазон без выбросов и выбросы (кружки)

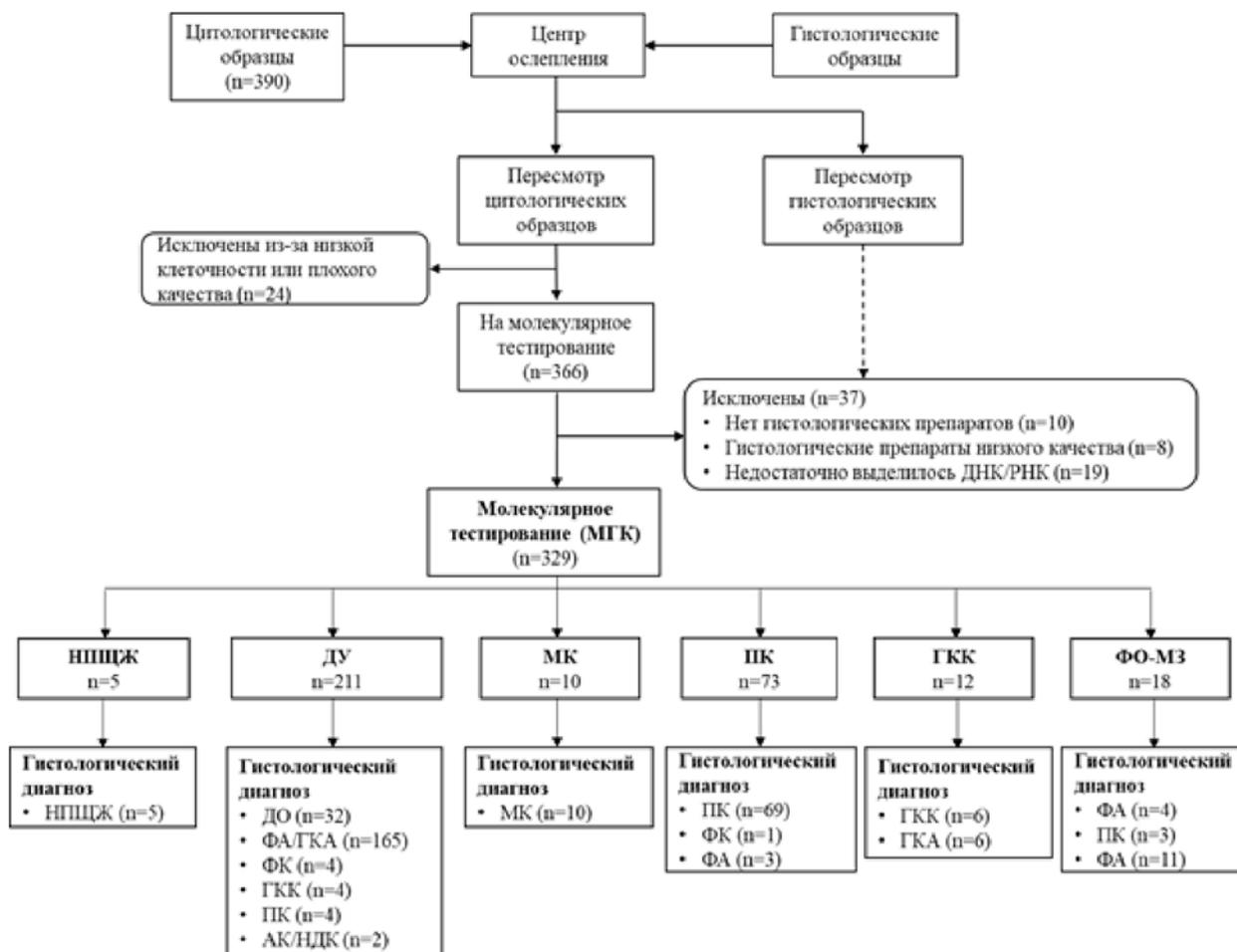


Рис. 6. Схема движения образцов данного исследования

Диагностические характеристики МГТ при выявлении рака среди образцов с неопределенной цитологией (цитологическими заключениями Bethesda IV, включая 95% ДИ) составили: специфичность — 90% (85–93,8%), чувствитель-

ность — 71,9% (53,2–86,2%), предсказательная ценность положительного результата (ПЦПР) — 53,5% (41,8–64,8%) и предсказательная ценность отрицательного результата (ПЦОР)– 95,2% (92–97,2%).

Диагностические характеристики молекулярного классификатора злокачественных опухолей (включая 95% доверительный интервал)

	Рак, n=107	МТС, n=10	ПК, n=76	ФК, n=9	ГКК, n=10
Специфичность, %	90,8	100,0	98,4	95,6	98,1
	(86,1–94,3)	(98,8–100,0)	(95,9–99,5)	(92,7–97,5)	(95,9–99,3)
Чувствительность, %	86,9	100,0	90,8	50,0	60,0
	(79,0–92,7)	(69,1–100,0)	(81,9–96,2)	(15,7–84,3)	(26,2–87,8)
Точность, %	89,5	100,0	96,6	94,4	96,9
	(85,6–92,6)	(98,9–100,0)	(94,0–98,3)	(91,4–96,7)	(94,4–98,5)
ПЦПР*, %	82,3	100,0	94,5	22,2	50,0
	(75,3–87,7)		(86,7–97,9)	(10,8–40,3)	(28,1–71,9)
ПЦОР**, %	93,4	100,0	97,2	98,7	98,7
	(89,6–95,8)		(94,5–98,6%)	(97,4–99,3)	(97,3–99,4)

Обсуждение

Цель молекулярно-генетического тестирования узлов щитовидной железы с неопределённым цитологическим результатом состоит в том, чтобы выделить пациентов, у которых риск злокачественного поражения низкий и которым может не применяться хирургическое лечение по онкологическим показаниям. Оценивая полученные результаты, можно констатировать, что 200 из 232 пациентов с цитологическим заключением Bethesda IV и Bethesda V, включённых в наше исследование, по данным последующего гистологического анализа не требовали хирургического лечения, при этом вероятность обнаружения рака в этой группе больных составила 13,8%. Из этих 200 образцов 180 (77,6% от всех пациентов с неопределённой цитологией) МГТ определил как доброкачественные, так что можно было ограничиться наблюдением за этими пациентами. В то же время молекулярный классификатор не выявил имеющийся по гистологическому заключению рак в 9 (3,9%) образцах: это 4 ГКК, 1 низкодифференцированная карцинома и 4 высокодифференцированные малоинвазивные фолликулярные карциномы. Такая частота соответствует доле риска недиагностированного рака ЩЖ среди узлов с цитологическим заключением Bethesda II [16, 17].

Заключение

Проведённая работа является первым слепым многоцентровым исследованием отечественного МГТ, которое подтвердило его клиническую эффективность в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы. Наши исследования подчеркивают, что решения об операции уже могут приниматься с учётом

результатов МГТ пациентов с неопределённым цитологическим заключением Bethesda IV, что должно привести к значительному снижению диагностических вмешательств на щитовидной железе. При этом отмечена недостаточная чувствительность теста к фолликулярному и Гюртлеклеточному раку, что заметно влияет на чувствительность теста и требует поиска дополнительных маркеров в отношении этой группы опухолей.

Вклад авторов:

Титов С.Е. — концепция и дизайн исследования, получение данных для анализа, интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, написание рукописи;

Лукьянов С.А. — концепция и дизайн исследования, сбор клинических данных, получение данных для анализа, интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, написание рукописи;

Козорезова Е.С. — концепция и дизайн исследования, валидация диагноза, получение данных для анализа;

Деменков П.С. — проверка подлинности данных, интерпретация данных;

Сергийко С.В. — концепция и дизайн исследования, техническая и административная поддержка, руководство исследованием;

Веряскина Ю.А. — получение данных, проверка подлинности данных;

Воробьев С.Л. — валидация диагноза, получение данных для анализа, техническая и административная поддержка;

Слепцов И.В. — техническая и административная поддержка, получение данных для анализа;

Гостимский А.В. — техническая и административная поддержка, получение данных для анализа.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование было финансировано в рамках государственного задания (ЕГИСУ НИОКТР № 121040100268-9), Российским научным фондом (проект № 20-14-00074), Институтом молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения РАН (проект FWGZ-2021-0014). Для обработки данных и расчетов использовались вычислительные ресурсы ЦКП «Биоинформатика» при поддержке бюджетного проекта № FWNR-2022-0020. Спонсорской поддержки исследование не имело.

ЛИТЕРАТУРА

- Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC et al. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis // *Acta Cytol.* 2012;56(4):333-339. doi:10.1159/000339959
- Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology // *Thyroid.* 2017;27:1341-6. doi:10.1089/thy.2017.0500
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association.* 2009;19(11):1167-214.
- Patel KN, Yip L, Lubitz CC et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults // *Ann Surg.* 2020;271(3):e21-e93. doi:10.1097/SLA.0000000000003580
- Nikiforova MN, Mercurio S, Wals A et al. Analytical performance of the ThyroSeq v3 genomic classifier for cancer diagnosis in thyroid nodules // *Cancer.* 2018;124:1682-1690.
- Beaudenon-Huibregtse S, Alexander EK, Guttler RB et al. Centralized molecular testing for oncogenic gene mutations complements the local cytopathologic diagnosis of thyroid nodules // *Thyroid.* 2014;24:1479-1487.
- Patel KN, Angell TE, Babiarz J et al. Performance of a Genomic Sequencing Classifier for the Preoperative Diagnosis of Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules // *JAMA Surg* Published online. 2018. doi:10.1001/jamasurg.2018.1153
- Santos MTD, Buzolin AL, Gama RR et al. Molecular Classification of Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology: Development and Validation of a Highly Sensitive and Specific New miRNA-Based Classifier Test Using Fine-Needle Aspiration Smear Slides // *Thyroid.* 2018 Nov 22.
- Lupo MA, Walts AE, Sistrunk JW et al. Multiplatform molecular test performance in indeterminate thyroid nodules // *Diagn Cytopathol.* 2020;48(12):1254-1264. doi:10.1002/dc.24564
- Haddad RI, Nasr C, Bischoff L et al. NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2018 // *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(12):1429-1440. doi:10.6004/jnccn.2018.0089
- Silaghi CA, Lozovanu V, Georgescu CE et al. Thyroseq v3, Afirma GSC, and microRNA Panels Versus Previous Molecular Tests in the Preoperative Diagnosis of Indeterminate Thyroid Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:649522. Published 13 May 2021. doi:10.3389/fendo.2021.649522
- Titov SE, Demenkov PS, Lukyanov SA. et al. Preoperative detection of malignancy in fine-needle aspiration cytology (FNAC) smears with indeterminate cytology (Bethesda III, IV) by a combined molecular classifier // *J Clin Pathol.* 2020;73(11):722-727. doi:10.1136/jclinpath-2020-206445
- Titov SE, Ivanov MK, Demenkov PS et al. Combined quantitation of HMG2 mRNA, microRNAs, and mitochondrial-DNA content enables the identification and typing of thyroid tumors in fine-needle aspiration smears // *BMC Cancer.* 2019;19:1010.
- Titov SE, Kozorezova ES, Demenkov PS et al. Preoperative Typing of Thyroid and Parathyroid Tumors with a Combined Molecular Classifier // *Cancers (Basel).* 2021;13(2):237. Published 11 Jan 2021. doi:10.3390/cancers13020237
- Mercaldo ND, Lau K.F, Zhou XH. Confidence intervals for predictive values with an emphasis to case-control studies // *Stat. Med.* 2007;26:2170-2183. doi:10.1002/sim.2677
- Reuters KB, Mamone MCOC, Ikejiri ES et al. Bethesda Classification and Cytohistological Correlation of Thyroid Nodules in a Brazilian Thyroid Disease // *Center. Eur Thyroid J.* 2018;7(3):133-138. doi:10.1159/000488104
- Park SY, Hahn SY, Shin JH et al. The Diagnostic Performance of Thyroid US in Each Category of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology // *PLoS One.* 2016;11(6):e0155898. Published 2016 Jun 27. doi:10.1371/journal.pone.0155898

Поступила в редакцию 17.06.2022 г.
Получена после доработки 09.08.2022 г.

*S.E. Titov^{1,2,3}, S.A. Lukyanov⁴, E.S. Kozorezova⁵,
P.S. Demenkov^{3,6}, S.V. Sergiyko⁴, Yu.A. Veryaskina^{1,6},
S.L. Vorobyev⁵, I.V. Sleptsov⁷, A.V. Gostimskii⁸*

Validation of preoperative diagnosis of malignant thyroid tumors using a molecular classifier

- ¹ Institute of Molecular and Cellular Biology of the Siberian Department of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia
- ² «Vector-Best», Novosibirsk, Russia
- ³ Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia
- ⁴ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia
- ⁵ National Center for Clinical Morphological Diagnostics, St. Petersburg, Russia
- ⁶ Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia
- ⁷ Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia
- ⁸ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Background. Fine needle aspiration biopsy (FNA) of thyroid nodules under ultrasound control followed by cytological examination is the main method to assess the risk of malignancy of these formations. At the same time, vague and suspicious cytological findings (Bethesda III, IV) are indications for referring patients for surgical treatment, and in some cases this will be excessive. The analysis of molecular markers in the FNA

material in addition to cytological examination is a promising way to improve the preoperative diagnosis of thyroid nodules.

Aim. The aim of the study was improving accuracy of preoperative diagnosis of thyroid tumors.

Materials and methods. The validation of the diagnostic capabilities of the domestic molecular genetic test (MGT), developed for the differential diagnosis of thyroid tumors, was carried out on the basis of a retrospective multicenter blind study. The test was based on the assessment of the relative levels of expression of GCM2 and HMGA2 genes, microRNA levels -146b, -221, -375, -31 and -551b, the ratio of mitochondrial and nuclear DNA, as well as the determination of somatic mutation V600E in the BRAF gene. 329 cytological samples were analyzed, which included: 22 (6.7%) with the conclusion of Bethesda II, 226 (68.7%) of Bethesda IV, 6 (1.8%) of Bethesda V, and 75 (22.8%) of Bethesda VI.

Results. The following diagnostic characteristics were obtained for detection of malignant tumors by means of a molecular test in the study: specificity — 90.8%, sensitivity — 86.9%, positive predictive value — 82.3%, negative predictive value — 93.4%. The overall accuracy was 96.6% for detecting of papillary cancer with the molecular test, 94.4% for follicular cancer, 100% for medullary cancer, and 96.9% for Hürthle cell carcinoma.

Conclusion. The performed study demonstrates the possibility of detecting and typing thyroid tumors with the use of a panel of a small number of molecular markers detected in cytological preparations with real-time PCR. The accuracy of the domestic MGT is comparable with foreign analogues.

Key words: follicular thyroid tumor, thyroid cancer, molecular genetic testing

Сведения об авторах

Титов Сергей Евгеньевич, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики, Институт молекулярной и клеточной биологии, Сибирское отделение РАН, 630090, г. Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева 8/2, titovse78@gmail.com

Лукьянов Сергей Анатольевич, канд. мед. наук, ассистент кафедры общей и детской хирургии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, 111111@mail.ru

Козорезова Евгения Сергеевна, врач клинической лабораторной диагностики, заместитель директора по развитию, ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики», Россия, 192283, Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, 8, корп. 2, лит. А, kozorezovaes@yandex.ru

Деменков Павел Сергеевич, канд. техн. наук, научный сотрудник лаборатории компьютерной протеомики, Институт цитологии и генетики, Сибирское отделение РАН, 630090, г. Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева 8/2, demps@bionet.nsc.ru

Сергейко Сергей Владимирович, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедры общей и детской хирургии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, ssv_1964@mail.ru

Веряскина Юлия Андреевна, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики, Институт молекулярной и клеточной биологии, Сибирское отделение РАН, 630090, г. Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева 8/2, microrna@inbox.ru

Воробьев Сергей Леонидович, канд. мед. наук, врач-патологоанатом, директор ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики», Россия, 192283 Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, 8, корп. 2, лит. А, slvorob@gmail.ru

Слепцов Илья Валерьевич, д-р мед. наук, главный специалист по эндокринологии и эндокринной хирургии, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет, 190103, Санкт -Петербург, наб. р. Фонтанки, 154, newsurgery@yandex.ru

Гостимский Александр Вадимович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей медицинской практики, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, gostimsky@mail.ru

Sergey Evgenievich Titov, PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Molecular Genetics of the Institute of Molecular and Cellular Biology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 8/2 Akad. Lavrent'eva Ave., Novosibirsk, 630090, Russia, titovse78@gmail.com

Sergey Anatolyevich Lukyanov, MD, PhD, Teaching Assistant of the Department of General and Pediatric Surgery of the South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 64 Vorovskogo str., Chelyabinsk, 454092, Russia, 111111@mail.ru

Evgeniya Sergeevna Kozorezova, MD, Physician of Clinical Laboratory of Diagnostics, Deputy Director for Development of LLC «National Center for / of Clinical Morphological Diagnostics», 8 Oleko Dundicha str., building 2A, St. Petersburg, 192283, Russia, kozorezovaes@yandex.ru

Pavel Sergeevich Demenkov, PhD, Researcher at the Laboratory of Computer Proteomics of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 8/2 Akad. Lavrent'eva Ave., Novosibirsk, 630090, Russia, demps@bionet.nsc.ru

Sergey Vladimirovich Sergiyko, MD., PhD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of General and Pediatric Surgery of the South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 64 Vorovskogo str., Chelyabinsk, 454092, Russia, ssv_1964@mail.ru

Yulia Andreevna Veryaskina, Researcher at the Laboratory of Molecular Genetics of the Institute of Molecular and Cell Biology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 8/2 Akad. Lavrent'eva Ave., Novosibirsk, 630090, Russia, micrna@inbox.ru

Sergey Leonidovich Vorobyov, MD, PhD, pathologist, Director of LLC «National Center of Clinical Morphological Diagnostics», 8 Oleko Dundicha str., building 2A, St. Petersburg, 192283, Russia, slvorob@gmail.ru

Ilya Valeryevich Sleptsov, MD, PhD, DSc, Chief Specialist in Endocrinology and Endocrine Surgery of Pirogov Clinic of High Medical Technologies of St. Petersburg State University, 190103, 154 Fontanka River Embankment, St. Petersburg, Russia, newsurgery@yandex.ru

Alexander Vadimovich Gostimsky, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of General Medical Practice at Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 194100, 2 Litovskaya str., St. Petersburg, Russia, gostimsky@mail.ru

Д.Ф. Омарова¹, А.Д. Зикирходжаев^{1,2,3}, Ф.Н. Усов², Ф.С. Хугаева², И.С. Дуадзе²,
А.Р. Босиева², П.И. Куприянов¹, И.В. Решетов¹, А.Д. Каприн^{3,4}

Онкологическая безопасность онкопластических резекций у больных раком молочной железы

¹ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

² МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск

Цель. Оценить онкологическую безопасность выполнения онкопластических резекций (ОПР) молочных желез у больных раком молочной железы.

Материалы и методы. Проведено ретро-проспективное когортное контролируемое клиническое исследование с включением 400 больных раком молочной железы 0–IIIС стадий, которым с 2013 по 2020 г. выполнено органосохраняющие операции: онкопластические (n=200) и классические радикальные резекции (n=200).

Результаты. Группы проанализированы в соответствии с клиническими и патоморфологическими параметрами: достоверно значимые различия обнаружены при анализе менструального статуса, возраста, размера опухоли, ширины ближнего края резекции (p<0,05). Медиана наблюдения составила 49 мес. Частота рецидивирования после ОПР и классических органосохраняющих операций (ОСО) составила 8 и 2% соответственно (p=0,006). Статистически значимых различий в частоте прогрессирования и летальных исходов между двумя исследуемыми группами не выявлено. Показатели пятилетней выживаемости без локорегионального рецидива (ЛРР) составили 91 и 97% в группах ОПР и классических ОСО соответственно. Достоверно значимых различий в общей и безрецидивной выживаемости в группах не выявлено. Проанализировано влияние клинико-патоморфологических показателей на частоту рецидивирования. Факторами неблагоприятного прогноза явились отсутствие экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона (p<0,001), гормональной (p<0,001) и лучевой терапии (p=0,012), наличие низкодифференцированного рака (pG3=0,024), тройной негативный и нелюминальный Her2/neu-позитивный тип опухоли (p<0,001). Частота рецидивирования была выше при сохраненном менструальном статусе пациенток (p=0,004). Пациентки с ди-

агностированным местным рецидивом были значимо моложе (p=0,001).

Выводы. Различий между показателями общей и безрецидивной выживаемости после ОПР и классических ОСО не выявлено. При планировании органосохраняющего хирургического лечения необходим индивидуализированный подход с учетом неблагоприятных прогностических факторов. Для изучения вопроса частоты рецидивирования после онкопластических резекций требуется выполнение крупных клинических исследований.

Ключевые слова: рак молочной железы, органосохраняющие операции, онкопластические резекции, радикальные резекции, рецидивы, безрецидивная выживаемость, факторы прогноза

Введение

Органосохраняющее хирургическое лечение рака молочной железы в сочетании с послеоперационной лучевой терапией (ЛТ) позволяет достичь высоких показателей общей и безрецидивной выживаемости (сопоставимых с радикальными мастэктомиями), обеспечивая также высокое качество жизни больных [1, 2].

Внедрение методик онкопластических резекций (ОПР) при РМЖ позволило как улучшить эстетические результаты, так и расширить показания к хирургическому лечению [3]. Больные, которым выполнены ОПР, отмечают большую удовлетворенность эстетическими результатами операции по сравнению с перенесшими классические радикальные резекции [4, 5]. Выполнение ОПР предпочтительно при эстетически неблагоприятных локализациях образований молочных желез (в верхневнутреннем и нижних квадрантах, при близком расположении к сосково-ареолярному комплексу, требующем его удаления), у пациентов с макромастией, при планировании симметризирующей редукционной маммопластики. При мультифокальном/мультицентричном

РМЖ возможно выполнение органосохраняющего лечения при помощи методик ОНР. Также выполнение ОНР позволяет уменьшить частоту повторных операций, выполняемых по поводу неудовлетворительных краев резекции (за счет обеспечения большей ширины краев) [6–8].

Тем не менее существуют сложности в оценке онкологической безопасности ОНР по сравнению с классическими радикальными резекциями ввиду невозможности проведения крупных рандомизированных исследований [9]. По данным различных источников частота рецидивов после ОНР достигает 10% [10–15].

В данной статье продемонстрированы результаты нашего исследования, целью которого явилась оценка онкологической безопасности выполнения онкопластических резекций у больных РМЖ.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное контролируемое клиническое исследование на базе МНИОИ им. П.А. Герцена.

В исследовании состояло 400 больных РМЖ 0–III стадий, которым с 2013 по 2020 г. выполнено органосохраняющее хирургическое лечение. Исследуемые пациентки разделены на две клинические группы в соответствии с типом выполненной ОСО: в 1-й группе состояли больные, перенесшие онкопластические резекции молочных желез (n=200), во 2-й — больные, перенесшие классические радикальные резекции (n=200).

Органосохраняющее хирургическое лечение не выполнялось в случаях местно-распространенного и метастатического РМЖ (III и IV стадий), отрицательной клинической динамики после проведенной НАХТ, наличия противопоказаний к проведению послеоперационной ЛТ. Решающее значение при выборе типа органосохраняющего лечения играли локализация образования, конфигурация молочных желез, желание пациентки (в том числе желание выполнить редуцирующую маммопластику, мастопексию).

Методы статистического анализа. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26. Соответствие количественных показателей нормальному распределению оценено с помощью критериев Шапиро—Уилка и Колмогорова—Смирнова. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. В случаях отсутствия признаков нормального распределения номинальных данных использовался U-критерий Манна—Уитни. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана—Мейера.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Результаты

Клинико-патоморфологическая характеристика групп исследования. Выполнено сравнение групп ОНР и классических ОСО в соответствии

со следующими клинико-патоморфологическими показателями: возраст, менструальный статус, стадия заболевания, размер опухоли, количество измененных лимфатических узлов, степень дифференцировки, молекулярно-биологический тип, мультифокальность и мультицентричность, наличие экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, онкопротеина Her2, уровень Ki67, наличие лимфоваскулярной инвазии, обширного внутрипротокового компонента, позитивные края резекции, ширина края резекции.

Чаще всего ОСО выполнялись пациенткам с IA и ПА стадиями РМЖ. Как в группе классических ОСО, так и в группе ОНР, наиболее часто встречались люминальный А и люминальный В Her2/neu-негативный молекулярно-биологические типы РМЖ (в 43,5 и 31,0% соответственно). Группы достоверно различались по менструальному статусу, медианам возраста, размеру опухоли, ширине ближнего края резекции ($p < 0,05$). Также отмечена тенденция к увеличению позитивных краев резекции в группе классических ОСО, однако, статистическая значимость не достигнута ($p = 0,057$). По остальным критериям группы достоверно не различались.

В плане комбинированного/комплексного лечения РМЖ больным обеих групп помимо хирургического проведено дополнительное специальное лечение: послеоперационная лучевая терапия (85%), неоадьювантная (3,00%) и адьювантная (16,75%) химиотерапия (в том числе химиотаргетная терапия), адьювантная гормональная терапия (83,25%).

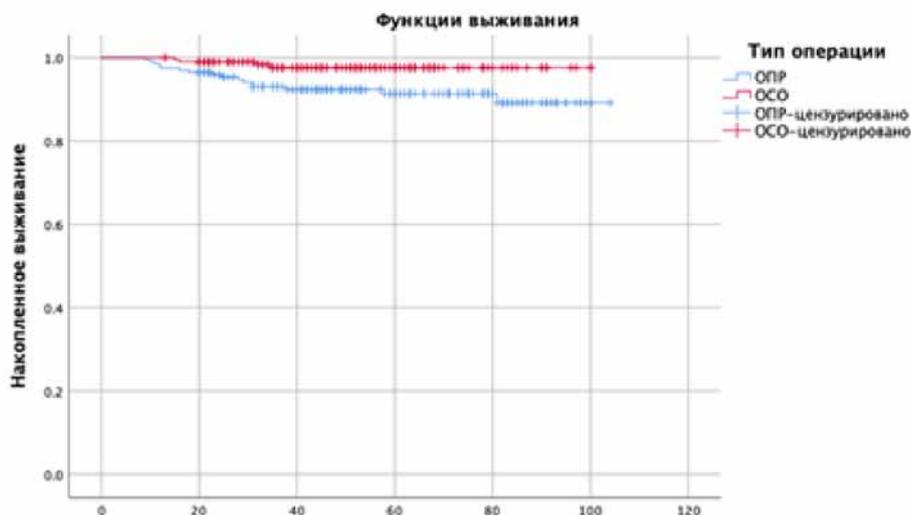
Пациенткам 1-й группы наиболее часто выполнены ОНР по следующим методикам: «T-inverse» (28,8%), Z-пластика (18,2%), модифицированная редуцирующая пластика по типу E.J. Hall-Findley (17,2%), «Batwing» (11,7%), «Round-block» (10,7%).

Трехлетние и пятилетние показатели выживаемости в группах. Медиана наблюдения за больными составила $49 \pm 22,9$ мес. Проанализирована частота неблагоприятных исходов за период наблюдения. В группе онкопластических резекций рецидив выявлялся достоверно чаще, чем в группе классических ОСО (8% vs 2%, $p = 0,006$). Статистически значимых различий в частоте прогрессирования и летальных исходов между двумя исследуемыми группами не выявлено.

Проанализированы показатели 3- и 5-летней безрецидивной, общей и выживаемости без локорегионального рецидива (ЛРР) у пациенток в зависимости от типа органосохраняющего хирургического лечения (табл. 1). Пятилетняя выживаемость без ЛРР была значимо выше в группе классических ОСО (97% vs 91%, $p = 0,014$; рисунок). Значимых различий в общей и безрецидивной выживаемости в группах не выявлено.

Таблица 1. Показатели выживаемости в группах исследования

Выживаемость	ОПР (n=200)		Классические ОСО (n=200)		p-value
	3-летняя	5-летняя	3-летняя	5-летняя	
Общая	99%	96%	97%	93%	0,101
Выживаемость без ЛРР	93%	91%	97%	97%	0,014
Безрецидивная	94%	92%	97%	92%	0,534



Выживаемость без локо-регионарного рецидива в группах онкопластических резекций и классических ОСО

Таблица 2. Влияние подтипа рака молочной железы на частоту рецидивирования

		Люм. А	Люм. В, Her2-	Люм. В Her2+	Нелюм. Her2+	Тройной негат.	p-value
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Рецидив	Нет	165 (97,6)	114 (98,3)	41 (97,6)	19 (90,5)	29 (78,4)	p<0,001*
	Да	4 (2,4)	2 (1,7)	1 (2,4)	2 (9,5)	8 (21,6)	

Анализ факторов риска рецидива после ОСО.

Нами проанализирована зависимость выживаемости без ЛРР от исходных клинико-патоморфологических характеристик (в том числе молекулярно-биологического типа опухоли) и проведенного лечения.

Независимо от типа выполненного органосохраняющего хирургического лечения выживаемость без ЛРР была дольше при наличии экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона (p<0,001), проведении гормональной (p<0,001) и лучевой терапии (p=0,012). В группе ОПР установлена следующая корреляция: показатель выживаемости без ЛРР был меньше при наличии обширного внутритротокового компонента (p=0,034). Частота рецидивирования была выше при сохраненном менструальном статусе пациенток (p=0,004). Выживаемость без ЛРР была меньше у пациенток с низкодифференцированным РМЖ (pG3=0,024). Медиана возраста пациенток с диагностированным местным рецидивом была меньше, чем у пациенток без рецидива (46 и 58 лет соответственно, p=0,001).

Установлена корреляция между частотой рецидивирования и ИГХ типом опухоли (табл. 2):

при тройном негативном и нелюминальном Her2-позитивном раке рецидивы отмечены значительно чаще (p<0,001).

Обсуждение

По результатам нашего исследования в группе ОПР частота рецидивов была значимо выше, по сравнению с группой обычных ОСО. Показатель 5-летней выживаемости без ЛРР в группе ОПР составил 91%, в группе радикальных резекций 97%. При этом значимых различий в общей и безрецидивной выживаемости не получено.

Следует отметить исходную разнородность групп в соответствии с обнаруженными прогностически неблагоприятными факторами: в группе ОПР состояло большее количество пациенток с сохраненным менструальным статусом, и медиана возраста в данной группе соответственно была меньше (56 vs 60 лет в сравнении с классическими ОСО). Подобные результаты получены в исследовании F. De Lorenzi (2015 г.), в котором проанализированы показатели выживаемости в группах онкопластических (n=454) и классических органосохраняющих (n=908) опера-

ций. Десятилетняя ОВ в обеих группах значительно не различалась ($p=0,917$). Десятилетняя выживаемости без ЛРР в группе ОПР была ниже, чем в контрольной (69 и 73,1% соответственно, $p=0,0494$). Частота локальных рецидивов в основной и контрольной группе составила 6,7% vs. 4,2%, региональных рецидивов — 3,1% и 2,8% ($p>0,05$) [12]. В результате систематического обзора А. Nanda А. (2021 г.), при сравнении онкопластических и стандартных органосохраняющих операций по частоте местного рецидивирования (ОШ 1,33, 95% ДИ 0,96–1,83 в 4 работах с 2433 исследуемыми), по безрецидивной выживаемости (БРВ) (ОШ 0,90, 95% ДИ 0,61–1,34 в 4 работах с 7600 исследуемыми), различия оказались незначительными либо отсутствовали. Полученные неопределенные результаты авторы связывали с отсутствием в большинстве исследований сравнения групп по исходным клинико-патоморфологическим характеристикам [16].

В исследовании А. Crown (2015 г.) проанализирована частота реопераций после органосохраняющих операций при РМЖ. Повторное хирургическое лечения в связи с неудовлетворительными краями резекции (менее 2 мм) в группах онкопластических ($n=387$) и радикальных ($n=415$) резекций выполнено у 32 и 18% больных соответственно. При анализе групп также установлено, что в группе ОПР средний размер опухоли был значительно больше (12,7 vs 15,4 мм в сравнении с радикальными резекциями, $p=0,04$). Также и в нашем исследовании ОПР выполнялись при большем размере опухоли (медианы составили 17 и 15 мм при ОПР и классических ОСО соответственно). Ширина ближнего края резекции была больше в группе ОПР ($p<0,001$). Кроме того, отмечена тенденция к большей частоте R1 в группе радикальных резекций ($p=0,057$).

Выводы

Выполнение онкопластических операций в комбинированном/комплексном лечении больных РМЖ позволяет добиться высоких показателей общей и безрецидивной выживаемости. С целью обеспечения высокой выживаемости без ЛРР необходимо проведение оценки наличия неблагоприятных факторов прогноза при планировании органосохраняющего хирургического лечения у пациенток. Для изучения вопроса частоты рецидивирования после онкопластических резекций требуется выполнение крупных клинических исследований.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fisher B, Anderson S, Bryant J et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer // *N Engl J Med*. 2002;347(16):1233–41. doi:10.1056/NEJMoa022152
2. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer // *N Engl J Med*. 2002;347(16):1227–32. doi:10.1056/NEJMoa020989
3. Gulcelik MA, Dogan L. Feasibility of level II oncoplastic techniques in the surgical management of locally advanced breast cancer after neoadjuvant treatment // *Int J Clin Pract*. 2021;75(5):e13987. doi:10.1111/ijcp.13987
4. Doğru V, Yaprak M, Durmaz E et al. Oncoplastic approach to excisional breast biopsies: a randomized controlled phase 2a trial // *Breast Cancer*. 2019;26(1):84–92. doi:10.1007/s12282-018-0892-2
5. Santos G, Urban C, Edelweiss MI et al. Long-Term Comparison of Aesthetic Outcomes After Oncoplastic Surgery and Lumpectomy in Breast Cancer Patients // *Ann Surg Oncol*. 2015;22(8):2500–8. doi:10.1245/s10434-014-4301-6
6. Crown A, Wechter DG, Grumley JW. Oncoplastic Breast-Conserving Surgery Reduces Mastectomy and Postoperative Re-excision Rates // *Ann Surg Oncol*. 2015;22(10):3363–8. doi:10.1245/s10434-015-4738-2
7. Giacalone PL, Roger P, Dubon O et al. Traitement conservateur des cancers du sein: zonetomie vs oncoplastie. Etude prospective à propos de 99 patientes [Lumpectomy vs oncoplastic surgery for breast-conserving therapy of cancer. A prospective study about 99 patients] // *Ann Chir*. 2006;131(4):256–61. doi:10.1016/j.anchir.2005.12.011
8. Dogan L, Gulcelik MA. Efficacy and Safety of Glandular Flap Techniques in Surgical Treatment of Large Ductal Carcinoma in situ // *Breast Care (Basel)*. 2021;16(3):263–268. doi:10.1159/000507502
9. Weber WP, Soysal SD, Fulco I et al. Standardization of oncoplastic breast conserving surgery // *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(7):1236–1243. doi:10.1016/j.ejso.2017.01.006
10. Bogusevicius A, Cepulienė D, Sepetauskiene E. The integrated evaluation of the results of oncoplastic surgery for locally advanced breast cancer // *Breast J*. 2014;20(1):53–60. doi:10.1111/tbj.12222
11. Kaviani A, Safavi A, Mohammadzadeh N et al. Oncoplastic surgery in breast conservation: a prospective evaluation of the patients, techniques, and oncologic outcomes // *Am J Surg*. 2014;208(5):727–734. doi:10.1016/j.amjsurg.2014.04.005
12. De Lorenzi F, Hubner G, Rotmensz N et al. Oncological results of oncoplastic breast-conserving surgery: Long term follow-up of a large series at a single institution: A matched-cohort analysis // *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(1):71–7. doi:10.1016/j.ejso.2015.08.160
13. Clough KB, van la Parra RFD, Thygesen HH et al. Long-term Results After Oncoplastic Surgery for Breast Cancer: A 10-year Follow-up // *Ann Surg*. 2018;268(1):165–171. doi:10.1097/SLA.0000000000002255
14. Бабаева О.Г., Сидоров С.В., Новиков С.С. и др. Анализ безрецидивной и общей выживаемости при онкопластических и органосохраняющих операциях у

- больных раком молочной железы // Research'n Practical Medicine Journal. 2021;8(4):65–71. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-6> [Babayeva OG, Sidorov SV, Novikov SS et al. Analysis of relapse-free and overall survival in oncoplastic and organ-preserving surgeries in patients with breast cancer // Research'n Practical Medicine Journal. 2021;8(4):65–71 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-6>
15. Gulcelik MA, Dogan L, Karaman N et al. Oncoplastic Level II Surgical Techniques for Breast Cancer Treatment: Long-Term Outcomes // Breast Care (Basel). 2022;17(1):24–30. doi:10.1159/000514468
16. Nanda A, Hu J, Hodgkinson S et al. Oncoplastic breast-conserving surgery for women with primary breast cancer // Cochrane Database Syst Rev. 2021;10(10):CD013658. doi:10.1002/14651858.CD013658.pub2

Поступила в редакцию 24.08.2022 г.

*D.F. Omarova¹, A.D. Zikiryahodjaev^{1,2,3}, F.N. Usov²,
F.S. Khugaeva², I.S. Duadze², A.R. Bosieva²,
P.I. Kupriyanov¹, I.V. Reshetov¹, A.D. Kaprin^{3,4}*

Oncological safety of oncoplastic resections in breast cancer patients

- ¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow
- ² P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — the branch of FSBI National Medical Research Centre of Radiology, Moscow
- ³ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow
- ⁴ National Medical Research Centre of Radiology, Obninsk, Russia

Purpose. Evaluation of oncological safety of oncoplastic oncoplastic resection (OR) in breast cancer patients.

Materials and Methods. A retrospective cohort controlled clinical study has been conducted with 400 stage 0-IIIC breast cancer included. Patients underwent two types of breast-conserving surgery from 2013 to 2020: oncoplastic (n=200) and standard breast-conserving resections (n=200).

Results. The groups have been analyzed in accordance with clinical and pathomorphological parameters: reliably significant differences between groups have been found / noted in the course of analysis of the patients' menstrual status, age, tumor size, resection margin width (p<0.05). The median of the observation was 49 months. The local recurrences rate after OR and standard breast-conserving surgery (SS) was 8% and 2% respectively (p=0.006). There were no statistically significant differences found in progression and mortality rates between the two study groups.

Five-year local relapse-free survival rates were 91% and 97% for the OR and SS groups, respectively. There were no statistically significant differences in overall and recurrence-free survival found in the groups. The influence of clinical and pathomorphological indicators on the local recurrences rate was analyzed. Unfavorable prognostic factors were the lack of expression of estrogen and progesterone receptors (p<0.001), hormonal therapy (p<0.001) and radiation therapy (p=0.012); presence of the high-grade tumor (pG3=0.024), triple negative and non-luminal Her2/neu-positive type of cancer (p<0.001). The relapse rate was higher in patients with conserved menstrual status (p=0.004). Patients with diagnosed local relapse were significantly younger (p=0.001).

Conclusions. Differences between overall and relapse-free survival rates after oncoplastic breast-conserving resection and standard breast-conserving surgery have not been found. An individualized approach with unfavorable prognostic factors taken into consideration is required when planning breast-conserving surgical treatment. Large clinical trials are necessary to study the relapse rates after oncoplastic resections.

Key words: breast cancer, breast-conserving surgeries, oncoplastic resections, radical resections, relapses, disease, recurrence-free survival, prognosis factors

Сведения об авторах

Омарова Жанет Фридовна, аспирант кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Сеченовского Университета, ORCID ID: 0000-0003-1824-6888, 119435, Москва, Большая Пироговская ул. 2, jiomarova@gmail.com

Зикирходжаев Азизжон Дилишодович, д-р мед. наук, руководитель отделения ОнРПХ молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена, ORCID ID: 0000-0001-7141-2502. 125284, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд 3, azizz1@mail.ru

Усов Федор Николаевич, канд. мед. наук, хирург отделения ОнРПХ молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена, ORCID ID: 0000-0001-9510-1434. 125284, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд 3

Хугаева Фатима Славиковна, врач-онколог общеклинического отделения МНИОИ им. П.А. Герцена, ORCID ID: 0000-0001-9749-0445, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд 3, hugaevafatima@mail.ru

Дуадзе Илона Селимовна, аспирант кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Сеченовского Университета, ORCID ID: 0000-0002-9577-584X, 119435, Москва, Большая Пироговская ул. 2, iloduardze@gmail.com

Босиева Алана Руслановна, аспирант МНИОИ им. П.А. Герцена, ORCID ID: 0000-0003-0993-8866, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд 3, alanabosieva@mail.ru

Куприянов Петр Игоревич, аспирант кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Сеченовского Университета, ORCID ID: 0000-0002-5671-6097, 119435, Москва, Большая Пироговская ул. 2, petrkupriyanoff@mail.ru

Решетов Игорь Владимирович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Сеченовского Университета, ORCID ID: 0000-0002-3888-8004, 119435, Москва, Большая Пироговская ул. 2

Каприн Андрей Дмитриевич, д-р мед. наук, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, директор МНИОИ имени П.А. Герцена, ORCID ID: 0000-0001-8784-8415, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Djanet Omarova, MD, PhD student of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery of Sechenov University, ORCID ID: 0000-0003-1824-6888, 2 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russia, jjomarova@gmail.com

Azizjon Zikiryakhodjaev, MD, PhD, DSc, Head of the Department of O&RPS of Breast and Skin at P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — the branch of the National Medical Research Center of Radiology, ORCID ID: 0000-0001-7141-2502, 3 2nd Botkinsky drive, Moscow, 125284, Russia, azizz1@mail.ru

Fedor Usov, MD, PhD, surgeon of the Department of O&RPS of Breast and Skin at P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — the branch of the National Medical Research Center of Radiology, ORCID ID: 0000-0001-9510-1434, 3 2nd Botkinsky drive, Moscow, 125284, Russia

Fatima Khugaeva, MD, oncologist of the General Clinical Department at P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — the branch of the National Medical Research Center of Radiology, ORCID ID: 0000-0001-9749-0445, 3 2nd Botkinsky drive, Moscow, 125284, Russia, hugaevafatima@mail.ru

Ilona Duadze, postgraduate / PhD student of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery of Sechenov University, ORCID ID: 0000-0002-9577-584X, 2 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russia, iloduadze@gmail.com

Alana Bosieva, MD, PhD student of P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — the branch of the National Medical Research Center of Radiology, ORCID ID: 0000-0003-0993-8866, 3 2nd Botkinsky drive, Moscow, 125284, Russia, alanabosieva@mail.ru

Petr Kupriyanov, MD, PhD student of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery of Sechenov University, ORCID ID: 0000-0002-5671-6097, 2 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russia, petrkupriyanoff@mail.ru

Igor Reshetov, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery of Sechenov University, ORCID ID: 0000-0002-3888-8004, 2 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russia

Andrey Kaprin, MD, PhD, DSc, General Director of the Herzen Moscow Oncology Research Institute — the branch of the National Medical Research Center of Radiology, ORCID ID: 0000-0001-8784-8415, 3 2nd Botkinsky drive, Moscow, 125284, Russia

С.В. Орлов^{1,2}, А.А. Мусаелян^{1,2}, Д.Л. Кочесокова³, С.В. Одинцова¹, Ф.А. Загребин⁴,
В.И. Тюрин⁴, М.А. Майдун⁴, А.М. Дегтярев⁵, Е.Н. Имянитов⁴

Капматиниб у пациентов с MET-положительным распространенным немелкоклеточным раком легкого: анализ российской группы в исследовании Geometry mono-1

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», г. Сочи

³ ООО «Медицинские технологии», Санкт-Петербург

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁵ ГБУЗ «Онкологический диспансер № 2», г. Сочи

Введение. Капматиниб во II фазе исследования Geometry mono-1 продемонстрировал высокую противоопухолевую активность у пациентов с распространенным НМРЛ с мутацией в 14 экзоне гена MET (*METex14*), а также контролируемый профиль безопасности.

Цель. Оценка эффективности и безопасности капматиниба в российской подгруппе пациентов исследования Geometry mono-1.

Материалы и методы. В исследовании Geometry mono-1 пациенты распределены в зависимости от статуса MET и линии терапии. В российской подгруппе включены пациенты, которым проводилось лечение капматинибом в качестве терапии первой и второй линии. Капматиниб назначался в дозе 400 мг два раза в сутки. Первичной конечной точкой была частота объективных ответов (ЧОО) со стороны опухоли и частота клинической пользы (ЧКП), а вторичные точки: продолжительность ответа, выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП), общая выживаемость (ОВ) и профиль безопасности.

Результаты. В анализ включены 13 пациентов (4 мужчины и 9 женщин) в возрасте от 59 до 82 лет с метастатическим НМРЛ с мутацией *METex14*. У пациентов, получавших капматиниб в 1-й линии (n=6), ЧОО составила 50% и ЧКП — 100%, а во 2-й линии (n=7): ЧОО равна 14,3%, а ЧКП — 71,4%. Медиана длительности ответа независимо от линии терапии составила 5,7 мес. Медиана ВБП при назначении капматиниба в 1 линии составила 21,3 мес, а во 2-й линии — 3,5 мес. Медиана ОВ в зависимости от линии терапии была следующей: в 1-й — 21,3 мес, а во 2-й — 24,6 мес. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ), обусловленными лечением, были периферические отеки (69,2%), гипо-

кальциемия (53,8%), увеличение креатинина (46,2%); большинство из них — 1/2 степени токсичности. Необычных нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Заключение. В российской популяции отмечен высокий ответ на лечение капматинибом. Терапия сопровождалась хорошей переносимостью.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, ингибитор MET, капматиниб, делеция 14 экзона гена MET

Введение

Внедрение таргетной терапии при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) в клиническую практику позволила значительно улучшить общую выживаемость и качество жизни больных метастатическим заболеванием, имеющих онкогенные драйверные мутации [1]. На данный момент на территории России одобрена терапия ингибиторами, направленными на активирующие мутации *EGFR*, *BRAF*, а также транслокации *ALK* и *ROS1* [2]. Однако список драйверных мутаций, для которых разработана таргетная терапия, постоянно обновляется. Одной из таких перспективных мишеней являются альтерации гена MET.

Тирозинкиназный рецептор MET гиперэкспрессируется в 20% случаев НМРЛ [3]. При этом, мутации в 14 экзоне гена MET являются наиболее частым типом aberrаций при НМРЛ [4]. Альтерации в 14 экзоне гена MET (*METex14*), к которым относятся точечные мутации, делеции и инсерции, приводят к альтернативному сплайсингу, что приводит к пропуску этого экзона в матричной РНК (мРНК) [5]. Пропуск экзона 14 в мРНК обуславливает нарушение деградации белка и, как следствие, экспрессию постоянно активного рецептора MET, что приводит к индукции клеточной пролиферации и росту опухоли [5].

РАК ЛЕГКОГО

Мутация BRAF V600E

Наиболее частым вариантом мутации в гене **BRAF** при раке легкого является мутация V600E. При аденокарциноме легкого мутация в гене **BRAF** может привести к его конститутивной активации в отсутствие сигнала фактора роста¹

Место BRAF в нисходящем сигнальном каскаде RAS/RAF/MEK/ERK²



Мутация BRAF V600E **выявляется у 1-5% пациентов с НМРЛ, чаще при аденокарциноме**⁴

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ МИНЗДРАВА РФ, 2022

При выявлении неплоскоклеточного (в том числе диморфного) рака рекомендуется проведение молекулярно-генетического исследования мутаций в гене EGFR (18-21-й экзоны), BRAF V600E в биопсийном (операционном) материале (в том числе цитологическое); молекулярно-генетического исследования транслокации генов ALK и ROS1 (в том числе иммуногистохимическим методом)⁵.

► ЧТО?

Мутация BRAF V600E является одним из драйверов онкогенеза при НМРЛ. В 90% случаев мутация BRAF представляет собой замену валина на глутаминовую кислоту в кодоне 600 (т.н. V600E)¹. Наличие мутации в гене BRAF при аденокарциноме легкого характеризует агрессивное течение заболевания³.

► КОМУ?

При наличии мутации BRAF V600E у больных распространенным немелкоклеточным раком легкого рекомендуется комбинация BRAF/MEK-ингибиторов: дабрафениба и траметиниба⁵.

► КАК?

Тестирование мутации в гене BRAF у больных распространенным немелкоклеточным раком легкого проводят с помощью ПЦР, секвенирования нового поколения (NGS), секвенирования по Сэнгеру⁶.

АНО «Развитие научных исследований в медицине»

Телефон горячей линии:
8 (800) 201-39-30

Регистрация на сайте:
www.rnim.ru



1. Leonetti A, et al. Cancer Treat Rev. 2018;66:82-94. 2. Vultur A, et al. Clin Cancer Res. 2011;17:1658-63. 3. Antonio Marchetti. Clinical Features and Outcome of Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring BRAF Mutations. Journal of clinical oncology. V. 29, number 26, September, 10, 2011, 3574-3579. 4. O'Leary CG, et al. Transl Lung Cancer Res. 2019;8:1119-24. 5. Клинические рекомендации АОР «Злокачественное новообразование бронхов и легкого». Год утверждения: 2022 г. 6. Программа RUSSCO «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации». Практическое руководство для врачей. www.cancergenome.ru

Только для медицинских и фармацевтических работников.
Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров и иных подобных мероприятий.

*При поддержке ООО «Новartis Фарма»

ООО «Новartis Фарма», 125315 г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70.
Тел.: +7 (495) 967 12 70, факс: +7 (495) 967 12 68. www.novartis.ru
564165/ONCO/A4/11.22/1

Мутации *METex14* чаще встречаются при аденокарциноме с распространенностью 3–4% случаев, а также примерно у 1–2% пациентов с другими гистологическими вариантами НМРЛ: плоскоклеточный и саркоматоидный рак легкого [6]. Мутации *METex14* чаще обнаруживаются у некурящих пожилых женщин: средний возраст на момент постановки диагноза составляет 72,5 года [7]. Также мутация *METex14* является независимым прогностическим фактором более низкой общей выживаемости по сравнению с диким типом гена *MET* [8]. Учитывая, что результаты лечения больных метастатическим НМРЛ с *METex14*, получающих доступную в настоящее время терапию, неудовлетворительны, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило таргетную терапию ингибиторами *MET*, капматинибом и тепотинибом, на основании результатов исследований GEOMETRY mono-1 и VISION, соответственно [9, 10].

Капматиниб представляет собой низкомолекулярный ингибитор *MET*, который эффективно ингибирует путь *MET* за счет блокирования связывания АТФ для предотвращения фосфорилирования и, следовательно, активации рецептора [11]. В исследовании I фазы, в которое включено 43 ранее леченых больных распространенным НМРЛ, капматиниб при установленной дозе 400 мг два раза в день продемонстрировал предварительную эффективность с приемлемым профилем токсичности у пациентов с мутациями *METex14* и амплификацией гена *MET* [12].

Во II фазе исследования GEOMETRY mono-1 проводилась оценка капматиниба у 364 пациентов с распространенным НМРЛ [13]. Исследование показало, что среди пациентов с мутацией *METex14* частота объективного ответа составила 41% (95% ДИ 29 — 53%) среди 69 пациентов, которые ранее получали одну или две линии терапии, и 68% (95% ДИ 48 — 84%) среди 28 пациентов, ранее не получавших лечения [13]. У ранее леченных пациентов медиана продолжительности ответа составила 9,7 мес (95% ДИ 5,6 — 13,0 мес), а у не получавших системной терапии больных НМРЛ — 12,6 мес (95% ДИ 5,6 мес — значение не достигнуто) [13]. В исследовании GEOMETRY mono-1 наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) были периферические отеки (51%) и тошнота (45%), преимущественно 1–2 степени токсичности.

Целью нашей работы была оценка эффективности и безопасности капматиниба в российской группе пациентов, получавших капматиниб, в исследовании GEOMETRY mono-1, а также описание клинических случаев.

Материалы и методы

Подробное описание исследования GEOMETRY mono-1 было опубликовано ранее в работе J. Wolf и соавт. [13]. GEOMETRY mono-1 представляет собой международное проспективное открытое многогрупповое исследование II фазы для оценки безопасности и эффективности капматиниба. Основными критериями включения были следующие: возраст 18 лет и старше, НМРЛ IIIB или IV стадии (любого гистологического типа), отсутствие мутаций в гене *EGFR* и транслокаций гена *ALK*, как минимум один измеримый очаг согласно критериям RECIST 1.1, функциональный статус по шкале ECOG 0 либо 1. Определение мутаций *METex14* и количества копий гена *MET* проводилось центральной лабораторией. Пациенты разделены на когорты в зависимости от линии терапии и статуса *MET*: когорта 1, ранее получавшие терапию пациенты с количеством копий гена *MET* ≥ 6 , включая подкогорту 1a (с количеством копий гена *MET* ≥ 10) и 1b (с количеством копий гена *MET* ≥ 6 и < 10); когорта 2, ранее получавшие терапию пациенты с количеством копий гена *MET* ≥ 4 и < 6 ; когорта 3, ранее получавшие терапию пациенты с количеством копий гена *MET* < 4 ; когорта 4, ранее получавшие терапию пациенты с мутациями *MET* независимо от количества копий гена *MET*; когорта 5, ранее не получавшие лечения пациенты с нарушением регуляции *MET*, включая подкогорту 5a (с количеством копий гена *MET* ≥ 10) и 5b (с мутациями *MET* независимо от количества копий гена *MET*); когорта 6, пациенты после предшествующей терапии с количеством копий гена *MET* ≥ 10 без мутаций *MET* (подкогорта 6a) либо с мутациями *MET* и любым количеством копий гена *MET* (подкогорта 6b); когорта 7, ранее не получавшие лечения пациенты с мутацией *MET* независимо от количества копий гена *Cmet* [13]. В нашем анализе пациенты с мутациями гена *METex14* включены в следующие группы: когорта 4 (n=1), 5b (n=4), 6b (n=6) и 7 (n=2).

Исследование «Geometry mono-1» было одобрено на заседании этического комитета (Выписка из протокола заседания № ЭК0075 Комитета по этике от 4 сентября 2015 г.).

Объективный ответ опухоли (определяемый как подтвержденный полный или частичный ответ по критериям RECIST (Версия 1.1)) был использован как первичная конечная точка. В качестве вторичных точек были: продолжительность ответа, выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП), общая выживаемость (ОВ) и профиль безопасности/переносимости.

Статистический анализ. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы GraphPad Prism версии 9.3.1. (GraphPad Software Inc., США). Для значений категорий использованы пропорции и проценты. При анализе ВБП и ОВ определялась медиана выживаемости с соответствующим 95% доверительным интервалом (ДИ) с графическим представлением с использованием метода Каплана—Мейера. Поскольку этот анализ носит описательный характер, определение р-значения не проводилось. Оценка НЯ осуществлялась в соответствии с клиническими критериями токсичности NCI (NCI-CTCAE версия 4.03) [14].

Результаты

Характеристики пациентов. В анализ включены 13 пациентов (4 мужчины и 9 женщин; возрастной диапазон от 59 до 82 лет) с метастатическим НМРЛ с наличием мутации *METex14*. Клинические характеристики пациентов приведены в табл. 1.

Таблица 1. Характеристики российской группы пациентов, включенных в исследование

Характеристики / Characteristics	Значение
Средний возраст на момент постановки диагноза, лет (мин.-макс.) / Mean age at diagnosis, years (min-max)	71 (59–82)
Пол, n (%) / Sex, n (%):	
Женский / Female	9 (69,2)
Мужской / Male	4 (30,8)
Статус курения, n (%) / Smoking status, n (%):	
Некурящие / Non-smokers	11 (84,6)
Ранее курившие / Former smokers	2 (15,4)
Курящие / Smokers	0 (0,0)
Гистологический тип, n (%) / Histological type, n (%)	
Аденокарцинома / Adenocarcinoma	12 (92,3)
Плоскоклеточная карцинома / Squamous cell carcinoma	1 (7,7)
Предшествующее лечение, n (%) / Previous treatment, n (%)	
Химиотерапия / Chemotherapy	7 (53,8)
Отсутствует / None	6 (46,2)
Линия терапии капматинибом / Line of therapy with capmatinib	
1	7 (53,8)
2	6 (46,2)
Мутация METex14:	
Да / Yes	
Нет / No	
Изменение копийности гена <i>MET</i> / <i>MET</i> gene copy number changes	
<4	8 (61,5)
≥4 и <6	2 (15,4)
≥6	3 (23,1)

У 92,3% пациентов, у которых выявлена мутация *METex14*, гистологически опухоль представлена аденокарциномой. При этом, 6 пациентов ранее не получали системной терапии по поводу метастатического заболевания, у 7 пациентов ранее в 1-й линии проводилась химиотерапия: 6 из них получали платиносодержащий дуплет, а в 1 случае (гистологически — плоскоклеточный рак легкого) — комбинация паклитаксела с гемцитабином.

Оценка эффективности. Данные по противоопухолевой активности капматиниба у больных с MET-положительной опухолью (n=13) с измеримыми очагами приведены на рис. 1. Длительность применения капматиниба различается от 0,8 мес до 36,7 мес. К моменту написания рукописи, было сообщено о прогрессировании болезни у 7 пациентов (53,8%).

Независимо от линии терапии (n=13) частота объективных ответов (ЧОО) составила 30,8% (95% ДИ 9,1 — 61,4%) (см. рис. 1), а частота клинической пользы (ЧКП) оказалась равна 84,6% (95% ДИ 54,6 — 98,1%). У 6 пациентов, получавших капматиниб в первой линии, ЧОО составила 50% (95% ДИ 11,8 — 88,2%), а ЧКП — 100% (95% ДИ 60,7 — 100,0%). В

случаях назначения капматиниба во 2-й линии (n=7) ЧОО равна 14,3% (95% ДИ 0,4 — 57,9%), а ЧКП — 71,4% (95% ДИ 29,0 — 96,3%).

Медиана длительности ответа в общей группе составила 5,7 мес (95% ДИ 2,2 — 21,2 мес). Как было ранее описано, капматиниб оказывал максимальный эффект в течение первых 2 мес у 4 пациентов (100,0%). Следует отметить, что капматиниб был эффективен как у пациентов с высоким уровнем копийности гена *MET*, так и у пациентов с низким уровнем.

Медиана ВВП независимо от линии у пациентов с MET-положительным НМРЛ, получавших капматиниб, составила 9,9 мес (95% ДИ 2,8 — 22,6 мес) (рис. 2). У пациентов (n=6), принимавших исследуемый препарат в 1-й линии, медиана ВВП равна 21,3 мес (95% ДИ 5,6 — 25,1 мес), а у ранее леченных больных (n=7) — 3,5 мес (95% ДИ 0,9 — 36,8 мес) (рис. 3).

Вне зависимости от линии терапии капматинибом ОВ оказалась равна 21,3 мес (95% ДИ 2,8 — 25,1 мес). В случаях применения капматиниба в 1-й линии медиана ОВ составила 21,3 мес (95% ДИ 9,9 — 51,5 мес), а во 2-й линии — 24,6 мес (95% ДИ 0,9 — 36,8 мес) (рис. 4).

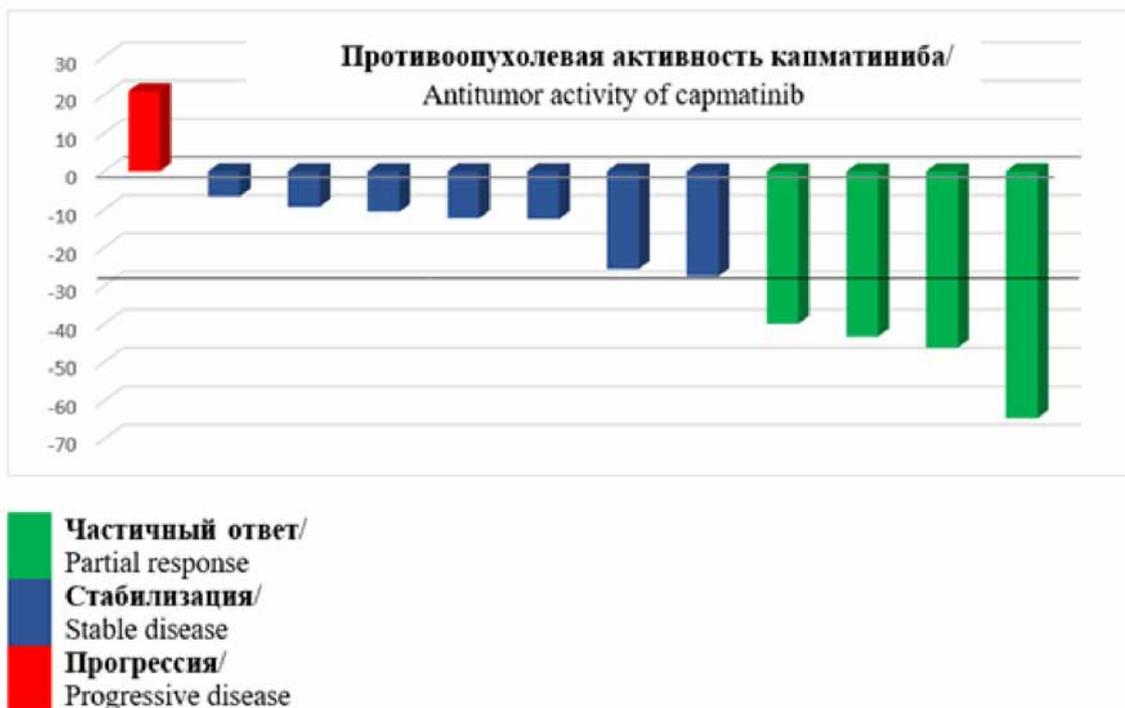


Рис. 1. Лучший ответ на терапию капматинибом у пациентов, включенных в анализ

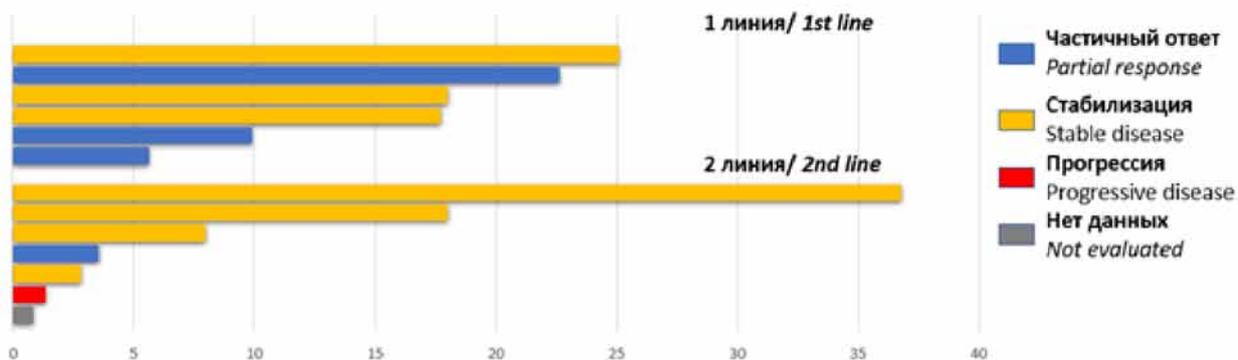


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования с учетом лучшего ответа на капматиниб в обеих группах

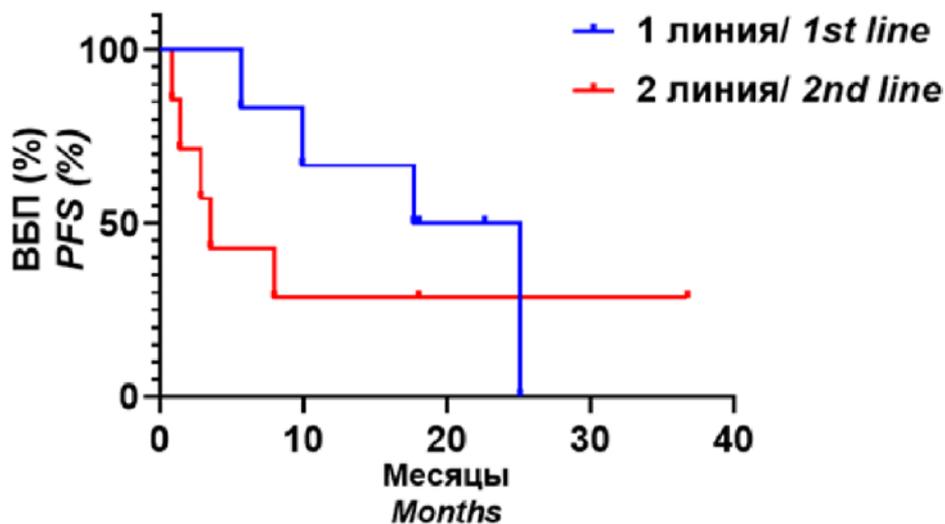


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от линии терапии. ВБП- выживаемость без прогрессирования

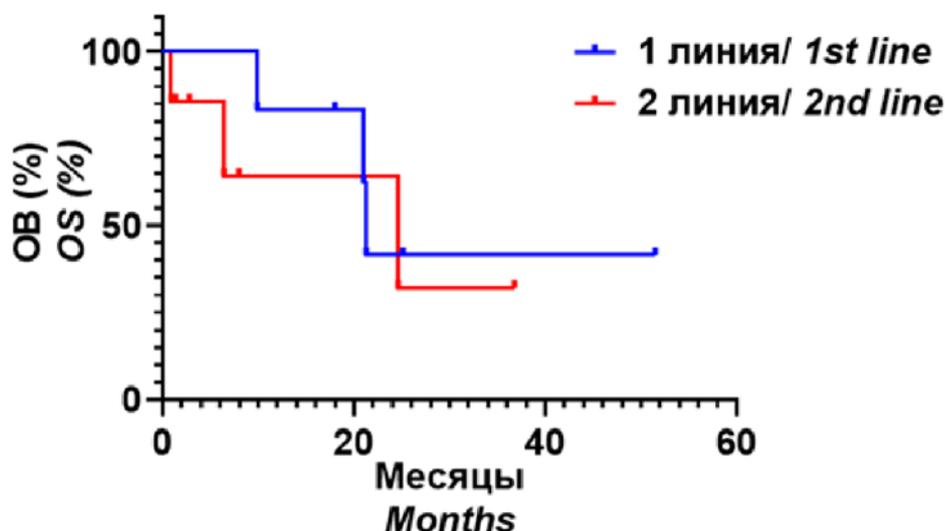


Рис. 4. Общая выживаемость в зависимости от линии терапии. OS — общая выживаемость

Таблица 2. Нежелательные явления при проведении терапии капматинибом

Категория НЯ / Category of AE	Все случаи НЯ, n (%) / All cases of AE, n (%)	НЯ, обусловленные лечением, n (%) / Treatment-related AE, n (%)
Любой НЯ / Any AE	13 (100,0)	12 (92,3)
Наиболее частые НЯ (≥10%) / Most common AEs (≥10%)		
Периферические отеки / Peripheral edema	9 (69,2)	9 (69,2)
Гипокальциемия / Hypocalcemia	7 (53,8)	7 (53,8)
Увеличение креатинина / Creatinine increased	6 (46,2)	6 (46,2)
Анемия / Anemia	3 (23,1)	3 (23,1)
Боль в спине / Pain in the back	3 (23,1)	0 (0,0)
Слабость / Weakness	2 (15,4)	2 (15,4)
Одышка / Dyspnea	2 (15,4)	2 (15,4)
Тошнота / Nausea	2 (15,4)	2 (15,4)
Увеличение липазы / Lipase increased	2 (15,4)	2 (15,4)
Увеличение трансаминаз / Transaminase increased	2 (15,4)	2 (15,4)
Степень 3–4 / Grade 3-4	6 (46,2)	3 (23,1)
Увеличение амилазы / Amilase increased	1 (7,7)	1 (7,7)
Увеличение липазы / Lipase increased	1 (7,7)	1 (7,7)
Увеличение трансаминаз / Transaminase increased	1 (7,7)	1 (7,7)
Легочное кровотечение / Pulmonary hemorrhage	1 (7,7)	0 (0,0)
Сердечно-легочная / недостаточность Cardiopulmonary failure	1 (7,7)	0 (0,0)
Аневризма / Aneurism	1 (7,7)	0 (0,0)
Серьезные НЯ / Serious AEs	5 (38,5)	1 (7,7)
Случаи смерти / Outcome of death	2 (15,4)	0 (0,0)
НЯ, приводящие к снижению дозы препарата / AEs leading to dose reduction	2 (15,4)	2 (15,4)
НЯ, приводящие к прекращению лечения / AEs leading to discontinuation of treatment	3 (23,1)	0 (0,0)

Примечание: НЯ — нежелательное явление / AE: adverse event.

Оценка безопасности. Переносимость препарата в течение всего исследования была удовлетворительная. Наиболее частыми НЯ (встречающиеся у ≥10% пациентов) были периферические отеки, боли в спине, слабость, одышка, тошнота (табл. 2). В свою очередь, наиболее частыми лабораторными нарушениями (наблюдающиеся,

по крайней мере, у 10% пациентов) являлись гипокальциемия, повышенный уровень креатинина, анемия, повышенная липаза, повышенный уровень трансаминаз.

НЯ, обусловленные лечением, отмечены у 12 (92,3%) пациентов. При этом, наиболее частыми НЯ, обусловленные лечением

(≥10% случаев) были периферические отеки, слабость, одышка, тошнота, гипокальциемия, повышенный уровень креатинина, анемия, повышенная липаза, повышенный уровень трансаминаз. НЯ, обусловленные лечением, 3–4 степени токсичности наблюдались у 15,4% пациентов (2/13): в одном случае отмечалось увеличение амилазы и липазы, во втором — увеличение трансаминаз.

Серьезные НЯ зарегистрированы у 4 из 13 пациентов (30,8%): легочное кровотечение 4 степени токсичности, COVID-ассоциированная пневмония 2 степени, сердечно-легочная недостаточность 4 степени токсичности, а также у 1 пациента отмечена аденокарцинома желудка с делецией в гене *MET* 2 степени и разрыв аневризмы (4 степень токсичности). При этом, серьезное НЯ, обусловленное лечением, представляло собой только случай аденокарциномы желудка с делецией в гене *MET*. Смертельных исходов по причине НЯ было зафиксировано в 2 случаях: легочное кровотечение 4 степени токсичности, сердечно-легочная недостаточность 4 степени токсичности. Ни один из случаев не обусловлен непосредственным приемом препарата.

Полное прекращение применения капматиниба из-за НЯ, помимо случаев с летальным исходом, было отмечено в 1 случае с COVID-ассоциированной пневмонией 2 степени. В одном снижении дозы нуждались 15,4% пациентов (2/13). НЯ, приводящие к уменьшению дозы исследуемого препарата, были увеличение уровня трансаминаз и увеличение уровней амилазы и липазы. Большого уменьшения дозы капматиниба не проводилось.

Клинический случай 1

Пациент Ф., 78 лет (на момент включения в исследование). Из анамнеза известно, что в ноябре 2016 г. по поводу новообразования легкого выполнена верхняя лобэктомия справа с резекцией нижней доли левого легкого. По результатам гистологического исследования: инвазивная аденокарцинома с макропапиллярным субтипом левого легкого. В ходе контрольного обследования от февраля 2019 г. выявлены вторичные изменения в плевре, легких, костях. В марте по поводу прогрессирования заболевания пациент получил 2 цикла химиотерапии 1-й линии по схеме ТС (паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день+карбоплатин АUC 5 в 1-й день). При контрольном обследовании от апреля того же года отмечен продолженный рост очагов, а также появление новых очагов в легком. По результатам молекулярно-генетического исследования: мутаций *EGFR* и *BRAF*, транслокаций генов *ALK* и *ROS1* не обнаружены, выявлена делеция 14 экзона гена *MET*.

Пациент принял участие в исследовании. На этапе скрининга (апрель 2019 г.) проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза, а также головного мозга, по результатам которой выявлены два измеримых очага. В левом легком отмечались фокусы с нечеткими контурами: в сегменте S9 (прилежит к диафрагме) размером 35×20 мм и в S10 — 10×7,5 мм. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга данных за метастатическое поражение не получены. При остеосцинтиграфии были отмечены очаги гиперфиксации радиофармпрепарата ребер слева и правой подвздошной кости. На основании наличия метастатического поражения костей начата терапия золедроновой кислотой. На момент включения в исследование диагноз был следующий: аденокарцинома нижнедолевого левого легкого T4N2M1b (IVA стадия) (pul, ple, oss, hydrothorax right); состояние после верхней лобэктомии справа и резекции н/д левого легкого; состояние после 2 циклов ПХТ 1-й линии по схеме ТС, прогрессирование. Соматический статус соответствовал 1 баллу по шкале ECOG.

Прием исследуемого препарата начат с мая 2019 г. в следующей дозе: 800 мг в сутки (по 400 мг 2 раза в день). По результатам второго контрольного исследования от июля 2019 г. отмечалось уменьшение таргетных очагов: в сегменте S9 — 33×21 мм (ранее 35×20 мм), в S10 — 9×6 мм (ранее 9×7 мм). Также отмечено наличие нетаргетных очагов без динамики, данных о новых поражениях органов брюшной полости, малого таза не получено. В соответствии с критериями RECIST 1.1 такое изменение (–7%) было расценено как стабилизация заболевания. При последующих рентгенологических исследованиях не было зафиксировано изменений в размере таргетных и нетаргетных очагов, новых вторичных изменений не выявлено.

Прием капматиниба продолжается по настоящее время (май 2022 г.). Ответ на терапию в настоящее время составляет 3 года 1 мес. С момента начала лечения по настоящее время сохраняется стабилизация заболевания. Терапию переносил удовлетворительно. Отмечены следующие НЯ: снижение кальция крови и периферические отеки, которые не требовали модификации дозы препарата или прерывания его приема.

Клинический случай 2

Пациентка Р., 70 лет. В декабре 2016 г. выполнена верхняя лобэктомия слева. По результатам иммуногистохимического исследования опухоль представляла собой низкодифференцированную аденокарциному легкого. При моле-

кулярно-генетическом тестировании мутаций в гене *EGFR* и транслокаций гена *ALK* не обнаружено. При контрольном обследовании от мая 2017 г. зафиксирован рецидив в левом легком, метастатическое поражение внутригрудных лимфатических узлов, патологическая деструкция заднего отрезка VII ребра справа. Специфической противоопухолевой терапии не получала. Получала сопроводительную терапию бисфосфонатами — золедроновую кислоту.

Направлена в молекулярный прескрининг в рамках клинического исследования GEOMETRY mono-1, по результатам которого выявлена делеция в 14 экзоне гена *MET* и амплификация *MET* с количеством копий гена 5,1. На этапе скрининга на МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза, а также головного мозга от июня 2017 г. отмечены два измеримых очага: очаг в апикальных отделах левого легкого размером 55 мм в наибольшем измерении, парааортальные лимфатические узлы размером 20 мм в наибольшем измерении. По результатам МРТ головного мозга данные за наличие метастазов не получены. При остеосцинтиграфии выявлены очаги патологической гиперфиксации радиофармпрепарата в проекции заднего отрезка VII ребра справа, грудинный край лопатки. На момент включения в исследования диагноз был следующий: аденокарцинома верхней доли левого легкого T4NxM0 (IIIA стадия); состояние после верхней лобэктомии слева; прогрессирование заболевания от мая 2017 г. — рецидив в левом легком, метастазы в парааортальный лимфатический узел, кости, гидроперикард.

Прием капматиниба пациенткой начат в июне 2017 г. При первом контрольном обследовании на МСКТ обнаружено уменьшение измеримых очагов на 48%: очаг в апикальных отделах левого легкого — до 30 мм, парааортальные лим-

фатические узлы — до 11 мм в наибольшем измерении. При этом, неизмеримые очаги были без динамики и не отмечалось появление новых метастазов. Состояние расценено как частичный ответ согласно критериям RECIST (версия 1.1). При третьем контрольном обследовании также продолжалось уменьшение измеримых очагов: очаг в апикальных отделах левого легкого — до 23 мм, парааортальные лимфатические узлы — до 9 мм. Однако, отмечено появление субплеврального образования, вероятно, метастатического генеза в аксилярном субсегменте правого легкого размерами 17×18 мм. Было решено продолжить терапию исследуемым препаратом. По результатам четвертого контрольного обследования в декабре 2017 г. достигнут надир уменьшения измеримых очагов: очаг в апикальных отделах — до 21 мм (рис. 5), парааортальные лимфатические узлы — до 7 мм. При этом, сохраняется очаг в верхней доле правого легкого, также отмечены новые очаги вдоль междолевой плевры. Эти результаты были расценены как прогрессирование заболевания.

Таким образом, пациентка получала исследуемую терапию 5 мес. Из НЯ отмечались периферические отеки, которые не требовали мероприятий по снижению дозы или временной отмены препарата.

После прогрессирования заболевания было проведено 6 циклов химиотерапии по схеме ТС (паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день+карбоплатин AUC 5 в 1-й день) в сочетании с пембролизумабом в поддерживающем режиме с января по сентябрь 2018 г. Прогрессирование заболевания выявлено в сентябре 2018 г. В дальнейшем специфической противоопухолевой терапии больная не получала в связи с тяжелым общим состоянием. В марте 2019 г. зафиксирована смерть пациентки.

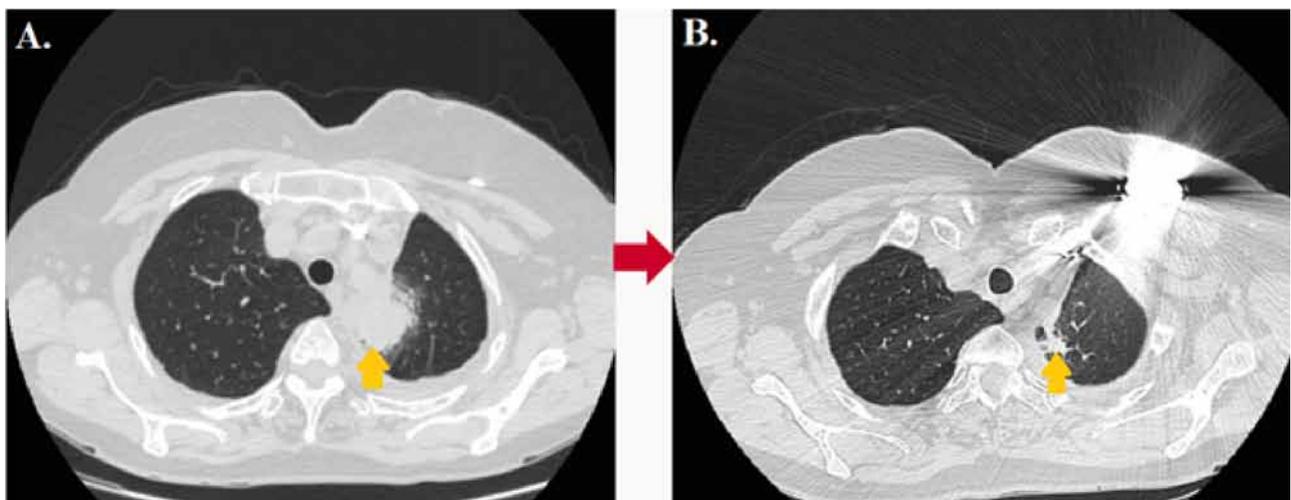


Рис. 5. МСКТ органов грудной клетки, где отмечается очаг в апикальных отделах левого легкого размером 55 мм в наибольшем измерении перед началом лечения (июнь 2017 г.) (А) и надир (декабрь 2017 г.) уменьшения поражения — до 21 мм (В)

Обсуждение

Стандартные варианты лечения, такие как химиотерапия или ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, имеют достаточно низкую эффективность у пациентов с драйверными мутациями в 14 экзоне гена *MET* [15, 16]. Это представляет неудовлетворенную потребность и серьезную клиническую проблему. По результатам клинического исследования GEOMETRY mono-1 в российской группе пациентов оценивалась эффективность и безопасность ингибитора *MET* капматиниба.

В соответствии с критериями отбора исследования II фазы в анализ включено 13 пациентов. Характеристики больных НМРЛ с мутацией *METex14* в российской группе были аналогичны общей популяции, представленной в исследовании (n=364), а также другим ранее опубликованным работам [13, 17]. В нашем исследовании показано преобладание типичного клинического паттерна: пожилая, ранее не курившая женщина с аденокарциномой легкого.

Проведенный анализ показал высокую эффективность капматиниба у больных с мутацией *MET* как в 1-й линии системной терапии, так и после прогрессирования заболевания при проведении химиотерапии. В ходе оценки эффективности у большинства пациентов с *METex14* объем опухоли уменьшился более чем на 30%, что привело к значительному клиническому улучшению, с уменьшением и, в ряде случаев, устранением симптомов заболевания. Независимо от линии терапии исследуемым препаратом были достигнуты высокие показатели частоты объективных ответов (30,8%), а также частоты клинической пользы (84,6%) и медиана длительности ответа (5,7 мес). Полученные нами результаты применения капматиниба в российской группе пациентов незначительно уступают опубликованным данным по противоопухолевой активности препарата в общей группе данного клинического исследования. Это обусловлено прежде всего немногочисленной анализируемой выборкой. Также по результатам нашего исследования была достигнута медиана ВБП и ОВ: у пациентов, принимавших исследуемый препарат в 1-й линии (n=6), показатели составили в обоих случаях 21,3 мес, а во 2-й линии — 3,5 мес и 24,6 мес соответственно.

Все пациенты удовлетворительно переносили препарат в течение всего наблюдения. Во время исследования доложено о пяти серьезных НЯ, при этом в четырех случаях связь с исследуемым препаратом была маловероятна или отсутствовала. Также у двух пациентов отмечено НЯ 3–4 степени, которые не требовали полного прекращения лечения. По результатам анализа профиль

безопасности капматиниба соответствует опубликованным ранее данным и является благоприятным. Во время анализа не выявлено новых, ранее не описанных, данных по безопасности.

Заключение

Появление такого ингибитора *MET*, как капматиниб, открывает широкие перспективы для лечения пациентов с метастатическим НМРЛ с мутацией *MET* и может способствовать увеличению показателей выживаемости у этой категории пациентов.

Вклад авторов:

Орлов С.В. — анализ полученных данных, научное редактирование, руководство исследованием;

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

Кочесокова Д.Л., Одинцова С.В., Загребин Ф.А., Тюрин В.И., Майдин М.А., Дегтярев А.М. — получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Имянитов Е.Н. — анализ полученных данных, научное редактирование, руководство исследованием.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках исследования GEOMETRY mono-1 (Clinical trial registration: ClinicalTrials.gov (identifier NCT02414139)), а также гранта РФФ 17-75-30027-П.

ЛИТЕРАТУРА

1. Majeed U, Manochakian R, Zhao Y, Lou Y. Targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer: current advances and future trends // *J Hematol Oncol*. 2021;14:108. doi:10.1186/s13045-021-01121-2
2. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого // *Злокачественные опухоли*. 2021;11(3s2-1):36-54. doi:10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-02 [Laktionov KK, Artamonova EV, Breder VV et al. Practical recommendations for drug treatment of non-small cell lung cancer // *Malignant tumors*. 2021;11(3s2-1):36-54. (In Russ.)]. doi:10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-02
3. Han S, Fang J, Lu S et al. Response and acquired resistance to savolitinib in a patient with pulmonary sarcomatoid carcinoma harboring *MET* exon 14 skipping mutation: a case report // *Onco Targets Ther*. 2019;12:7323-8. doi:10.2147/OTT.S210365
4. Reungwetwattana T, Liang Y, Zhu V, Ou S-HI. The race to target *MET* exon 14 skipping alterations in non-small cell lung cancer: The Why, the How, the Who, the Unknown, and the Inevitable // *Lung Cancer*. 2017;103:27-37. doi:https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.11.011
5. Pruis MA, Geurts-Giele WRR, von der TJH, Meijssen IC et al. Highly accurate DNA-based detection and treat-

- ment results of MET exon 14 skipping mutations in lung cancer // *Lung Cancer*. 2020;140:46–54. doi:10.1016/j.lungcan.2019.11.010
6. Drusbosky LM, Dawar R, Rodriguez E, Ikpeazu CV. Therapeutic strategies in METex14 skipping mutated non-small cell lung cancer // *J Hematol Oncol*. 2021;14:129. doi:10.1186/s13045-021-01138-7
 7. Brazel D, Zhang S, Nagasaka M. Spotlight on Tepotinib and Capmatinib for Non-Small Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutation // *Lung Cancer (Auckland, NZ)*. 2022;13:33–45. doi:10.2147/LCTT.S360574
 8. Tong JH, Yeung SF, Chan AWH et al. MET Amplification and Exon 14 Splice Site Mutation Define Unique Molecular Subgroups of Non-Small Cell Lung Carcinoma with Poor Prognosis // *Clin Cancer Res*. 2016;22:3048–56. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-2061
 9. Mathieu LN, Larkins E, Akinboro O et al. FDA Approval Summary: Capmatinib and Tepotinib for the Treatment of Metastatic NSCLC Harboring MET Exon 14 Skipping Mutations or Alterations // *Clin Cancer Res*. 2022;28:249–54. doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-1566
 10. Seto T, Ohashi K, Sugawara S et al. Capmatinib in Japanese patients with MET exon 14 skipping-mutated or MET-amplified advanced NSCLC: GEOMETRY mono-1 study // *Cancer Sci*. 2021;112:1556–66. doi:https://doi.org/10.1111/cas.14826
 11. Fujino T, Suda K, Mitsudomi T. Lung Cancer with MET exon 14 Skipping Mutation: Genetic Feature, Current Treatments, and Future Challenges // *Lung Cancer (Auckland, NZ)*. 2021;12:35–50. doi:10.2147/LCTT.S269307
 12. Schuler MH, Berardi R, Lim W-T et al. Phase (Ph) I study of the safety and efficacy of the cMET inhibitor capmatinib (INC280) in patients (pts) with advanced cMET+ non-small cell lung cancer (NSCLC) // *J Clin Oncol*. 2016;34:9067. doi:10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9067
 13. Wolf J, Seto T, Han J-Y et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET -Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer // *N Engl J Med*. 2020. doi:10.1056/nejmoa2002787
 14. National Institute of Cancer. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, DCTD, CTI, NIH, DHHS. 2009.
 15. Cortot A, Le X, Smit E et al. Safety of MET Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With *MET* Exon 14 Skipping Non-small Cell Lung Cancer: A Clinical Review // *Clin Lung Cancer*. 2022;23:195–207. doi:10.1016/j.clc.2022.01.003
 16. Zhang L, Lin W, Yang Z et al. Multimodality Treatment of Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma: A Review of Current State of Art // *J Oncol*. 2022;2022:8541157. doi:10.1155/2022/8541157
 17. Zheng D, Wang R, Ye T et al. MET exon 14 skipping defines a unique molecular class of non-small cell lung cancer // *Oncotarget*. 2016;7(27).

Поступила в редакцию 08.08.2022 г.
Получена после доработки 29.08.2022 г.

S.V. Orlov^{1,2}, A.A. Musaelyan^{1,2},
J.L. Kochesokova¹, S.V. Odintsova¹, F.A. Zagrebin⁴,
V.I. Tyurin⁴, M.A. Maydin⁴, A.M. Degtyarev⁵,
E.N. Imyanitov⁴

Capmatinib in patients with MET-positive advanced non-small cell lung cancer: analysis of the Russian cohort in the Geometry mono-1 study

¹ I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

² Research Institute of Medical Primatology, Sochi, Russia

³ Medical Technologies, Saint Petersburg, Russia

⁴ N.N. Petrov NMRC of Oncology, Saint Petersburg, Russia

⁵ Oncological Dispensary № 2, Sochi, Russia

Background. Capmatinib has demonstrated high anti-tumor activity, as well as a manageable safety profile, in patients with advanced NSCLC with *MET* exon 14 (*METex14*) mutation in the Phase II Geometry mono-1 study.

Aim. Estimation of the efficacy and safety of capmatinib in the Russian subgroup of patients in the Geometry mono-1 study.

Materials and methods. Patients were enrolled in the Geometry mono-1 study according to their *MET* status and line of therapy. The Russian subgroup included patients treated with capmatinib as first- and second-line therapy. Capmatinib was administered at a dosage of 400 mg twice daily. The primary endpoint was objective response rate (ORR), and clinical benefit rate (CBR). The secondary endpoints were duration of response, progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and safety profile.

Results. The analysis included 13 patients (4 males and 9 females) aged 59 to 82 years with metastatic NSCLC with *METex14* mutation. ORR was 50% and CBR was 100% in the patients treated with capmatinib in the 1st line (n=6). ORR was 14.3%, and CBR was 71.4 in the 2nd line of the therapy (n=7). The median duration of response, regardless of therapy line, was 5.7 months. The median PFS with administration of capmatinib in the 1st line was 21.3 months, and in the 2nd line — 3.5 months.

The median OS, depending on the line of the therapy, was as follows: in the 1st line — 21.3 months, and in the 2nd — 24.6 months.

The most common treatment-related adverse events (AEs) were peripheral edema (69.2%), hypocalcemia (53.8%), increased creatinine (46.2%); most of them were grade 1/2. No unexpected AEs were registered.

Conclusion. A high response to capmatinib treatment was registered in the Russian population. The therapy was well tolerated.

Key words: non-small cell lung cancer, *MET* inhibitor, capmatinib, *MET* exon 14 deletion

Сведения об авторах

Орлов Сергей Владимирович, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», Россия, 354376, Краснодарский край, г. Сочи, Адлерский р-н, с. Веселое, ул. Мира, 177, в. н. с. отдела клинической онкологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-6080-8042>, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, orloff-sv@mail.ru

Мусаелян Арам Ашотович, м. н. с. лаборатории молекулярной биологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», Россия, 354376, Краснодарский край, г. Сочи, Адлерский р-н, с. Веселое, ул. Мира, 177, врач-онколог ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-7570-2256>, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, a.musaelyan8@gmail.com

Кочесокова Джульетта Леновна, врач-онколог ООО «Медицинские технологии», <https://orcid.org/0000-0001-7634-7113>, 191025, Санкт-Петербург, ул. Восстания, 8 А, j.kochesokova@mt.clinic

Одинцова Светлана Валентиновна, канд. мед. наук, врач-онколог ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-5591-7746>, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, odin-svet@yandex.ru

Загребин Фёдор Альбертович, научный отдел биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-8890-6311>, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, zagrebinf@gmail.com

Тюрин Владислав Ильич, канд. мед. наук, научный отдел биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-0157-5952>, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, tyurinvladislav@gmail.com

Майдин Михаил Александрович, научный отдел биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-2264-4857>, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, mikhail.maydin@gmail.com

Дегтярев Алексей Михайлович, канд. мед. наук, врач-онколог, главный врач ГБУЗ «Онкологический диспансер № 2» Минздрава Краснодарского края, <https://orcid.org/0000-0002-4206-223X>, 354057, Краснодарский край, г. Сочи, Дагомысская ул., 38

Имянитов Евгений Наумович, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, evgeny@imyanitov.spb.ru

Sergey Orlov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, Professor, Director of the Research Institute of Medical Primatology, <https://orcid.org/0000-0001-6080-8042>, 177 Mira str., Vesolye village, Adler District, Sochi, 354376, Russia, Leading Researcher of the Clinical Oncology Department at I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6-8 L'va Tolstogo str., St. Petersburg, Russia, 197022, orloff-sv@mail.ru

Aram Musaelyan, Junior Researcher of the Laboratory of Molecular Biology of the Research Institute of Medical Primatology, <https://orcid.org/0000-0002-7570-2256>, 177 Mira str., Vesolye village, Adler District, Sochi, 354376, Russia, MD, oncologist, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6-8 L'va Tolstogo str., St. Petersburg, 197022, Russia, a.musaelyan8@gmail.com

Juliet Kochesokova, oncologist, Medical Technologies, <https://orcid.org/0000-0001-7634-7113>, 8A Vosstaniya str., St. Petersburg, 191025, Russia, j.kochesokova@mt.clinic

Svetlana Odintsova, MD, PhD, oncologist, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-5591-7746>, 6-8 L'va Tolstogo str., St. Petersburg, 197022, Russia, odin-svet@yandex.ru

Fedor Zagrebin, Research Department of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, <https://orcid.org/0000-0002-8890-6311>, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia, zagrebinf@gmail.com

Vladislav Tyurin, PhD, Research Department of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, <https://orcid.org/0000-0002-0157-5952>, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia, tyurinvladislav@gmail.com

Mikhail Maydin, the Research Department of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology of the Ministry of Health of Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2264-4857>, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia, mikhail.maydin@gmail.com

Alexey Degtyarev, MD, PhD, oncologist, Chief Medical Officer, Oncological Dispensary № 2, <https://orcid.org/0000-0002-4206-223X>, 38 Dagomysskaya str., Sochi, Krasnodar Krai, Russia

Evgeniy Imyanitov, MD, PhD, DSc, Prof. Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Research Department of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia, evgeny@imyanitov.spb.ru

*Т.Г. Клочкова^{1,2}, И.А. Полковникова¹, Н.Н. Сушенцева¹, О.С. Попов¹, В.С. Шиманский¹,
С.В. Апалько¹, Д.В. Лантухов¹, С.Ф. Коваленко¹, С.Г. Щербак^{1,3}*

Изучение экспрессионного профиля клеток крови у пациентов с неоплазиями нижних отделов ЖКТ и оценка его диагностического потенциала

¹ СПб ГБУЗ «Городская больница № 40», Минздрава РФ, Санкт-Петербург

² ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова»
Минздрава РФ, Санкт-Петербург

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Работа посвящена исследованию дифференциальной экспрессии генов лейкоцитарной фракции (ЛФ) крови у пациентов с колоректальным раком (КРР) и полипозом нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Цель исследования. Определение профилей экспрессии генов в клетках ЛФ периферической крови у пациентов с КРР и полипами нижних отделов ЖКТ и создание моделей логистической регрессии, позволяющих дифференцировать пациентов с КРР и полипозом.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты с диагнозами «КРР» (n=33) и «полипоз» (n=22), а также контрольная группа (n=30). Экспрессию генов определяли методом NGS. Библиотеки изготавливали с помощью набора RNAHyperPrep&HyperCap. NGS осуществляли на секвенаторе MiSeq.

Результаты. Были выделены группы дифференциально экспрессирующихся генов и построены модели логистической регрессии, позволяющие различать пациентов с диагнозом «КРР» (точность 93,7%), и «полипоз» (точность 84,6%) при сравнении с контрольной группой, а также пациентов с диагнозом «КРР» от пациентов с диагнозом «полипоз» с точностью 78,3%.

Заключение. В дальнейшем необходимо исследование экспрессии генов с наибольшим диагностическим потенциалом методом цифровой ОТ-ПЦР у пациентов независимой выборки для валидации и уточнения созданных нами моделей.

Ключевые слова: колоректальный рак, полипоз, транскриптом клеток периферической крови, логистическая регрессия, NGS

Введение

Колоректальный рак (КРР) относится к наиболее распространенным видам онкологических заболеваний. Зачастую развитию злокачествен-

ной опухоли предшествует наличие полипов, которые со временем малигнизируются. В связи с этим для успешного лечения пациентов решающее значение может иметь раннее выявление не только КРР, но и полипоза.

Существующие методы диагностики КРР и предраковых состояний при своих неоспоримых достоинствах имеют и ряд недостатков. Так, анализ кала на скрытую кровь не позволяет обнаружить некровоточащие полипы, а метод фиброколоноскопии (ФКС) является инвазивным и подходит не всем пациентам. Поэтому поиск высокочувствительного и высокоспецифичного малоинвазивного метода мониторинга состояния пациентов с полипозом или подозрением на КРР является актуальной задачей.

Показано, что состав транскриптома клеток крови может быть удобным суррогатным маркером для диагностики патологических процессов, происходящих в разных тканях и органах [1]. К настоящему моменту проведено несколько исследований транскриптома крови у больных КРР и созданы диагностические модели [2–8]. При этом модель, пригодная для использования в клинической практике, до сих пор не создана. Данные же об экспрессии биомаркеров клеток крови при полипозе кишечника практически отсутствуют в литературе. Целью настоящей работы было определение профилей экспрессии генов, выбранных на основании данных литературы, в клетках лейкоцитарной фракции (ЛФ) периферической крови у пациентов с КРР и полипами нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), и создание на их основе моделей логистической регрессии, позволяющих статистически достоверно дифференцировать пациентов с диагнозами КРР и полипоз как от условно-здорового контроля, так и между собой.

Материалы и методы

Пациенты. В исследовании участвовали пациенты с диагнозами КРР (1-я группа), и полипоз нижних отде-

лов ЖКТ (2-я группа), проходившие лечение в СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» в 2019–2020 гг. 1-я группа (n=33): 11 мужчин и 22 женщины, средний возраст 64,2±9,6 лет, стадии II–IV; критерии включения: диагноз C18–C20 (МКБ 10), подтвержденный ФКС и патоморфологически, отсутствие в анамнезе иных онкологических заболеваний. 2-я группа (n=22): 13 мужчин и 9 женщин, средний возраст 57,4±12,7 лет; критерии включения: диагноз D12.0 (D12.1–D12.9) или K62.1 (МКБ 10), подтвержденный ФКС и патоморфологически, отсутствие в анамнезе онкологических заболеваний. Контрольная группа (n=30): 17 мужчин и 13 женщин (средний возраст 59,7±6,6 лет), отобрана на основании клинических данных доноров Биобанка СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»; критерии включения: отсутствие в анамнезе диагнозов D12.0 (D12.1–D12.9) или K62.1 (МКБ 10), онкологических заболеваний, в том числе в ремиссии. Общие критерии включения: отсутствие острых или хронических вирусных или бактериальных инфекций, обострений хронических заболеваний, возраст старше 18 лет, подписанное добровольное информированное согласие. Забор крови у пациентов 1-й и 2-й групп проводился до хирургического удаления новообразований.

Исследование проводилось в рамках научно-исследовательского проекта «Биобанкирование и биомедицин-

ские исследования образцов тканей и жидкостей человека», одобренного Экспертным советом по этике СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» на заседании № 119 от 09.02.2017 г.

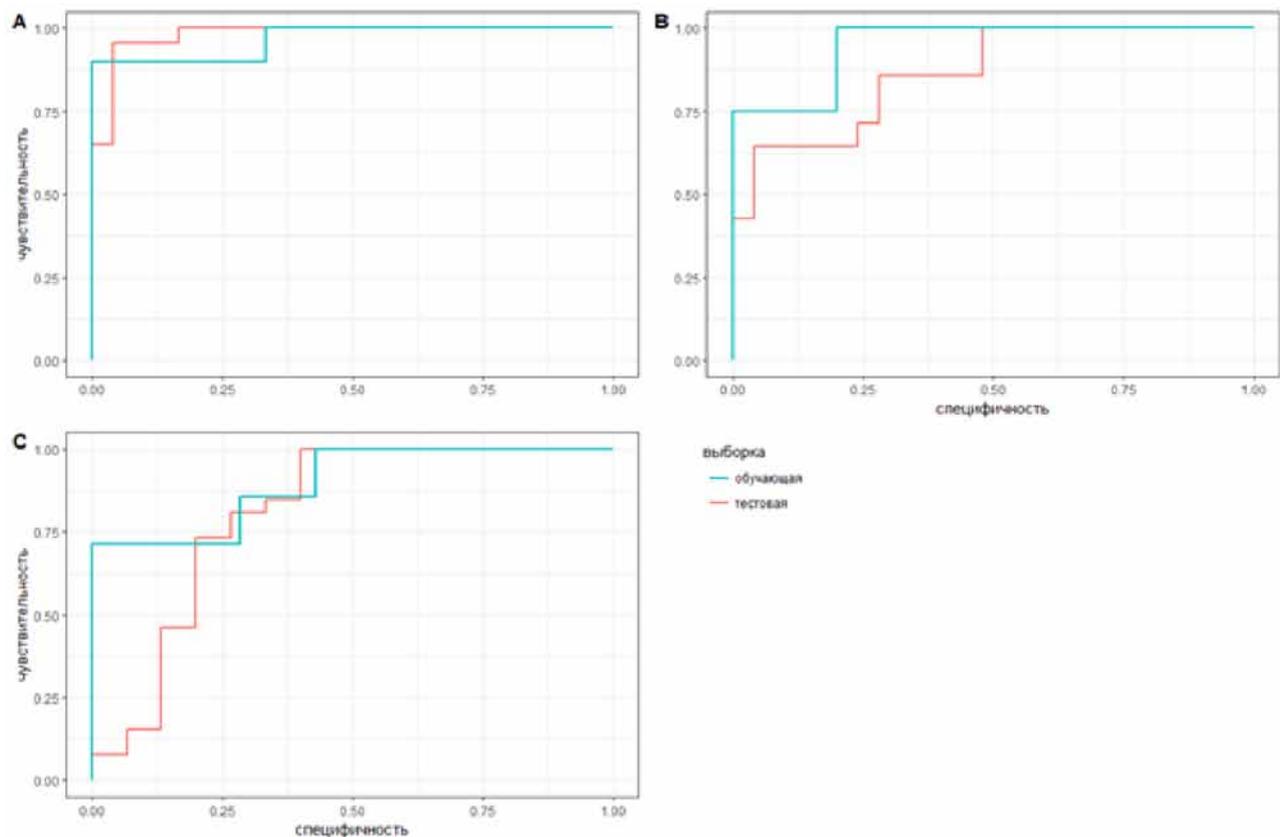
Препараты крови, выделение РНК. Образцы периферической крови пациентов отбирали в пробирки BD Vacutainer®, содержащие K₃ЭДТА. РНК выделяли с помощью набора ExtractRNA (Евроген, Россия) согласно инструкции производителя. Контроль качества выделенной РНК проводили с помощью флуориметра Quantus (Promega, США) и TapeStation 4200 (Agilent Technologies).

NGS (next-generation sequencing). На основании анализа работ по исследованию экспрессии генов в клетках периферической крови при КРР была создана панель из 30 генов (таблица).

Для таргетного секвенирования на базе платформы HyperDesign Tool (<https://sequencing.roche.com/en/products-solutions/products/sample-preparation/dna-reagents/target-enrichment/software/hyperdesign.html>) была создана кастомная панель олигонуклеотидов. Библиотеки для секвенирования создавали с помощью наборов RNAHyperPrep&HyperCap (Roche NimbleGen, США) и HyperCapTarget Enrichment Kit (Roche NimbleGen, США). NGS осуществляли на системе MiSeq с использованием набора реактивов MiSeq Reagent Kit 150 cycle v3 (Illumina, США).

Исследуемые гены

Гены	Расшифровка названия	Метод анализа экспрессии	Ссылка
<i>ANXA3</i>	Annexin A3	Анализ на микрочипах, qRT-PCR	[2]
<i>CLEC4D</i>	C-type lectin domain family 4, member D		
<i>IL2RB</i>	Interleukin 2 receptor, beta		
<i>LMNB1</i>	Lamin B1		
<i>PRRG4</i>	Proline rich Gla(G-carboxyglutamic acid) 4 (transmembrane)		
<i>TNFAIP6</i>	Tumor necrosis factor, alpha-induced protein 6		
<i>VNN1</i>	Vanin 1	qRT-PCR	[3]
<i>MDM2</i>	Mouse double minute 2 homolog		
<i>DUSP6</i>	Dual Specificity Phosphatase 6		
<i>CPEB4</i>	Cytoplasmic Polyadenylation Element Binding Protein 4		
<i>MMD</i>	Monocyte To Macrophage Differentiation Associated	qRT-PCR	[4]
<i>EIF2S3</i>	Eukaryotic Translation Initiation Factor 2 Subunit Gamma		
<i>CDA</i>	Cytidine Deaminase		
<i>FRMD3</i>	FERM Domain Containing 3		
<i>BANK1</i>	B Cell Scaffold Protein With Ankyrin Repeats 1		
<i>FAM129C</i>	Niban Apoptosis Regulator 3		
<i>MS4A1</i>	Membrane Spanning 4-Domains A1	Анализ на микрочипах; qRT-PCR	[5]
<i>TLR1</i>	Toll-like receptor 1, CD281		
<i>TLR2</i>	Toll-like receptor 2, CD282		
<i>TLR4</i>	Toll-like receptor 4, CD284		
<i>TLR8</i>	Toll-like receptor 8, CD288		
<i>IRAK3</i>	Interleukin 1 Receptor Associated Kinase 3		
<i>LY96</i>	Lymphocyte antigen 96	qRT-PCR	[6]
<i>CEACAM5</i>	Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 5		
<i>KRT20</i>	Keratin 20		
<i>EGFR</i>	Epidermal growth factor receptor	qRT-PCR	[7]
<i>SERPINB5</i>	Serpin Family B Member 5		
<i>VSNL1</i>	Visinin Like 1		
<i>STC1</i>	Stanniocalcin-1		
<i>DPEP1</i>	Dipeptidase 1		



ROC-кривые для моделей логистической регрессии.
 А — модель 1; В — модель 2; С — модель 3

Биоинформатика и статистическая обработка. Качество прочтений оценивали с помощью программы FastQC. Для фильтрации и тримминга прочтений использовали пакет программ Trimmomatic 0.39. Для выравнивания прочтений на референсный геном человека (версия hg38), использовали программу STAR version 2.7.9a. Количество прочтений, выровнявшихся с исследуемыми генами, рассчитывали с помощью программы featureCounts и принимали за оценку уровня экспрессии.

Для статистической обработки использовали язык программирования R версии 4.1.2. Различия между группами выявляли с помощью теста Краскела—Уоллиса и критерия Манна—Уитни. Модели логистической регрессии были построены с использованием критерия AIC. Данные были разделены на обучающую (75%) и тестовую (25%) выборки. В качестве метрики точности использовали общую точность модели на обучающей и тестовой выборках и ROC-кривую. В качестве метрики адекватности модели использовали псевдо- R^2 Cragg–Uhler.

Результаты

NGS. В среднем 98% прочтений прошли фильтрацию и были выровнены на референсный геном. Среднее значение итогового успешного выравнивания 90%.

Статистическая обработка результатов. Для большинства исследуемых генов были выявлены статистически значимые различия в экспрессии хотя бы в одном из вариантов сравнения между группами пациентов (данные не показаны).

Модели логистической регрессии. С использованием критерия AIC были созданы три модели логистической регрессии, позволяющие дифференцировать пациентов с КРР от условно-здоровых с общей точностью 93,7%, основываясь на повышении экспрессии генов *FRMD3*, *ANXA3*, *DPEP1* и снижении экспрессии *CPEB4*, *MMD*, *TLR1* (модель 1), пациентов с полипами и условно-здоровых с общей точностью 84,6%, основываясь на повышении экспрессии *SERPINB5*, *CEACAM5*, *DPEP1* и снижении экспрессии *STC1* (модель 2), а также пациентов с КРР от пациентов с полипозом с общей точностью 78,3%, основываясь на повышении экспрессии *MMD* и снижении экспрессии *MDM2* (модель 3).

Для каждой модели построена ROC-кривая (рисунок), наибольшей точностью обладала модель 1, в то время как наименьшая точность была у модели 3.

Обсуждение

Данное исследование представляет собой начальный этап создания тест-системы на основе дифференциальной экспрессии мРНК в клетках ЛФ крови. После анализа ранее опубликованных работ была создана панель из 30 генов (см. таблицу). Среди отобранных генов оказались не только связанные с иммунной функцией и экс-

прессуемые в ЛФ, но и гены, экспрессия которых отмечена в опухолях [2–7].

Для анализа полученных методом NGS данных использовали классические статистические методы и бинарную логистическую регрессию. Эти подходы позволяют как описать детальную разницу в уровнях экспрессии генов в выборках, так и выявить наиболее значимые гены, экспрессия которых позволяет дифференцировать одну группу от другой.

Большинство исследованных генов достоверно различались по уровню экспрессии (данные не показаны), причём в 1-й группе экспрессия в основном была ниже, чем во 2-й и контрольной группах. Исключение составляет ген дипептидазы 1 *DPEP1*, его экспрессия оказалась повышена у пациентов с КРР и полипозом по сравнению с контрольной группой. Ранее показано, что белок *DPEP1* экспрессируется в гиперпластических и злокачественных новообразованиях кишечника [8], причем его экспрессия способствует пролиферации клеток аденокарциномы при взаимодействии с онкобелком MYC [9] и увеличению инвазивности опухоли [10]. При этом экспрессия *DPEP1* практически не выявляется в форменных элементах крови [7]. Можно предположить, что обнаруженное нами повышение экспрессии *DPEP1* в крови пациентов с КРР связано с циркулирующими опухолевыми клетками (ЦОК), подтверждение этого предположения требует дополнительных экспериментов. Повышенная экспрессия мРНК *DPEP1* во 2-й группе также требует дальнейшего исследования.

Экспрессия гена *CDA* в данном исследовании была понижена у пациентов с КРР по сравнению со 2-й и контрольной группами. Описывается, что экспрессия этого гена в ткани опухоли является предиктором эффективности химиотерапии, основанной на аналогах пиримидинов [11]. В связи с этим было бы крайне интересно уточнить, насколько экспрессия *CDA* в крови соответствует экспрессии в опухоли, для разработки малоинвазивного предиктивного теста.

Сниженная экспрессия группы генов *TLR1*, *TLR2*, *TLR4* и *LY96*, отвечающих за функции иммунных клеток, у пациентов с КРР в данном исследовании, может отражать снижение функции противомикробного и противоопухолевого иммунитета в нашей выборке больных КРР.

Выделяется также группа генов, экспрессия которых была повышена во 2-й группе в отличие от 1-й и контрольной групп: гены *EGFR*, *SERPINB5*, *CEACAM5*. Ранее [12–15] повышенная экспрессия этих генов была обнаружена в аденомах кишечника.

Следует отметить, что экспрессия опухоль-специфических и тканеспецифических генов в ЛФ крови, выявленная нами и другими исследователями [2–7], является на настоящий момент не

до конца объясненным явлением и может быть связана как с наличием ЦОК, так и с незаконной транскрипцией в клетках ЛФ.

Выбор наилучшего набора генов в моделях бинарной логистической регрессии осуществляли с помощью AIC. Анализ ROC-кривых, построенных для каждой модели, показывает, что наибольшей общей точностью (93,8%) обладала модель 1, дифференцирующая пациентов 1-й и контрольной групп (см. рисунок, А), для которой характерно и наиболее низкое значение AIC. Модели, связанные с дифференциацией групп 1/2 (модель 2) и 2/контроль (модель 3), обладали меньшей точностью, 84,6 и 78,3% соответственно (см. рисунок, В, С). Возможно, это связано с меньшим числом пациентов с полипами во 2-й группе (n=22 против n=33 в 1-й группе и n=30 в контрольной группе). Другой причиной более низкой степени точности моделей 2 и 3 может быть неоднородность группы, включающая в себя пациентов с гиперпластическими полипами с низким опухолеобразующим потенциалом и пациентов с аденомами. Тем не менее, точность модели 2 можно считать довольно высокой. Вероятно, дальнейший дифференцированный набор пациентов во 2-ю группу и постановка новых экспериментов на биоматериале выборки большего размера позволит разработать модели для диагностики полипоза с более высокой точностью.

Можно выделить наиболее важные для диагностики злокачественной опухоли кишечника гены *FRMD3*, *ANXA3*, *DPEP1*, *CPEB4*, *MMD*, *TLR1* (модель 1), причем экспрессия гена *DPEP1* используется как свободная переменная и для построения модели 2. Возможно, повышенная экспрессия этого гена при КРР и полипозе имеет общий механизм. Экспрессия генов *ANXA3* и *FRMD3* показана в карциномах кишечника, причем повышенная экспрессия *ANXA3* способствует прогрессии опухоли [16], а экспрессия белка *FRMD3* связана с плохим прогнозом для пациента [17]. Понижение экспрессии генов *MMD*, *TLR1*, возможно, соотносится со снижением иммунной функции у пациентов с КРР [18, 19]. Ген *CPEB4*, являющийся регулятором трансляции широкого спектра действия, может быть по-разному экспрессирован на разных стадиях КРР [20], для построения модели 1 на нашей выборке имела значение его пониженная экспрессия.

Для построения модели 2 оказалось значимым повышение экспрессии генов *SERPINB5*, *CEACAM5*, *DPEP1* и снижение экспрессии гена *STC1*. Гены *SERPINB5*, *CEACAM5*, *DPEP1*, как было указано выше, часто гиперэкспрессированы в аденокарциномах и аденомах [15]. В нашем случае их повышенная экспрессия, вероятно, связана с преобладанием аденом в выборке пациентов с полипозом. Ген *STC1* кодирует гликопротеиновый

гормон широкого спектра действия станниокальцин, экспрессирующийся во многих опухолях [21]. Его роль в развитии полипов ЖКТ неизвестна.

Модель 3 дифференцирует группы 1 и 2, основываясь на повышении экспрессии гена *MMD* и снижении экспрессии генов *MDM2*. *MMD*, кодирует фактор дифференциации макрофагов [19]. Ген *MDM2* отвечает за белок, участвующий в убиквитинилировании p53 и, таким образом, препятствующий остановке клеточного цикла [22]. Дальнейшие исследования должны привести к уточнению этой модели.

Заключение

В результате таргетного анализа профилей экспрессии генов в ЛФ периферической крови были созданы модели логистической регрессии, позволяющие с достаточно высокой точностью различать пациентов с диагнозами «КРР» и «полипоз». Для пациентов с диагнозом «полипоз» такой подход был применён впервые. В дальнейшем предполагается верификация моделей на выборке большего размера методом цифрового ОТ-ПЦР.

Вклад авторов:

Все авторы внесли в создание статьи равноценный вклад.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Liew CC, Ma J, Tang HC et al. Peripheral blood transcriptome dynamically reflects system wide biology: a potential diagnostic tool // *J Lab Clin Med*. 2006;147(3):126–132. doi:10.1016/j.lab.2005.10.005
- Marshall KW, Mohr S, El Khebbabi F et al. A blood-based biomarker panel for stratifying current risk for colorectal cancer // *Int J Cancer*. 2010;126(5):1177–1186. doi:10.1002/ijc.24910
- Chang Y-T, Huang C-S, Yao C-T et al. Gene expression profile of peripheral blood in colorectal cancer // *World J Gastroenterol*. 2014;20(39):14463–14471. doi:10.3748/wjg.v20.i39.14463
- Han M, Liew CT, Zhanget HW et al. Novel blood-based, five-gene biomarker set for the detection of colorectal cancer // *Clin Cancer Res*. 2008;14(2):455–460. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-1801
- Xu Y, Xu Q, Yang L et al. Gene expression analysis of peripheral blood cells reveals toll-like receptor pathway deregulation in colorectal cancer // *PLoS One*. 2013;8(5):e62870. doi:10.1371/journal.pone.0062870
- Tsouma A, Aggeli C, Lembessis P et al. Multiplex RT-PCR-based detections of CEA, CK20 and EGFR in colorectal cancer patients // *World J Gastroenterol*. 2010;16(47):5965–5974. doi:10.3748/wjg.v16.i47.5965
- Findeisen P, Röckel M, Nees M et al. Systematic identification and validation of candidate genes for detection of circulating tumor cells in peripheral blood specimens of colorectal cancer patients // *Int J Oncol*. 2008;33(5):1001–1010. doi:10.3892/ijo_00000088
- Eisenach PA, Soeth E, Röder C et al. Dipeptidase 1 (DPEP1) is a marker for the transition from low-grade to high-grade intraepithelial neoplasia and an adverse prognostic factor in colorectal cancer // *Br. J. Cancer*. 2013;109(3):694–703. doi:10.1038/bjc.2013.363
- Liu Q, Deng J, Yang C et al. DPEP1 promotes the proliferation of colon cancer cells via the DPEP1/MYC feedback loop regulation // *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;532(4):520–527. doi:10.1016/j.bbrc.2020.08.063
- Toiyama Y, Inoue Y, Yasuda H et al. DPEP1, expressed in the early stages of colon carcinogenesis, affects cancer cell invasiveness // *J Gastroenterol*. 2011;46(2):153–163. doi:10.1007/s00535-010-0318-1
- Gao Y, Zens P, Su M et al. Chemotherapy-induced CDA expression renders resistant non-small cell lung cancer cells sensitive to 5'-deoxy-5-fluorocytidine (5'-DFCR) // *J Exp Clin Cancer Res*. 2021;40:138. doi:10.1186/s13046-021-01938-2
- Wentzensen N, Wilz B, Findeisen P et al. Identification of differentially expressed genes in colorectal adenoma compared to normal tissue by suppression subtractive hybridization // *Int J Oncol*. 2004;24(4):987–994. doi:10.3892/ijo.24.4.987
- Williet N, Petcu CA, Rinaldi L et al. The level of epidermal growth factor receptors expression is correlated with the advancement of colorectal adenoma: validation of a surface biomarker // *Oncotarget*. 2017;8(10):16507–16517. doi:10.18632/oncotarget.14961
- Zheng H, Tsuneyama K, Cheng C et al. Maspin expression was involved in colorectal adenoma-adenocarcinoma sequence and liver metastasis of tumors // *Anticancer Res*. 2007;27(1A):259–265.
- Chan CHF, Stanners CP. Recent advances in the tumour biology of the GPI-anchored carcinoembryonic antigen family members CEACAM5 and CEACAM6 // *Curr Oncol*. 2020;14(2):70–73. doi:10.3747/co.2007.109
- Du K, Ren J, Fu Z et al. ANXA3 is upregulated by hypoxia-inducible factor 1-alpha and promotes colon cancer growth // *Transl Cancer Res*. 2020;9(12):7440–7449. doi:10.21037/tcr-20-994
- Zhang C, Zhao Z, Liu H et al. Weighted gene co-expression network analysis identified a novel thirteen-gene signature associated with progression, prognosis, and immune microenvironment of colon adenocarcinoma patients // *Front Genet*. 2021;12:657658. doi:10.3389/fgene.2021.657658
- Rehli M, Krause SW, Schwarzfischer L et al. Molecular cloning of a novel macrophage maturation-associated transcript encoding a protein with several potential transmembrane domains // *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;217(2):661–667. doi:10.1006/bbrc.1995.2825
- Urban-Wojciuk Z, Khan MM, Oyler BL et al. The role of TLRs in anti-cancer immunity and tumor rejection // *Front Immunol*. 2019;10:2388. doi:10.3389/fimmu.2019.02388
- Söylemez Z, Arıkan ES, Solak M et al. Investigation of the expression levels of CPEB4, APC, TRIP13, EIF2S3, EIF4A1, IFN γ , PIK3CA and CTNBN1 genes in different stage colorectal tumors // *Turk J Med Sci*. 2021;51(2):661–674. doi:10.3906/sag-2010-18
- Zhao F, Yang G, Feng M et al. Expression, function and clinical application of stanniocalcin-1 in cancer // *J Cell Mol Med*. 2020;24(14):7686–7696. doi:10.1111/jcmm.15348

22. Hou H, Sun D, Zhang X. The role of MDM2 amplification and overexpression in therapeutic resistance of malignant tumors // *Cancer Cell Int.* 2019;19:216. doi: 10.1186/s12935-019-0937-4

Поступила в редакцию 30.05.2022 г.
Получена после доработки 24.08.2022 г.

*T.G. Klochkova^{1,2}, I.A. Polkovnikova¹, N.N. Sushentseva¹,
O.S. Popov¹, V.S. Shimanskiy¹, S.V. Apalko¹,
D.V. Lantuhov¹, S.F. Kovalenko¹, S.G. Shcherbak^{1,3}*

Evaluation of the expression profile of blood cells in patients with neoplasia of the lower gastrointestinal tract and estimation of its diagnostic potential

- ¹ Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «Municipal Hospital № 40», St. Petersburg, Russia
² A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical technologies, St. Petersburg, Russia
³ Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

The current paper is dedicated to the research of the differential expression of blood leukocyte fraction (LF) genes

in patients with colorectal cancer (CRC) and polyposis of the lower part of the gastrointestinal tract (GIT).

Aim. Determination of gene expression profiles in peripheral blood LF cells in patients with CRC and polyps of the lower GIT, and creation of logistic regression models, which would make it possible to differentiate patients with CRC, polyposis.

Material and methods. Patients diagnosed with CRC (n=33), polyposis (n=22), as well as control group (n=30) were included in the study.

Gene expression was determined by means of the NGS method. Libraries were prepared with the use of the RNAHyperPrep&HyperCap kit.

NGS was performed on the MiSeq sequencer.

Results. Groups of differentially expressed genes were identified, and logistic regression models were built to differentiate patients diagnosed with CRC (accuracy 93.7%) and polyposis (accuracy 84.6%), in comparison with the control group, as well as patients diagnosed with CRC from patients with polyposis with the accuracy up to 78.3%.

Conclusion. It is necessary to study the expression of genes with the highest diagnostic potential in patients from an independent sampling, using digital RT-PCR, to validate and advance the models we have created.

Key words: colorectal cancer, polyposis, transcriptome of peripheral blood cells, logistic regression, NGS (next generation sequencing)

Сведения об авторах

Клочкова Татьяна Германовна, канд. биол. наук, биолог, СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, 9, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава РФ, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70, TKlochkova@list.ru

Полковникова Ирина Андреевна, биолог, СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, 9, b40@zdrav.spb.ru

Сушенцева Наталья Николаевна, биолог, СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, 9, natalia@sushentseva.ru

Попов Олег Сергеевич, специалист, СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, 9, osropov@outlook.com

Шиманский Валентин Сергеевич, специалист, СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, 9, shimansky.valya@yandex.ru

Апалько Светлана Вячеславовна, канд. биол. наук, заведующая лабораторией, СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, 94, svetlana.apalko@gmail.com

Лантухов Дмитрий Викторович, канд. мед. наук, врач-терапевт, СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, 9, b40@zdrav.spb.ru

Коваленко Сергей Алексеевич, заведующий отделением, СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, 9, b40@zdrav.spb.ru

Щербак Сергей Григорьевич, д-р мед. наук, профессор, главный врач, СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, 9, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Унивеситетская наб., 7–9, b40@zdrav.spb.ru

T.G. Klochkova, PhD, biologist, Saint-Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «Municipal Hospital № 40», 9 Borisova str., Sestroretsk, St. Petersburg, 197706, Russia, A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical technologies, 70 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia, TKlochkova@list.ru

I.A. Polkovnikova, biologist, State Budgetary Healthcare Institution «Municipal Hospital № 40», 9 Borisova str., Sestroretsk, St. Petersburg, 197706, Russia, b40@zdrav.spb.ru

N.N. Sushentseva, biologist, State Budgetary Healthcare Institution «Municipal Hospital № 40», 9 Borisova str., Sestroretsk, St. Petersburg, 197706, Russia, natalia@sushentseva.ru

O.S. Popov, specialist, State Budgetary Healthcare Institution «Municipal Hospital № 40», 9 Borisova str., Sestroretsk, St. Petersburg, 197706, Russia, ospopov@outlook.com

V.S. Shimanskiy, specialist, State Budgetary Healthcare Institution «Municipal Hospital № 40», 9 Borisova str., Sestroretsk, St. Petersburg, 197706, Russia, shimansky.valya@yandex.ru

S.V. Apalko, Cand. / PhD., Head of the Scientific Laboratory, State Budgetary Healthcare Institution «Municipal Hospital № 40», 9 Borisova str., Sestroretsk, St. Petersburg, 197706, Russia, svetlana.apalko@gmail.com

D.V. Lantukhov, MD, PhD., therapist, State Budgetary Healthcare Institution «Municipal Hospital № 40», 9 Borisova str., Sestroretsk, St. Petersburg, 197706, Russia, b40@zdrav.spb.ru

S.F. Kovalenko, Head of the Department, State Budgetary Healthcare Institution «Municipal Hospital № 40», 9 Borisova str., Sestroretsk, St. Petersburg, 197706, Russia, b40@zdrav.spb.ru

S.G. Shcherbak, MD, PhD, DSc, Prof., chief medical officer, 9 Borisova str., Sestroretsk, St. Petersburg, 197706, Russia, St. Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya emb., St. Petersburg, 199034, Russia, b40@zdrav.spb.ru

Ф.Ш. Алиев, В.Ф. Алиев

Органная дисфункция как фактор риска послеоперационных осложнений хирургического лечения опухолевой толстокишечной непроходимости

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

Наиболее частым ургентным осложнением колоректального рака является острая кишечная непроходимость, регистрируемая у 20–40% больных со злокачественными новообразованиями толстой кишки. Одним из независимых негативных прогностических факторов, влияющих на результат хирургического лечения у пациентов с обтурационной толстокишечной непроходимостью, является уровень первичного соматического статуса. Коморбидный фон определяет тяжесть течения заболевания и повышает риски послеоперационных осложнений и летального исхода.

Цель исследования. Определение влияния органной дисфункции, оцененной с помощью шкал SAPS 2, SOFA, ASA, на результаты хирургического лечения пациентов с опухолевой толстокишечной непроходимостью.

Материалы и методы. Проведен когортный ретроспективный анализ результатов хирургического лечения колоректального рака осложненного острой обтурационной толстокишечной непроходимостью у 110 пациентов. Критерием включения была стадия декомпенсации у таких пациентов. Критериями исключения были: наличие иных, или сочетанных осложнений колоректального рака, опухоли прямой кишки, пациенты с острой обтурационной непроходимостью опухолевого генеза в стадии компенсации и субкомпенсации. Изучалась взаимосвязь результатов балльных шкал ASA, SOFA, SAPS 2 с риском послеоперационных осложнений и госпитальной летальностью в течение 30 сут после операции. Статистическую обработку материалов выполняли на базе программного обеспечения StatTech v. 2.5.9. Статистически значимый уровень считался $p \leq 0,05$.

Результаты. Было выявлено статистически значимое влияние показателя балльной шкалы SAPS 2, на частоту послеоперационных осложнений и исход хирургического лечения ($p < 0,001$). Исследуя чувствительность и специфичность SAPS 2 было установлено, что пороговое значение показателя SAPS 2,

после которого отмечаются летальные исходы составило 39.

Заключение. Для улучшения результатов лечения опухолевой острой кишечной непроходимости требуется разработка оптимизированной хирургической тактики, учитывающей не только локализацию обструкции, но и тяжесть органной дисфункции, что может быть достигнуто путем использования различных балльных шкал. Установлено, что шкала SAPS II достоверно коррелирует с частотой послеоперационных осложнений и исходом хирургического лечения при опухолевой толстокишечной непроходимости.

Ключевые слова: колоректальный рак, шкала SAPS 2, опухолевая толстокишечная непроходимость, органная дисфункция, коморбидность

Введение

Наиболее частым ургентным осложнением колоректального рака (КРР) является острая кишечная непроходимость (ОКН), регистрируемая у 20–40% больных со злокачественными новообразованиями толстой кишки [1]. Несмотря на значительные успехи в колоректальной хирургии, результаты лечения опухолевой толстокишечной непроходимости (ОТКН) нельзя признать удовлетворительными. Одним из независимых негативных прогностических факторов, влияющих на результат хирургического лечения у пациентов с ОТКН, является уровень первичного соматического статуса [2]. Коморбидный фон определяет тяжесть течения заболевания и повышает риски послеоперационных осложнений и летального исхода. Наиболее сложным аспектом хирургической тактики при обтурационной кишечной непроходимости является выбор персонализированного способа лечения с учетом всех основных тяготящих факторов, что особенно важно у пациентов с тяжелым коморбидным фоном и наличием органной дисфункции [2]. Риск летального исхода возрастает более чем в 2 раза у больных пожилого и старческого возраста, оперированных в условиях

перитонита и достигает 86,7% [3–6]. Общепринятым способом прогнозирования и предикторами развития послеоперационных осложнений и исходов лечения считаются балльные шкалы.

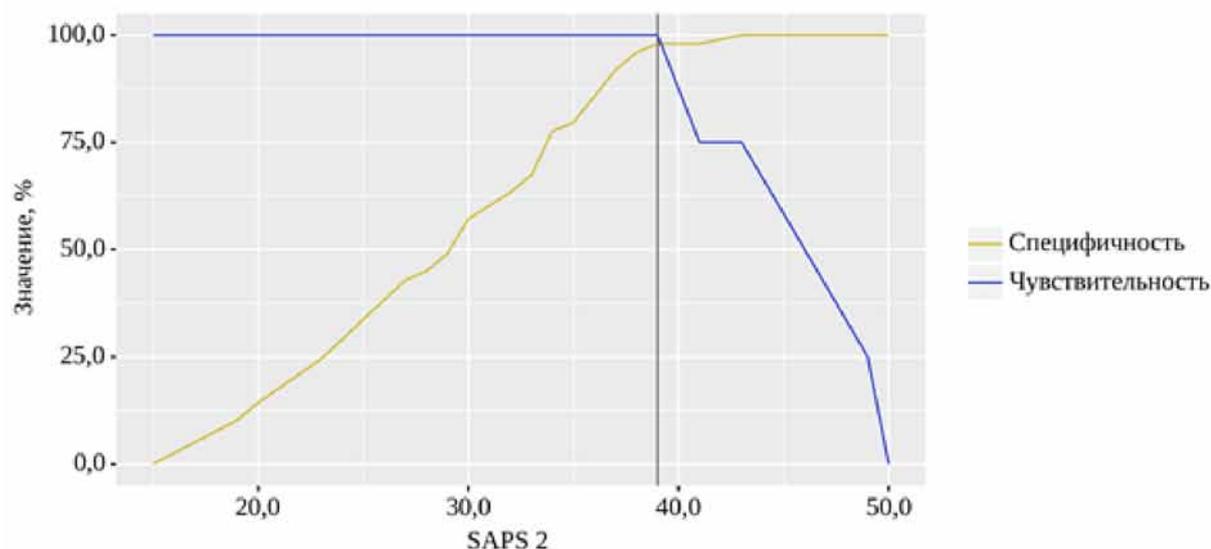
Материалы и методы

Целью исследования является оценка влияния на результаты хирургического лечения пациентов с опухолевой толстокишечной непроходимостью шкал органной дисфункции: SAPS 2 (Simplified Acute Physiology Score 2 — упрощенная шкала оценки физиологических расстройств); ASA (American Society of Anesthesiologists — шкала Американского Общества Анестезиологов); SOFA (Sequential Organ Failure Assessment — шкала последовательной динамической оценки органной недостаточности). Исследование представляет собой когортный ретроспективный анализ, выполненный на клинических базах кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ Минздрава России за период с 2014 по 2021 г. Объектом исследования стали 110 пациентов с острой обтурационной толстокишечной непроходимостью. Критерием включения была стадия декомпенсации у таких пациентов. Критериями исключения были: наличие иных, или сочетанных осложнений колоректального рака, опухоли прямой кишки, пациенты с острой обтурационной непроходимостью опухолевого генеза в стадии компенсации и субкомпенсации. Изучалась взаимосвязь результатов балльных шкал ASA, SAPS 2 и SOFA с риском послеоперационных осложнений и госпитальной летальностью. Для оценки послеоперационных осложнений использовалась классификация Clavien—Dindo. Данные о каждом пациенте были сформированы на основании анализа информации из стационарной карты больного, реанимационных карт. Послеоперационную летальность фиксировали как исход, произошедший в течение 30 сут после хирургического вмешательства от любой причины. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.8 (Статтех, Россия). Статистически значимыми показателями считались $p < 0,05$. Количественные показатели оценивались по соответствию нормальному распределению с помощью критерия Шапиро—Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова—Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1—Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна—Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела—Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Возраст пациентов находился в интервале от 51 до 89 лет, средний возраст составил $73,1 \pm 0,8$ года. Женщин было 58 (52,73%), мужчин — 52 (47,27%). У большинства больных причиной ОТКН была опухоль левой половины ободочной кишки — 79 (71,81%), причем рак сигмовидной кишки выявлен у 51 (64,55% от опухолей с левосторонней локализацией), нисходящей ободочной — у 19 (24,05%), селезеночного изгиба — у 9 (11,39%) больных. Рак правой половины ободочной кишки обнаружен у 31 (28,18%) пациентов, при этом опухоль в области слепой кишки установлена у 20 (64,52% от опухолей с левосторонней локализацией), в проекции

печеночного угла толстой кишки у 8 (25,81%), поперечной ободочной кишки — у 1 (3,22%), восходящей ободочной — у 2 (6,45%). В 16 случаях (14,54%) наблюдениях констатирован первично-множественный рак ободочной кишки. Оперативное вмешательство выполнялось после проведения интенсивной инфузионной терапии, направленной на нивелирование явлений гиповолемии, электролитных и белковых нарушений. Обследование пациентов включало: сбор жалоб, уточнение анамнеза, физикальный осмотр. Лабораторные методы предусматривали рутинные исследования унифицированными методами: общий анализ крови и мочи, определение группы крови, Rh — фактора, уровня общего белка, мочевины, креатинина, билирубина, глюкозы крови, электролитов, исследование крови на RW, ВИЧ, гепатиты, показатели коагулограммы (АЧТВ, МНО, содержание фибриногена). Первично-резекционные операции выполнены у 72 (65,45%) больных, устранение непроходимости посредством формирования кишечных стом — у 38 (35,55%) пациентов.

Результаты исследования

После формирования кишечных свищей с целью декомпрессии отмечено 4 осложнения (10,52%): гнойно-септические осложнения в виде инфекции области хирургического вмешательства поверхностного характера (Clavien-Dindo 3a) у 2 пациентов, мацерации и подкожная ретракция колостомы (Clavien-Dindo 3a) — у 2 больных. Интраабдоминальные осложнения зафиксированы у 22 (57,89%) пациентов в виде паралитической непроходимости (Clavien-Dindo 3a) и у одного — в виде ранней спаечной непроходимости, потребовавшей повторной операции (Clavien-Dindo 3b). Летальность среди больных, которым была сформирована только кишечная стома, составила 5 случаев (13,15%), а в группе больных с первичной резекцией кишки с опухолью — 18 (25,0%). Послеоперационные осложнения после первично-резекционных операций наблюдались у 42 (58,33%) пациентов. У 25 больных осложнения были представлены инфекцией области хирургического вмешательства поверхностного и глубокого характера (Clavien-Dindo 3a и 3b соответственно). Парастомальные осложнения отмечены в 12 случаях и были представлены мацерациями и подкожной ретракцией колостомы (Clavien-Dindo 3a). Интраабдоминальные осложнения зафиксированы у 24 пациентов в виде паралитической непроходимости (Clavien-Dindo 3a) и у 2 — как абсцесс брюшной полости (Clavien-Dindo 3b). У 23 больных отмечались сочетанные осложнения — парастомальные и интраабдоминальные (31,94%). Наиболее частой причиной летального исхода явилось прогрессирование полиорганной недостаточности. Был выполнен анализ зависимости послеоперационных осложнений, летального исхода и значения балльных шкал SAPS 2, ASA и SOFA. Продемонстрирована статистически значимая взаимосвязь осложнений и резуль-



Анализ чувствительности и специфичности метода в зависимости от пороговых значений показателя «SAPS 2»

татов, полученных при оценке функционального статуса пациентов по шкалам SAPS 2 ($p < 0,001$), и ASA ($p = 0,030$). В то же время, связь осложнений и значений оценки по шкале SOFA оказалась не существенна ($p = 0,077$). Установлены статистически значимые взаимосвязи результатов шкалы SAPS 2 и исхода хирургического лечения при обтурационной опухолевой ОТКН ($p < 0,001$). Летальный исход при значениях шкалы 40–48 баллов констатирован в 100% случаев. При анализе взаимосвязи класса ASA с летальным исходом достоверных зависимостей не обнаружено ($p = 0,453$). Учитывая статистически значимую корреляцию между послеоперационными осложнениями, летальными исходами и показателями шкалы SAPS 2, был выполнен анализ чувствительности и специфичности метода с помощью построения ROC-кривой (рисунок).

Исследуя чувствительность и специфичность шкалы SAPS 2 было установлено, что пороговое значение показателя SAPS 2 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 39. Смерть прогнозировалось при значении показателя выше данной величины или равном ей. Чувствительность бальной шкалы SAPS 2 составила 100%, специфичность — 98%.

Обсуждение

Уровень первичного соматического статуса является одним из независимых факторов прогноза негативных результатов при хирургическом лечении у пациентов с опухолевой ОКН. Исследования, определяющие выбор оптимального объема хирургического лечения при опухолевой ОКН с учетом шкал органной дисфункции в литературе освещены недостаточно. При

этом, степень коморбидности (OR 1,95; 95% ДИ: 1,62–1,98; $p = 0,003$) является одним из факторов, оказывающим неблагоприятное влияние на общую выживаемость [7]. В нашем исследовании было выявлено статистически значимое влияние показателя бальной шкалы SAPS 2, на частоту послеоперационных осложнений и исход хирургического лечения ($p < 0,001$). Гипотеза о том, что интегральные шкалы могут использоваться совместно, для стратификации хирургических больных требует дальнейшего изучения. В клинической практике многие ориентируются на четыре важных предиктора исхода — возраст, класс ASA, оперативную срочность и стадию Dukes [8]. В нашем исследовании класс по ASA не продемонстрировал статистически значимую взаимосвязь с исходом лечения, но показал достоверную корреляцию с частотой послеоперационных осложнений. А.С. Сафронов (2017) убедительно доказал, что по прогностическим критериям SAPS II, APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation — шкала оценки острых и хронических функциональных изменений) и индексу коморбидности, рассчитанным при поступлении больных с опухолевой ОКН можно предсказывать неблагоприятные прогнозы [9]. Ряд исследователей предпочитают для оценки состояния больного применять шкалу ASA и индекс коморбидности Charlson [10]. Другие авторы отмечают оптимальность использования шкалы APACHE II, которая чаще используется для количественной оценки тяжести заболевания. При увеличении показателей APACHE II с 0 до 38 баллов, оценка состояния коррелировала с последующим риском госпитальной смерти для этих пациентов ($r = 0,75$; $p < 0,001$), которая возрастала с 1,9% до 100% [11]. М.К. Collard и соавт. (2018) прогнозировали заболеваемость и смертность по шкале калькуля-

тора хирургического риска (American College of surgical risk calculator — SRC) для неотложной хирургии при опухолях толстой кишки у 69 пациентов в возрасте 75 лет (41–93 года) [12]. Авторы показали, что шкала SRC является надежным инструментом для оценки осложнений и смертности от обструктивного рака толстой кишки и может помочь в адаптации хирургического вмешательства к прогнозируемым рискам. Так, оценка SRC показала хорошую прогностическую способность для смертности (9,8% прогнозируемых и 8,7% наблюдаемых, BS=0,058), общей заболеваемости (33,4% и 40,6%, BS=0,209) и тяжелой заболеваемости (25,5% против 17,4%, BS=0,209). В многофакторном анализе SRC был независимым фактором риска смертности (P=0,030; отношение шансов [OR]=1,07 [1,01–1,15]) и заболеваемости (p=0,001; OR=1,16 [1,08–1,27]). Сравнительные исследования показали, что шкалы APACHE II и SAPS позволяют достовернее прогнозировать смертность в отделениях интенсивной терапии, чем шкала SOFA [13]. Изучение прогнозируемой смертности, между выжившими и не выжившими, а также между плановыми и экстренными операциями продемонстрировало, что шкалы SAPS 2 и P-POSSUM (Physiological and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity — шкала оценки физиологической и операционной тяжести для учета смертности и заболеваемости) являются лучшими прогностическими факторами для пациентов с колоректальным раком, перенесших резекционную операцию. Также было обнаружено, что SAPS II обладает более высокой степенью дискриминирующей способности при резекции толстой кишки по поводу карциномы [14, 15]. В любом случае, гетерогенность факторов риска неудовлетворительных результатов лечения при обтурационной кишечной непроходимости не позволяет делать однозначные выводы в отношении выбора оптимальной шкалы для стратификации пациентов, но вероятно это ключ к минимизации многих неудовлетворительных результатов хирургического лечения при острой обтурационной кишечной непроходимости и при объективной верификации тяжести органной дисфункции и его экстраполяции на разнородные возможности хирургического лечения.

Заключение

Вопрос улучшения результатов лечения с опухолевой ОКН требует разработки оптимизированной хирургической тактики, учитывающей не только локализацию обструкции, но и степень органной дисфункции, что может быть достигнуто путем использования различных интегральных бальных шкал.

Вклад авторов:

Алиев В.Ф. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме, получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Алиев Ф.Ш. — анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алекперов С.Ф., Пугаев А.В., Калачеев О.А. и др. Диагностика и хирургическое лечение обтурационной опухолевой толстокишечной непроходимости // Хирургия. 2012;(11):38–44 [Alekperov SF, Pugaev AV, Kalacheev OA et al. Diagnostics and surgical treatment of the malignant intestinal obstruction // Khirurgiya. 2012;(11):38–44 (In Russ.)].
2. Ачкасов Е.Е., Пугаев А.В., Алекперов С.Ф. и др. Классификация обтурационной толстокишечной непроходимости опухолевого генеза // Колопроктология. 2009;(3):17–23 [Achkasov E.E, Pugaev A.V, Alekperov S.F et al. Classification of tumor-associated large bowel obstruction // Coloproctologiya. 2009;(3):17–23 (In Russ.)].
3. Михайлов А.П., Данилов А.М., Напалков А.Н. и др. Острая непроходимость ободочной кишки у больных пожилого и старческого возраста // Международный хирургический конгресс «Актуальные проблемы современной хирургии»: Тез. докл. М., 2003:124 [Mikhailov AP, Danilov AM, Napalkov AN et al. Acute obstruction of the colon in elderly and senile patients // International Surgical Congress «Actual problems of modern surgery»: Abstracts. report. Moscow, 2003:124 (In Russ.)].
4. Biondo S, Kreisler E, Millan M et al. Impact of surgical specialization on emergency colorectal surgery outcomes // Arch Surg. 2010;145(1):79–86. doi:10.1001/archsurg.2009.208. PMID: 20083758
5. Gorissen KJ, Tuynman JB, Fryer E et al. Local recurrence after stenting for obstructing left-sided colonic cancer // Br J Surg. 2013;100(13):1805–9. doi:10.1002/bjs.9297
6. Lee YM, Law WL, Chu KW et al. Emergency surgery for obstructing colorectal cancer: a comparison between right-sided and left-sided lesions // J Am Coll Surg. 2001;192:719–25. https://doi.org/10.1016/s1072-7515(01)00833-x
7. Щаева С.Н., Эфрон А.Г., Магидов Л.А., Вольнец Л.И. Оценка общей выживаемости у больных пожилого и старческого возраста с urgentными осложнениями колоректального рака // Колопроктология. 2021;20(3):62–70. https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-3-62-70 [Shchaeva SN, Efron AG, Magidov LA, Volynets LI. Assessment of overall survival in elderly and senile patients with urgent complications of colorectal cancer // Coloproctologiya. 2021;20(3):62–70 (In Russ.)]. https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-3-62-70
8. Tekkis P.P, Kinsman R, Thompson M.R et al. The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland

study of large bowel obstruction caused by colorectal cancer // *Ann Surg.* 2004;204:76–81. doi:10.1097/01.sla.0000130723.81866.75.

9. Сафронов А.С. Формирование колостомы из мини-доступа и колоректальное стентирование при острой толстокишечной непроходимости опухолевого генеза. *Здравоохранение, образование и безопасность.* 2017;3(11:42-48) [Safronov A. C. Formation of a colostomy from a mini-access and colorectal stenting in acute colonic obstruction of tumor genesis. *Health, education and security.* 2017;3(11):42-48 (In Russ.)].
10. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–83. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8
11. Wu G, Wu Z, Huang D. Evaluation of the prognosis of critically ill surgical patients by APACHE II score system // *Zhonghua WaiKeZaZhi.* 1995;33(1):32–4.
12. Collard MK, Moszkowicz D, Clause-Verdreau AC et al. Postoperative morbidity and mortality for malignant colon obstruction: the American College of Surgeon calculator reliability // *J Surg Res.* 2018;226:112–121. doi:10.1016/j.jss.2017.11.070
13. Kdzio ka I, wistek R, Borowska K et al. Validation of APACHE II and SAPS II scales at the intensive care unit along with assessment of SOFA scale at the admission as an isolated risk of death predictor // *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2019;51(2):107–111. doi:10.5114/ait.2019.86275
14. Can MF, Yagci G, Tufan T et al. Can SAPS II predict operative mortality more accurately than POSSUM and P-POSSUM in patients with colorectal carcinoma undergoing resection? // *World J Surg.* 2008;32(4):589–95. doi:10.1007/s00268-007-9321-y
15. Алиев Ф.Ш., Алиев В.Ф., Алборов Р.Г., Алиев Р.Ф. Хирургическое лечение при опухолевой толстокишечной непроходимости: проблемы и перспективы (Обзор литературы) // *Медицинская наука и образование Урала.* 2021(4):160–165. doi:10.36361/1814-8999-2021-22-4-160-165 [Aliev FS, Aliev VF, Alborov RG, Aliev RF. Surgical treatment for malignant large bowel obstruction: problems and prospects (literature review) // *Medical science and education of URAL.* 2021(4):160-165 (In Russ.)]. doi:10.36361/1814-8999-2021-22-4-160-165

Поступила в редакцию 07.06.2022 г.
Получена после доработки 08.08.2022 г.

F.Sh. Aliev, V.F. Aliev

Organ dysfunction as a risk factor of postoperative complications after surgical treatment for tumor colonic obstruction

Tyumen State Medical University

The most common urgent complication of colorectal cancer is acute intestinal obstruction recorded in 20–40% of patients with malignant colon neoplasms. One of the independent negative prognostic factors affecting results of surgical treatment in patients with obstructive colonic obstruction is the level of the primary somatic status. The comorbid background determines the severity of the course of the disease and increases risks of postoperative adverse events and death.

Aim. Evaluation of the effect of organ dysfunction measured with the prognostic scales SAPS 2, SOFA and ASA on the results of surgical treatment of patients with tumor colonic obstruction.

Materials and methods. A retrospective cohort analysis of the results of surgical treatment for colorectal cancer complicated by obstructive colonic obstruction was performed in 110 patients. The inclusion criterion was the decompensation stage of the intestinal obstruction. The exclusion criteria from the study were: patients with other or combined complications of colorectal cancer, rectal tumors, and patients with obstructive intestinal obstruction of tumoral genesis at the stage of compensation and subcompensation. The relation between the results of the ASA, SOFA and SAPS 2 score scales on the risk of postoperative complications and hospital mortality within 30 days after surgery was studied. Statistical processing of materials was performed on the basis of StatTech v. 2.5.9 software. As the statistically significant level, $p < 0.05$ was considered.

Results. Our study has revealed a statistically significant impact of the SAPS 2 score on the incidence of postoperative complications and the outcome of surgical treatment ($p < 0.001$). Cutoff value of the SAPS 2 indicator after which lethal outcomes were noted was established as 39 after assessing the sensitivity and specificity of the SAPS 2, scale.

Conclusion. It is necessary to develop an optimized surgical approach that would take into account not only the localization of the obstruction, but also the severity of organ dysfunction for improving the results of treatment of the acute tumor intestinal obstruction. This can be achieved with the use of various score scales. SAPS II scale statistically significantly correlates with the frequency of postoperative complications and the outcome of surgical treatment for tumor colonic obstruction.

Key words: colorectal cancer, SAPS 2 scale, tumor colonic obstruction, organ dysfunction, comorbidity

Сведения об авторах

Алиев Ф.Ш., д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, идентификатор ORCID 0000-0002-6483-9169, eLibrary SPIN-код 8326-0047, 625023, г. Тюмень, Одесская ул., 54, alifuad@yandex.ru

Алиев В.Ф., аспирант кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, идентификатор ORCID 0000-0002-4254-0019, 625023, г. Тюмень, Одесская ул., 54, vaga.vag@yandex.ru

F.Sh. Aliev, M.D., PhD, DSc, Prof., Head of the Department of General Surgery, Tyumen State Medical University, ORCIDID 0000-0002-6483-9169, eLibrary SPIN 8326-0047. 54 Odesskaya str., Tyumen, 625023, Russia, alifuad@yandex.ru

V.F. Aliev, PhD student of the Department of General Surgery, Tyumen State Medical University, ORCID ID 0000-0002-4254-0019, eLibrary SPIN 4357-2170, 54 Odesskaya str., Tyumen, 625023, Russia, vaga.vag@yandex.ru

Л.И. Москвичева, А.Л. Корниецкая, Л.В. Болотина

Оценка безопасности и эффективности комбинации монокимиотерапии гемцитабином и высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой терапии у больных аденогенным раком поджелудочной железы

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

Цель — улучшение результатов лечения больных раком поджелудочной железы, не подлежащих радикальному оперативному вмешательству.

Материал и методы. В данной статье приведены результаты исследования безопасности и эффективности проведения комбинированного лечения, включающего монокимиотерапию гемцитабином и высокоинтенсивную фокусированную ультразвуковую терапию (HIFU-терапию) у 35 больных II–IV стадией аденогенного рака поджелудочной железы (РПЖ) с функциональным статусом ECOG 0-2, проведенного в 2017–2020 г. на базе МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. МХТ гемцитабином проводили в дозировке 750–1000 мг/м² внутривенно в 1-, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед, HIFU-терапию выполняли на аппарате с интенсивностью УЗ потока 2 кВт/см² в течение 30–45 мин, в объеме 3–8 сеансов за один курс, с акустической мощностью 300–600 Вт.

Результаты. После 6 курсов комбинированного лечения частичный ответ первичной опухоли по критериям RECIST был достигнут у 22,9% пациентов, частота контроля над заболеванием составила 68,6%. Снижение уровня выраженности болевого синдрома по сравнению с исходным отмечено у 58,3% больных (6,29±0,38 против 4,88±0,39 по ВАШ; $p=0,001$), частота контроля болевого синдрома составила 95,8%. Медиана общей продолжительности жизни пациентов достигла 16 мес, медиана продолжительности жизни без прогрессирования — 9 мес, 1-, 2- и 3-летняя общая выживаемость — 71,4, 17,1, 5,7% соответственно, 1-летняя выживаемость без прогрессирования — 25,7%. Нежелательные явления 3–4 степени выявлены у 25,7% больных, локальные осложнения HIFU-терапии — у 34,3% пациентов.

Заключение. Комбинация монокимиотерапии гемцитабином и HIFU-терапии удовлетворительно переносится больными РПЖ

с функциональным статусом ECOG 0-2, характеризуется относительно низкой токсичностью и контролируемыми, не требующими прерывания лечения локальными осложнениями. Проведение комбинированного лечения у больных II–IV стадией РПЖ способствует статистически значимому снижению уровня абдоминального болевого синдрома к 6 месяцу лечения, а также демонстрирует обнадеживающие отдаленные результаты.

Ключевые слова: высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия, HIFU-терапия, аденогенный рак поджелудочной железы, продолжительность жизни, болевой синдром, гемцитабин

Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) в настоящее время остается одной из нозологических форм опухолей с крайне неблагоприятным прогнозом. На этапе первичной диагностики локализованные формы РПЖ выявляют лишь у 15–25% пациентов, выполнение радикального оперативного вмешательства которым позволяет достичь 5-летней общей выживаемости (ОВ) в 29,3% случаев. При наличии местно-распространенного или генерализованного процесса показатель данный показатель составляет только 10 и 2,6% соответственно [1, 2].

При лечении пациентов с нерезектабельными опухолями поджелудочной железы, а также неоперабельных больных основная роль отводится химиотерапии [3]. Проведение лекарственного лечения в моно-режиме у ослабленных больных с III–IV стадиями РПЖ позволяют достичь медианы общей продолжительности жизни лишь в 4,4–8,8 мес, при этом наибольшие показатели общей выживаемости демонстрирует применение гемцитабина [4, 5]. Среди поликомпонентных схем наиболее эффективной в настоящее время является FOLFIRINOX с медианой продолжительности жизни 13,9 мес у больных с поздними стадиями болезни [4]. Однако данный режим обладает выраженной токсичностью и

может быть рекомендован только для лечения пациентов с общим соматическим статусом ECOG 0-1 [6].

В качестве одного из методов, способствующих повышению эффективности системной лекарственной терапии, сегодня рассматривается высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия (High Intensity Focused Ultrasound, HIFU-терапия) — неинвазивный метод локального воздействия, основные биологические эффекты которого представлены термическим и кавитационным повреждением клеток опухоли, деструкцией мелких кровеносных сосудов опухоли, локальной и системной иммунной реакцией на продукты клеточного распада [7]. По данным ряда авторов, проведение HIFU-терапии в комбинации с химиотерапией у больных РПЖ позволяет достичь локального контроля опухоли в 76,3–82,0% случаев, контроля болевого синдрома у 78,6–100% пациентов, медианы продолжительности жизни больных III стадией РПЖ — до 12,4 мес, IV стадией — до 6 мес [8–12]. При этом, среди основных местных нежелательных явлений проведения абляции описывают ожоги кожи 2–3 степени (4,7%), острый панкреатит (2,3%), образование панкреатического свища (4,1%), желудочно-кишечное кровотечение (2,0%), локальный склероз подкожной жировой клетчатки (6,7%), обструктивная желтуха (5,2%), развитие бессимптомных псевдокист поджелудочной железы (1,1%) [8–12].

Данные об эффективности и безопасности применения аппарата HIFU-2001 (Shenzhen Huikang Medical Apparatus Co., LTD, China, 2015) с интенсивностью ультразвукового потока 2000 Вт/см² для лечения больных РПЖ в настоящее время в мировой литературе весьма ограничены и представлены единичным зарубежным клиническим наблюдением [13].

Цель настоящего исследования — улучшение результатов лечения больных раком поджелудочной железы, не подлежащих радикальному оперативному вмешательству, путём добавления к монокимиотерапии гемцитабином HIFU-терапии на аппарате HIFU-2001.

Материалы и методы

Настоящее исследование проведено в период с 2017 по 2020 г. на базе Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации и представляет собой проспективное одноцентровое нерандомизированное клиническое исследование безопасности и эффективности проведения комбинированного лечения с включением МХТ гемцитабином и HIFU-терапии у 35 больных РПЖ II–IV стадии с функциональным статусом ECOG 0-2 балла, одобренное Независимым советом по этике при МНИОИ им. П.А. Герцена

(Протокол № 633 от 05.02.2021 г.). Все пациенты дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследуемую группу вошли 29 (82,9%) женщин и 6 (17,1%) мужчин, средний возраст пациентов составил 71,2±1,2 лет. Критериями включения являлись: наличие морфологически подтвержденного аденогенного РПЖ; инструментальные признаки нерезектабельности опухоли, генерализованный процесс, либо принадлежность пациентов к категории функционально неоперабельных; функциональный статус пациентов ECOG ≤2; наличие четкой визуализации опухоли при УЗ-разметке на аппарате HIFU-2001; способность пациента находиться неподвижном положении в прои-позиции в процессе процедуры HIFU; отсутствие предшествующей ЛТ, ХТ и(или) других методов локального воздействия на опухоль поджелудочной железы; компенсированная сопутствующая соматическая патология; согласие пациента на участие в исследовании.

Функциональный статус, соответствующий ECOG 0, был отмечен у 4 (11,4%) пациентов, ECOG 1 — у 12 (34,3%), ECOG 2 — у 19 (54,3%) больных. У 28 (80%) пациентов опухоль располагалась в головке поджелудочной железы, у 6 (17,1%) — в теле, у 1 (2,9%) — в хвосте органа. Распространенность опухоли, соответствующая ПА стадии, была выявлена у 5 (14,3%) пациентов, ПВ стадии — у 9 (25,7%), III стадии — у 10 (28,6%), IV стадии — у 11 (31,4%) больных. Максимальный размер опухолевого образования по данным КТ или МРТ с внутривенным контрастированием находился в диапазоне от 20 до 68 мм (средний — 43,6±1,8 мм).

У 33 (94,3%) больных имела место клиничко-инструментально или лабораторно подтвержденная сопутствующая патология, в 30 (85,7%) случаях — комбинированная. Двадцать четыре (68,6%) пациента на момент начала лечения отмечали наличие абдоминального болевого синдрома в диапазоне от 3 до 9 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), среднее значение — 6,29±0,38.

Данным больным не было показано проведение хирургического этапа в связи с выраженной местной или системной распространенностью опухолевого процесса (III–IV стадии) либо наличием признаков функциональной неоперабельности (больные II стадией РПЖ). При этом на момент установления диагноза проведение комбинированных режимов химиотерапии не было рекомендовано по причине наличия выраженной сопутствующей соматической патологии (у пациентов с ECOG 0-1) либо ослабленного функционального статуса (больные с ECOG 2).

Всем пациентам на первом этапе лечения проводили МХТ гемцитабином в дозировке 750–1000 мг/м² внутривенно в 1-, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед в комбинации с HIFU-терапией. Медиана курсов МХТ I линии составила 8 (диапазон 3–12). Локальную терапию проводили на аппарате HIFU-2001 с интенсивностью ультразвукового потока 2 кВт/см², в амбулаторном либо стационарном режиме, в объеме 3–8 сеансов за один курс со следующими параметрами: акустическая мощность воздействия — 300–600 Вт (в зависимости от уровня болевого порога пациента), количество импульсов в точку — 100–200, длительность импульса — 200 мс, длительность паузы 50 мс, расстояние между точками по осям x/y/z=3/3/7 мм. В случае прогрессирования болезни на фоне данного лечения пациенты исключались из исследования, продолжалось наблюдение для оценки показателей ОВ. В данной ситуации у 20 (57,1%) схему лекарственной терапии меняли на МХТ иринотеканом (150–200 мг/м² в 1-й день 14-дневного цикла или 250–350 мг/м² в 1-й день 21-дневного цикла) либо капецитабином (2000 мг/м²/сут. внутрь в 1–14 дни каждые 3 нед). Проведение HIFU воздействия продолжали в прежнем объеме. Данная терапия реализовалась до момента прогрессирования заболевания, развития выраженных токсических

осложнений либо значительного ухудшения функционального статуса больных.

При наличии стойкой стабилизации либо частичного ответа опухоли на момент завершения 12 курсов комбинированного лечения, пациентам рекомендовали завершение лекарственной терапии до момента прогрессирования заболевания и продолжение HIFU-терапии в течение 1 года в режиме 1 курса (5 сеансов) в месяц, ежемесячно. При отсутствии признаков прогрессирования заболевания по истечении года монотерапии HIFU, процедуры продолжали в режиме 1 курса (5 сеансов) каждые 3 мес.

В качестве основных методов исследования в настоящей работе были использованы: оценка ответа опухолевого процесса и первичного опухолевого очага на лечение согласно критериям RECIST 1.1 (КТ/МРТ) через 3, 6, 9 курсов лечения; оценка степени выраженности болевого синдрома по ВАШ до начала терапии и по окончании 6 курсов лечения; оценка характера и частоты развития осложнений HIFU-терапии и лекарственной токсичности гемцитабина; оценка общей продолжительности жизни, продолжительности жизни без прогрессирования, общей 1-, 2-, 3-летней выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Статистический анализ полученных результатов выполняли с использованием программ Microsoft Excel 2007, GraphPad Prism 8.0.1 и IBM SPSS Statistics 23. Различия считались статистически значимыми при значении уровня достоверности $p < 0,05$.

Результаты

Частота объективного ответа (ЧОО) первичного опухолевого очага, подвергшегося HIFU-терапии, через 3, 6 и 9 курсов комбинированного лечения составила 11,4%, 22,9 и 22,9% соответственно. Локальное прогрессирование в данные сроки отмечено у 2,9, 8,6 и 14,3% пациентов. Частота контроля первичного опухолевого очага после 6 курсов терапии составила 91,4%. Общий ответ опухолевого процесса на терапию на момент первых трех контрольных обследований больных представлен в таблице.

Распределение пациентов в зависимости от общего ответа опухолевого процесса на комбинированную терапию

Характер ответа \ Период оценки	3 курса, n (%)	6 курсов, n (%)	9 курсов, n (%)
Частичный ответ	4 (11,4%)	5 (14,3%)	3 (8,6%)
Стабилизация	29 (82,9%)	19 (54,3%)	12 (34,3%)
Прогрессирование	2 (5,7%)	11 (31,4%)	20 (57,1%)

ЧОО опухолевого процесса в данных временных контрольных точках составила 11,4, 14,3, 8,6% соответственно, частота контроля над заболеванием — 94,3, 68,6, 42,9%.

Снижение уровня выраженности болевого синдрома через 6 курсов лечения по сравнению с исходными данными отмечено у 14 (58,3%) больных, сохранение выраженности боли на прежнем уровне — у 9 (37,5%) пациентов, усиление болевого синдрома — у 1 (4,2%) больно-

го. Частота контроля болевого синдрома составила 95,8%. При этом выявлено статистически достоверное снижение среднего уровня болевого синдрома по ВАШ ($6,29 \pm 0,38$ против $4,88 \pm 0,39$, $p = 0,001$).

Медианы общей выживаемости пациентов и времени до прогрессирования составили 16,0 мес и 9,0 мес, 1-, 2- и 3-летняя общая выживаемость — 71,4, 17,1, 5,7% соответственно, 1-летняя выживаемость без прогрессирования — 25,7%.

У 9 (25,7%) больных были выявлены нежелательные явления 3–4 степени, такие как: нейтропения (14,3%), анемия (5,7%), тромбоцитопения (8,6%), повышение трансаминаз (5,7%), диарея (2,9%).

В рамках комбинированной терапии пациентам провели 1422 сеанса HIFU. Среднее число курсов HIFU-терапии на одного пациента за весь период лечения составило $8,9 \pm 1,0$, среднее количество сеансов за один курс — $5,1 \pm 0,3$, средняя мощность воздействия — $511,7 \pm 12,2$ Вт. Общая длительность процедуры находилась в диапазоне 30–45 мин, медиана — 35 мин. В 3 (0,2%) случаях было отмечено развитие выраженной тошноты, потребовавшей прерывания процедуры. Осложнения HIFU-терапии были выявлены у 12 (34,3%) пациентов и представлены ожогами кожи 1–3 степени (20%), механической желтухой (8,6%), развитием реактивного панкреатита (8,6%), склерозом подкожной жировой клетчатки (2,9%), образованием псевдокисты поджелудочной железы (2,9%).

Обсуждение

Полученные результаты по токсичности гемцитабина в качестве 1 линии ХТ соответствуют данным литературы [4, 5, 14]. Аналогичные выявленным в настоящей работе осложнения HIFU-терапии описаны L.L. Xiong и соавт. при оценке безопасности проведения данного вида локального лечения на низкоэнергетическом аппарате у 55 больных II–IV стадией РПЖ [15]. При этом ряда нежелательных явлений, описанных в исследованиях безопасности высокоэнергетических аппаратов типа JC HIFU system (развитие панкреатического свища, желудочно-кишечное кровотечение, бессимптомное повреждение позвоночного столба) — отмечено не было [12, 16, 17]. Следует также обратить внимание на отсутствие осложнений, связанных с операционным доступом, установкой электродов, термическим или радиационным воздействием на окружающие анатомические структуры (свищ поджелудочной железы, тромбоз воротной или верхней брыжеечной вен, развитие язвенного поражения желудка или

двенадцатиперстной кишки, кровотечение из верхних отделов ЖКТ, стриктура двенадцатиперстной кишки, перипанкреатический выпот, рвота, диарея, асцит, внутрибрюшное кровотечение), описываемых при проведении инвазивных методов абляции или лучевой терапии у больных РПЖ [12].

Переносимость процедур на аппарате HIFU-2001 также была лучше, в сравнении с указанными в работах H.Y. Sung и K. Wang данными для аппарата JC HIFU system, согласно которым в 57,1% случаев во время лечения отмечались боль в животе, лихорадка, тошнота и рвота [16, 17].

По данным литературы проведение HIFU-терапии на высокомоментных аппаратах способствует достижению контроля над болевым синдромом в 65,2–87,5% случаев, а использование низкоэнергетических машин — в 80,6–100% [8, 12]. В исследовании H. Zhao и соавт. курсовое проведение HIFU-терапии на аппарате HIFUNIT-9000 параллельно с МХТ гемцитабином у больных местно-распространенным РПЖ позволило достичь контроля уровня опухоль-опосредованного болевого синдрома у 78,6% пациентов [18]. Проведение локального лечения на этом же оборудовании перед началом ХТ в режиме GemOx у больных II–IV стадией РПЖ демонстрирует статистически достоверное снижение уровня абдоминального болевого синдрома с $5,86 \pm 2,13$ баллов по ВАШ до $2,03 \pm 0,51$ ($p < 0,01$) [9]. Аналогичные результаты получены в настоящем исследовании.

Полученные в настоящем исследовании непосредственные и отдаленные результаты являются сопоставимыми с данными представленных в литературе исследований по изучению эффективности комбинации HIFU-терапии с ХТ, согласно которым частота контроля над заболеванием составляет 76,3–82%, ЧОО — 18,4–43,6%, медиана общей продолжительности жизни у больных III стадией РПЖ — 11,2–16 мес, медиана продолжительности жизни без прогрессирования — 6,7–8,4 мес, 1-летняя ОВ — 42,0–59,3% мес, 2-летняя ОВ — 17,1–21,4% [8, 9, 12].

Безусловно, полученные в данном исследовании отдаленные результаты не могут сравниться с результатами лечения больных начальными стадиями РПЖ, получивших на каком-либо этапе лечения резекционное оперативное вмешательство. Однако при невозможности выполнения хирургического пособия, комбинация МХТ гемцитабином и HIFU-терапии на аппарате HIFU-2001 продемонстрировала себя как относительно низко токсичная схема, характеризующаяся наличием контролируемых нетяжелых локальных осложнений и сопоставимой с альтернативными методами лечения эффективностью.

Выводы

В настоящем исследовании продемонстрировано, что комбинация МХТ гемцитабином и HIFU-терапии на аппарате HIFU-2001 удовлетворительно переносится больными РПЖ с функциональным статусом ECOG 0-2, характеризуется относительно низкой токсичностью и контролируемо, не требующими прерывания лечения локальными осложнениями. Проведение комбинированного лечения у больных II–IV стадией РПЖ способствует статистически достоверному снижению уровня опухоль-опосредованного абдоминального болевого синдрома к 6 мес лечения, а также демонстрирует обнадеживающие отдаленные результаты.

Вклад авторов:

Москвичева Л.И. — разработка концепции научной работы, сбор и анализ материала исследования, статистическая обработка, написание текста рукописи;

Корниецкая А.Л. — разработка концепции научной работы, сбор материала исследования;

Болотина Л.В. — рецензирование, анализ полученных результатов, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wang H, Liu J, Xia G et al. Survival of pancreatic cancer patients is negatively correlated with age at diagnosis: a population-based retrospective study // Sci Rep. 2020;10:7048. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64068-3>
2. Ansari D, Tingstedt B, Andersson B et al. Pancreatic cancer: yesterday, today and tomorrow // Future Oncol. 2016;12(16):1929–4619. <https://doi.org/10.2217/fon-2016-0010>
3. Покатаев И.А., Алиева С.Б., Гладков О.А и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2019;3s2(9):456–468 [Pokataev IA, Alieva SB, Gladkov OA et al. Practical recommendations for the drug treatment of pancreatic cancer // Malignant tumors: Practical Recommendations RUSSCO. 2019;3s2(9):456–468 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-456-468>
4. Lee HS, Park SW. Systemic Chemotherapy in Advanced Pancreatic Cancer // GutLiver. 2016;10(3):340–347. <https://doi.org/10.5009/gnl15465>

5. Москвичева Л.И., Болотина Л.В. Возможности химиотерапии у больных местно-распространенным и метастатическим аденогенным раком поджелудочной железы // Исследования и практика в медицине. 2020;7(4):118–134 [Moskvicheva LI, Bolotina LV. Possibilities of palliative chemotherapy in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer // Research and Practical Medicine Journal. 2020;7(4):118–134 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-10>
6. Sohal DP, Mangu PB, Khorana AA. Metastatic Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline // J Clin Oncol. 2016;34(23):2784–2796. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.1412>
7. Zhou YF. HIFU in tumor ablation // World J Clin Oncol. 2011;2(1):8–27. <https://doi.org/10.5306/wjco.v2.i1.8>
8. Болотина Л.В., Москвичева Л.И., Корниецкая А.Л. и др. Предварительная оценка эффективности комбинированного лечения с включением HIFU-терапии у больных раком поджелудочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2021;20(3):18–27 [Bolotina LB, Moskvicheva LI, Kornietskaya AL et al. Preliminary evaluation of the effectiveness of HIFU-therapy in patients with pancreatic cancer // Siberian Journal of Oncology. 2021;20(3):18–27 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-3-18-27>
9. Tao SF, Gu WH, Gu JC et al. Focused Ultrasound (HIFU) In Combination With Gemcitabine And Oxaliplatin (Gemox) On Treating Elderly Middle And Advanced Pancreatic Cancer // OncoTargets and Therapy. 2019;12:9735–9745. <https://doi.org/10.2147/ott.s220299>
10. Zhou D, Lv W, Yan T et al. High-intensity focused ultrasound therapy in combination with gemcitabine for unresectable pancreatic carcinoma // Ther Clin Risk Manag. 2016;12:687–691. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s90567>
11. Vidal-Jove J, Perich E, Del Castillo MA. Ultrasound Guided High Intensity Focused Ultrasound for malignant tumors: The Spanish experience of survival advantage in stage III and IV pancreatic cancer // Ultrason Sonochem. 2015;27:703–706. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2015.05.026>
12. Москвичева Л.И., Петров Л.О., Сидоров Д.В. Возможности современных методов абляции при нерезектабельном местно-распространенном раке поджелудочной железы // Исследования и практика в медицине. 2018;5(2):86–99 [Moskvicheva LI, Petrov LO, Sidorov DV. The possibilities of modern methods of ablation in non-resectable locally advanced pancreatic cancer // Research and Practical Medicine Journal. 2018;5(2):86–99 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2018-5-2-10>
13. Lau PC, Zheng SF, Ng WT, Yu SC. Inoperable pancreatic adenocarcinoma rendered complete remission by high-intensity focused ultrasound concurrent with gemcitabine-capecitabine chemotherapy: case report and topic review // J Dig Dis. 2012;13(1):60–64. <https://doi.org/10.1111/j.1751-2980.2011.00546.x>
14. Adamska A, Domenichini A, Falasca M. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Current and Evolving Therapies // Int J Mol Sci. 2017;18(7):1338. <https://doi.org/10.3390/ijms18071338>
15. Xiong LL, Hwang JH, Huang XB et al. Early clinical experience using high intensity focused ultrasound for palliation of inoperable pancreatic cancer // JOP. 2009;10(2):123–9
16. Wang K, Zhu H, Meng Z et al. Safety evaluation of high-intensity focused ultrasound in patients with pancreatic cancer // Onkologie. 2013;36(3):88–92. <https://doi.org/10.1159/000348530>
17. Sung HY, Jung SE, Cho SH et al. Long-term outcome of high-intensity focused ultrasound in advanced pancreatic cancer // Pancreas. 2011;40(7):1080–6. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31821fde24>
18. Zhao H, Yang G, Wang D et al. Concurrent gemcitabine and high-intensity focused ultrasound therapy in patients with locally advanced pancreatic cancer // Anticancer Drugs. 2010;21(4):447–52. <https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e32833641a7>

Поступила в редакцию 05.05.2022 г.
Получена после доработки 20.06.2022 г.

L.I. Moskvicheva, A.L. Kornietskaya, L.V. Bolotina

Evaluation of safety and efficacy of the combination of gemcitabine monochemotherapy and high-intensity focused ultrasound therapy for patients with adenogenic pancreatic cancer

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — the branch of the National Medical Research Center of Radiology, Moscow

Aim. Improvement of the results of treatment for pancreatic cancer patients who are not eligible to radical surgical intervention.

Material and methods. We present the safety and efficacy results of combined treatment that includes gemcitabine monochemotherapy and high-intensity focused ultrasound therapy (HIFU-therapy) for 35 patients with stage II–IV adenogenic pancreatic cancer with functional status ECOG 0–2, which was conducted in 2017–2020 on the basis of P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — the branch of the National Medical Research Center of Radiology. Gemcitabine monochemotherapy was performed at a dosage of 750–1000 mg/m² on the 1st, 8th, and 15th days every 4 weeks. HIFU-therapy was performed with a device with an ultrasound flow intensity of 2 kW/cm² within 30–45 minutes, in the scope of 3–8 sessions per course, with acoustic power of 300–600 W.

Results. Partial response of the primary tumor, according to the RECIST criteria, was achieved in 22.9% of patients after 6 courses of combined treatment; the disease control rate comprised 68.6%.

A decrease in the pain severity, as compared to the baseline, was registered in 58.3% of patients (6.29±0.38 vs. 4.88±0.39 according to the VAS; p=0.001). The pain control rate was 95.8%.

The median of the overall survival of patients reached 16 months; the median time to progression reached 9 months. 1-, 2- and 3-year overall survival was 71,4%, 17,1%, and 5,7% respectively; a 1-year time to progression was 25,7%.

Grade 3–4 adverse events were detected in 25.7% of patients, local complications of HIFU therapy — in 34.3% of patients.

Conclusion. The combination of gemcitabine monochemotherapy and HIFU therapy is well tolerated by patients with pancreatic cancer with ECOG 0–2 functional status. It is characterized by relatively low toxicity and manageable local complications that do not require treatment interruption. Combined treatment performed for patients with pancreatic cancer at stages II–IV provides a statistically significant reduction of the level of abdominal pain syndrome by 6 months of treatment and demonstrates promising long-term results.

Key words: high-intensity focused ultrasound therapy, HIFU-therapy, adenogenic pancreatic cancer, life expectancy, pain syndrome, gemcitabine

Сведения об авторах

Москвичева Людмила Ивановна, врач-онколог кабинета ультразвуковой диагностики и терапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, ORCID ID: 0000-0002-5750-8492, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3, ludamed16@mail.ru

Корниецкая Анна Леонидовна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, ORCID ID: 0000-0003-0092-0459. 125284, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3, kornietskaya@mail.ru

Болотина Лариса Владимировна, д-р мед. наук, заведующая отделением химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, ORCID ID: 0000-0003-4879-2687, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3, lbolotina@yandex.ru

Liudmila Ivanovna Moskvicheva, oncologist of the Ultrasound Diagnostics and Therapy Department, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — the branch of the National Medical Research Center of Radiology, ORCID ID: 0000-0002-5750-8492, 3 2nd Botkinsky drive, Moscow, 125284, Russia, ludamed16@mail.ru

Anna Kornietskaya, MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Chemotherapy at P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — the branch of the National Medical Research Center of Radiology, ORCID ID: 0000-0003-0092-0459, 3 2nd Botkinsky drive, Moscow, 125284, Russia, kornietskaya@mail.ru

Larisa Bolotina, MD, PhD, DSc, Head of the Chemotherapy Department at P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — the branch of the National Medical Research Center of Radiology, ORCID ID: 0000-0003-4879-2687, 3 2nd Botkinsky drive, Moscow, 125284, Russia, lbolotina@yandex.ru

*М.О. Попова¹, А.М. Чекалов¹, И.В. Цыганков¹, Ю.А. Рогачева¹,
М.В. Демченкова², М.В. Григорьева², О.С. Успенская³, О.С. Ружинская³,
В.Г. Потапенко⁴, Н.В. Медведева⁴, И.С. Зюзгин⁵, К.Д. Капланов⁶, Т.И. Ксензова⁷,
А.Н. Леванов⁸, О.С. Самойлова⁹, Н.П. Волков¹, А.В. Бейнарович¹, А.А. Гусак¹,
К.В. Лепик¹, Н.Б. Михайлова¹, В.В. Байков¹, А.Д. Кулагин¹*

Лимфома Беркитта у пациентов с ВИЧ-инфекцией: результаты российского многоцентрового исследования

¹ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

² ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», г. Иркутск

³ ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург

⁴ СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург

⁵ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург

⁶ ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», г. Волгоград, Российская Федерация; ГБУ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина», Москва

⁷ ГБУЗ «Областная клиническая больница № 1», г. Тюмень

⁸ Клиника профпатологии и гематологии, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов

⁹ ГБУЗ «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», г. Нижний Новгород

Введение. Лимфома Беркитта (ЛБ) — высокоагрессивная В-клеточная неходжкинская лимфома, составляет до 40% лимфом у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Широкое применение антиретровирусной терапии (АРВТ) способствовало улучшению результатов противоопухолевой химиотерапии (ПХТ) лимфом на фоне ВИЧ-инфекции, в том числе ЛБ. Терапии ЛБ в РФ посвящено только несколько работ, а публикаций о ЛБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией нет.

Цель работы: изучить клинико-эпидемиологические характеристики и оценить результаты терапии ЛБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией в РФ.

Материалы и методы. В исследование было включено 37 пациентов с ЛБ на фоне ВИЧ-инфекции, проходивших лечение в 10 центрах РФ в период с 2010 по 2021 гг.

Результаты. ЛБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией диагностируется в молодом возрасте, с медианой 37 лет (21–58 лет), чаще у мужчин (75,7%), в распространенной стадии (IV стадия Ann Arbor — 64,7%) и с экстралимфатическими проявлениями (73,5%), включая поражение центральной нервной системы (ЦНС) (16,1%). Основная терапия: ЕРОСН-подобные курсы (54,1%), блоковые схемы (32,4%). У 76% пациентов противоопухолевая ХТ включала ритуксимаб, у 91,4% — одновременно с АРВТ. Медиана количества курсов терапии составила 4 (1–8). Общая выживаемость (ОВ) в течение 1 года составила 64% (95% ДИ 38–82%), выживаемость

без прогрессирования (ВБП) — 59% (95% ДИ 34–77%). Поражение ЦНС ($p=0,0064$), и проведение ПХТ без АРВТ ухудшает ОВ ($p=0,00016$) и ВБП ($p=0,00012$).

Заключение. Для улучшения результатов терапии и прогноза необходимы проспективные многоцентровые исследования по лечению ЛБ у пациентов с ВИЧ.

Ключевые слова: лимфома Беркитта, ВИЧ-инфекция, российское многоцентровое исследование, общая выживаемость, поражение ЦНС, АРВТ

Введение

Лимфома Беркитта (ЛБ) представляет собой высокоагрессивную В-клеточную неходжкинскую лимфому (НХЛ). В основе развития ЛБ лежит нарушение регуляции экспрессии гена *MYC*, обычно в результате реципрокных транслокаций участков хромосом 8 и 14, примерно в 80% случаев, 8 и 22 или 2 и 8. В случае $t(8;14)(q24;q32)$ участок хромосомы 8q24, содержащий ген *MYC*, транслоцируется на участок хромосомы 14, в зону действия гена тяжелой цепи иммуноглобулина (IGH), что приводит к гиперэкспрессии *MYC*. Белок с-MYC работает как транскрипционный фактор, регулирующий клеточную пролиферацию, дифференцировку и апоптоз. Основным следствием гиперэкспрессии с-MYC является усиление пролиферации клеток. Клетки лимфомы Беркитта наследуют от своего нормального аналога высокую пролиферативную активность (делятся каждые несколько ча-

сов). Этим объясняется, как крайне агрессивное течение заболевания, так и высокая чувствительность к химиотерапии.

ЛБ — редкая лимфома, на ее долю приходится 1–2% всех случаев НХЛ в общей популяции. Выделяют три основных типа ЛБ: эндемическая, спорадическая и связанная с иммунодефицитом (например, ассоциированная с ВИЧ). ЛБ составляет до 40% лимфом, связанных с ВИЧ [2–4].

В соответствии с современной классификацией, 5-м изданием классификации Всемирной организации здравоохранения (2022 г.), подчеркивается принципиальное значение вируса Эпштейна—Барр (ВЭБ) в патогенезе [5]. Рекомендуется различать две биологические группы опухоли — ВЭБ-положительная и ВЭБ-отрицательная ЛБ, которые основаны на их молекулярных особенностях независимо от эпидемиологического контекста и географического положения и, следовательно, заменяют классическое разделение на эпидемиологические типы [5–11]. ВЭБ-инфекция играет важную роль в раннем патогенезе, заставляя В-клетки уклоняться от апоптоза [12, 13], а появляющиеся данные свидетельствуют о двойном механизме патогенеза ЛБ: вирусном или мутационном в зависимости от статуса ВЭБ [7].

У пациентов с ВИЧ риск развития ЛБ в течение жизни составляет 10–20%, при этом нет строгой связи с количеством уровня CD4-лимфоцитов и назначением антиретровирусной терапии (АРВТ) [14]. Несмотря на проведение АРВТ, заболеваемость ЛБ у пациентов с ВИЧ не снизилась, в отличие от других НХЛ, связанных с ВИЧ, таких как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома и лимфома центральной нервной системы (ЦНС). Хотя ВИЧ является наиболее распространенным фактором риска развития ЛБ, исследования показали, что возникновение ЛБ у ВИЧ-инфицированных пациентов не зависит от количества CD4-клеток и наличия прогрессирования ВИЧ как на фоне АРВТ, так и без АРВТ [15, 16].

Пациенты с ЛБ на фоне ВИЧ с большей вероятностью имеют В-симптомы, экстранодаль-

ное поражение, поражение ЦНС и имеют более низкий общесоматический статус, чем пациенты с ЛБ без ВИЧ-инфекции. Как правило, диагнозы ставят на более поздних стадиях заболевания [17–19].

Значительные успехи в лечении пациентов с ЛБ произошли после внедрения режимов противоопухолевой химиотерапии (ПХТ) более интенсивных по сравнению со стандартной схемой химиотерапии СНОР [2]. В настоящее время рекомендованные к применению режимы ПХТ для лечения ЛБ: CODOX-M/IVAC; DA-EPOCH; HyperCVAD в сочетании с ритуксимабом [20].

Для пациентов с ЛБ на фоне ВИЧ, в ретроспективных и проспективных исследованиях была продемонстрирована удовлетворительная безопасность и, сравнивая с пациентами без ВИЧ эффективность, рекомендованных для терапии ЛБ протоколов химиотерапии. Основные результаты опубликованных исследований в группе пациентов с ЛБ и ВИЧ представлены в табл. 1.

Исследования показали, что схемы с высокой интенсивностью эффективны для достижения устойчивых ремиссий и увеличения общей выживаемости (ОВ) у пациентов с ЛБ и ВИЧ, у которых ВИЧ контролируется АРВТ. В исследованиях продемонстрировано, что АРВТ улучшает прогноз у ВИЧ-инфицированных пациентов с лимфомами [25]. Однако, следует помнить о риске неблагоприятных лекарственных взаимодействиях и токсичности совместного применения препаратов АРВТ и ПХТ, поэтому требуется тесное сотрудничество со специалистами инфекционистами СПИД-центров [26].

Использование ритуксимаба в терапии В-клеточных лимфом значительно улучшило прогноз пациентов [27]. Безопасность и эффективность ритуксимаба у пациентов с ВИЧ-инфекцией и ЛБ также подтверждена [21, 23].

В России опыт терапии ЛБ представлен в крупной работе Е.А.Барях, и соавт., опубликованной в 2015 г. [28], в которой продемонстрирована эффективность и безопасность протокола ЛБ-М-04 у пациентов без ВИЧ-инфекции.

Таблица 1. Основные результаты исследований протоколов ПХТ у пациентов с ЛБ на фоне ВИЧ

Автор, год	Протокол	n, период включения	Общая выживаемость	Выживаемость без прогрессирования
Noy A., 2015 [21]	CODOX-M/IVAC +R	n=34, 2007–2010	2 года: 69% (95% CI, 50–82%)	1 год: 69% (95% CI, 51–82%)
Cortes J., 2002 [22]	HyperCVAD +R	n=13, 1995–2000	2 года: 48%	2 года*: 52%
Roschewski M., 2020 [23]	DA-EPOCH +R	n=113 (28)**, 2010–2017	4 года: 87,0% (95% CI, 79–92%)	4 года: 84,5% (95% CI, 76–90%)
Dunleavy K., 2013 [24]	SC-EPOCH-RR	n=11, 2000–2009	6 лет: 90% (95% CI, 60–98%)	6 лет***: 100% (95% CI, 72–100%)

Примечания. * безрецидивная выживаемость; ** только 28 пациентов с ВИЧ-инфекцией, а результаты представлены для всей группы пациентов (n=113, из них 28 с ВИЧ и 85 пациентов без ВИЧ); *** свобода от прогрессирования, событием учитывается только факт прогрессирования заболевания (рассчитывался методом Каплана—Мейер).

Так, 5-летняя ОВ составила 85%, 5-летняя безрецидивная выживаемость — 95%. При проведении многофакторного анализа выявлено, что лейкоз Беркитта и поражение костного мозга являются факторами, влияющими на ОВ и безрецидивную выживаемость.

Перспективных или ретроспективных работ по терапии ЛБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией не опубликовано. В работе А.В.Пивника и соавт. [29] проводится анализ результатов терапии НХЛ у пациентов с ВИЧ. В анализируемой группе пациентов (n=48) с НХЛ и ВИЧ, 16% составляют пациенты с ЛБ. Однако, анализ результатов терапии проводился для общей группы пациентов с НХЛ и ВИЧ, так 3-летняя ОВ и безрецидивная выживаемость после терапии СНОР-подобными протоколами составила 52% и 32% (n=26), против 48% и 40% при проведении блоковой химиотерапии (n=12) соответственно. Отдельного анализа эффективности терапии для пациентов с ЛБ и ВИЧ не представлено.

В случае рецидива, прогноз у пациентов с ЛБ, в том числе на фоне ВИЧ, неблагоприятный, однако в случае достижения эффекта второй линии терапии больным показано проведения высокодозной ПХТ с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и(или) аллогенной ТГСК [20]. Аутологичная ТГСК у пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ так же эффективна и безопасна, как у пациентов без ВИЧ [30, 31].

С учетом нарастающей актуальности проблемы злокачественных опухолей у пациентов с ВИЧ, ограниченности опубликованных данных, а также отсутствия системы учета лимфом у пациентов с ВИЧ, мы инициировали ретроспективное многоцентровое исследование в России с целью анализа эпидемиологии и результатов терапии лимфом на фоне ВИЧ-инфекции. Российская программа по изучению лимфом у пациентов с ВИЧ включает регистр пациентов, которые получали специализированную помощь по территориальному признаку в более чем 20 центрах гематологии и онкологии из более чем 10 регионов России. Критериями включения являются подтвержденный диагноз лимфомы и ВИЧ-инфекции вне зависимости от исхода, включение пациента осуществляется ретроспективно, на основе анализа медицинской документации.

Цель работы: изучить клинико-эпидемиологические характеристики и оценить результаты терапии ЛБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации.

Пациенты и методы

Российское многоцентровое ретроспективное исследование лимфом у пациентов с ВИЧ-инфекцией включает 283 пациента с ВИЧ-инфекцией и злокачественной

опухолью кроветворной и лимфатической ткани, которые обращались за медицинской помощью в специализированные отделения онкологии или гематологии Российской Федерации. Пациенты с неходжкинскими лимфомами — 220 пациентов, составляют основную долю включенных в исследование больных. В настоящей работе мы представляем подгрупповой анализ пациентов с ЛБ и ВИЧ.

В исследование включено 37 пациентов, прошедших лечение по поводу ЛБ на фоне ВИЧ-инфекции в 10 центрах РФ (Санкт-Петербург, г. Иркутск, г. Саратов, г. Нижний Новгород, г. Волгоград, г. Тюмень) в период с 2010 по 2021 гг. У всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании. Локальные этические комитеты медицинских центров дали разрешение на проведение исследований. Анализ проводился на основании изучения медицинской документации, в связи с чем многие параметры оценить не представляется возможным, например, стратифицировать пациентов по группам риска с применением индекса ARL-IPi [32]. Диагноз ЛБ устанавливали на основании гистологического и иммуногистохимического исследований в локальных лабораториях. Вирусную нагрузку ВИЧ (ВН) и уровень CD4⁺-клеток определяли с помощью количественной ПЦР в реальном времени и методом проточной цитометрии соответственно. Диагностика и контроль ВИЧ и сопутствующих коинфекций осуществлялись в СПИД-центрах по месту жительства пациентов.

Эффективность терапии оценивалась клинически, по результатам компьютерной томографии (КТ) и позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) с использованием 18F-ФДГ, в соответствии с критериями оценки ответа на терапию Lugano 2014 [33].

Статистический анализ включал описательные характеристики (доли, медианы, диапазон значений). Анализ общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования (ВБП) проводился в течение 12 мес от момента постановки диагноза с использованием метода Каплана-Мейер, сравнения выполняли с использованием лог-рангового теста. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. В качестве инструмента для анализа использовалась программа EZR ver. 1.55 [34].

Результаты

Лимфома Беркитта занимает второе место по частоте встречаемости (n=37/220, 18%) после диффузной В-крупноклеточной лимфомы среди пациентов НХЛ с ВИЧ-инфекцией (рис. 1). Медиана возраста составила 37 лет (21–58 лет). Медиана времени от верификации ВИЧ до постановки диагноза лимфомы составила 24 мес (0–223 мес). Медиана наблюдения составила 6 мес (1–35 мес). В исследуемой группе отмечалось больше мужчин (75,7%).

Стадирование заболевания было возможно выполнить у 34 пациентов, среди которых у 64,7% была выявлена IV стадия заболевания (Ann Arbor), экстранодальное поражение наблюдалось у 73,5% пациентов, а В-симптомы — 64,7% случаев. Общесоматический статус по шкале ECOG известен у 30 пациентов и соответствовал 0–1 баллам в 70% случаев. Статус в

отношении поражения ЦНС известен у 31 пациента, и в 5 случаях (16,1%) было выявлено поражение. Уровень ЛДГ в дебюте известен у 19 больных с медианой 466 Е/л (150–6589 Е/л). FISH-исследование в рамках диагностики выполнялось в 9 случаях, t (8;14) верифицирована у 3 пациентов.

Информация в отношении назначения АРВТ известна для 35 пациентов, среди которых только 3 пациента (8,6%) не получали АРВТ на момент постановки диагноза лимфомы и начала противоопухолевой терапии. ВН и количество CD4⁺-клеток в дебюте лимфомы известны у 10 пациентов, медиана ВН составила 130226 копий/мл (150–613357 копий/мл), медиана CD4⁺ — 192 кл/мкл (29–381 кл/мкл). Сопутствующие коинфекции были зарегистрированы у 32,4% пациентов.

В качестве терапии первой линии у большинства пациентов были использованы ЕРОСН-подобные протоколы (54%), у 76% пациентов терапия проводилась с использованием ритуксимаба. Медиана числа курсов терапии первой линии составила 4 (1–8). Характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Частота общего ответа на терапию первой линии составила 89%, полный ответ (ПО) — 39%, частичный ответ (ЧО) — 50%, прогрессирование заболевания (ПЗ) — 11%.

ОВ пациентов с ЛБ и ВИЧ в течение 12 мес составила 64% (95% ДИ 38–82%) (рис. 2). Такие факторы, как пол (p=0,73), возраст (p=0,94), стадия заболевания (p=0,63), В-симптомы (p=0,5), ECOG-статус (p=0,082), экстранодальное поражение (p=0,13), количество CD4⁺ (p=0,16), вариант терапии первой линии (p=0,71) значимо не влияли на ОВ.

Таблица 2. Характеристика пациентов с ЛБ и ВИЧ-инфекцией

Характеристики пациентов	Всего n=37 (%)
Пол:	
мужской	28 (75,7%)
женский	9 (24,3%)
Возраст	37 (21-58)
В-симптомы (n=34)	22 (64,7%)
Экстранодальное поражение (n=34)	25 (73,5%)
Поражение ЦНС (n=31)	5 (16,1%)
Стадия исходно (Ann Arbor) (n=34):	
I	2 (5,9%)
II	4 (11,8%)
III	6 (17,6%)
IV	22 (64,7%)
ECOG-статус на момент начала терапии (n=30):	
0	5 (16,7%)
1	16 (53,3%)
2	8 (26,67%)
3	1 (3,33%)
Медиана уровня ЛДГ (Е/л), (n=19)	466 (150–6589)
Сопутствующие коинфекции (n=12):	
гепатит С	9 (24,3%)
гепатит В, С	1 (8,3%)
гепатит В, D	1 (8,3%)
туберкулез	1 (8,3%)
Схемы терапии первой линии	
ЕРОСН-подобные	20 (54,1%)
Блочные схемы (HyperCVAD/HMA, NHL-BFM-90, ЛБ-М 04)	12 (32,4%)
СНОР-подобные	4 (10,8%)
Другие (R-ICE)	1 (2,7%)
Медиана курсов терапии первой линии	4 (1–8)
Медиана ВН (ПЦР РНК ВИЧ) (копий/мл), n=10	130226 (150–613357)
Медиана количества CD4 ⁺ -клеток на момент начала лечения (кл/мкл) (n=10)	192 (29–381)

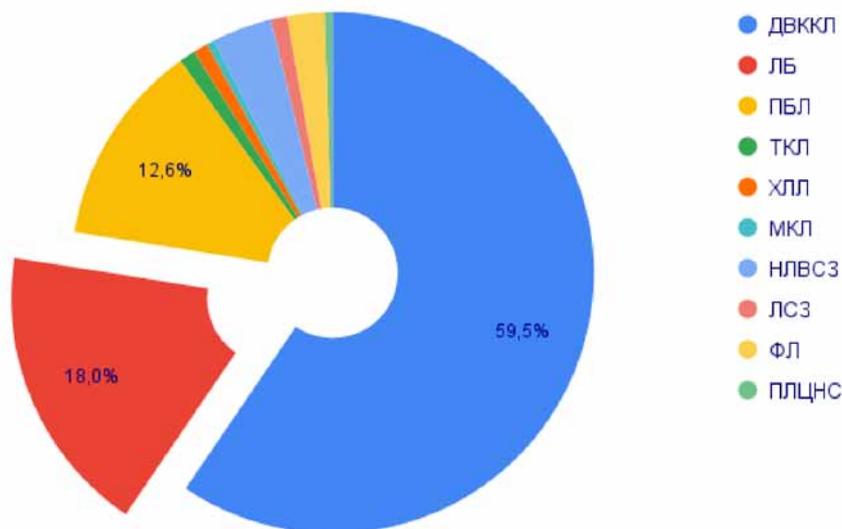
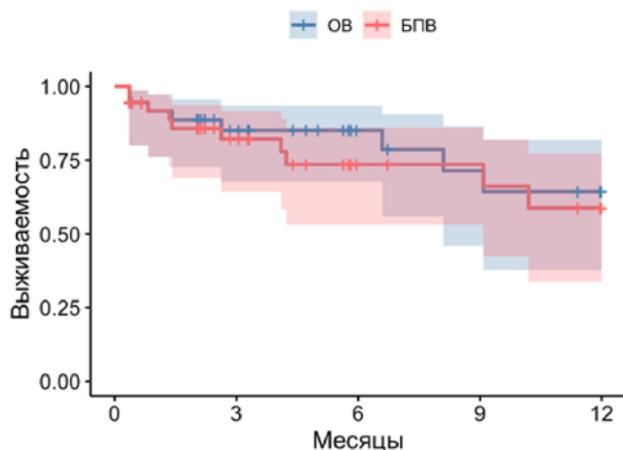


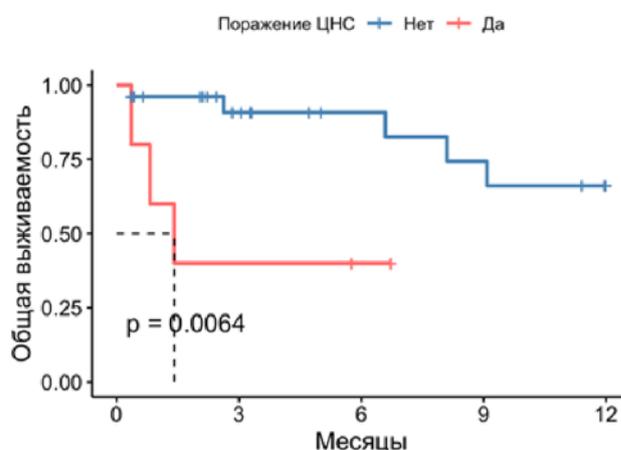
Рис. 1. Структура неходжкинских лимфом у пациентов с ВИЧ-инфекцией (n=220).

ДВККЛ — диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома; ЛБ — лимфома Беркитта; ПБЛ — плазмобластная лимфома; ТКЛ — Т-клеточные лимфомы; ХЛЛ — хронический лимфолейкоз; МКЛ — мантийноклеточная лимфома; НЛВСЗ — неходжкинская лимфома высокой степени злокачественности; ЛСЗ — лимфомы серой зоны; ФЛ — фолликулярная лимфома; ПЛЦНС — первичная лимфома ЦНС



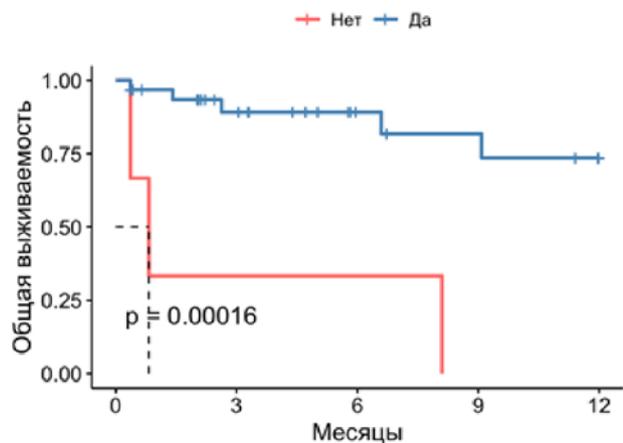
—	37	23	13	10	7
—	37	22	11	10	6

Рис. 2. Общая (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (БПВ)



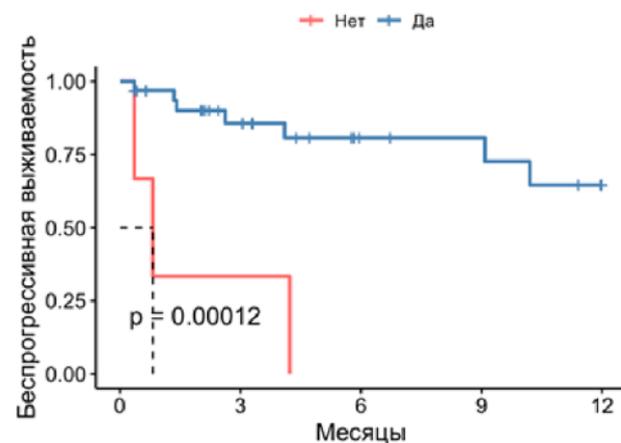
—	26	16	11	9	6
—	5	2	1	0	0

Рис. 3. Влияние поражения ЦНС на 1-годовую ОВ



—	3	1	1	0	0
—	32	21	12	10	7

Рис. 4. Влияние антитретровирусной терапии (АРВТ) на 1-годовую ОВ



—	3	1	0	0	0
—	32	20	11	10	6

Рис. 5. Влияние антитретровирусной терапии (АРВТ) на 1-годовую БПВ

Фактором, который значительно ухудшал ОВ являлось поражение ЦНС — 40% (95% ДИ 52–55%) с медианой ОВ 1,4 мес, против 66% (95% ДИ 35–85%) ($p=0,0064$) (рис. 3). Также, ОВ была значительно выше в группе пациентов, получавших АРВТ на момент начала ПХТ — 73,6% (95% ДИ 44–89%), в сравнении с группой пациентов, которые не получали АРВТ — 0% с медианой ОВ 0,8 мес ($p=0,00016$) (рис. 4).

Выживаемость без прогрессирования пациентов с ЛБ и ВИЧ в течение 12 мес составила 59% (95% ДИ 34–77%) (см. рис. 2). Пол ($p=0,97$), возраст ($p=0,54$), стадия заболевания ($p=0,3$), В-симптомы ($p=0,69$), ECOG-статус ($p=0,082$), экстранодальное поражение ($p=0,13$), количество

$CD4^+$ ($p=0,12$), вариант терапии первой линии ($p=0,66$), поражение ЦНС ($p=0,055$) — значимо не влияли на БПВ. Однако применение АРВТ значимо улучшало 1-годовую БПВ — 64,5% (95% ДИ 36–83%), в сравнении с группой пациентов, где АРВТ не проводилась — 0% ($p=0,00012$) (рис. 5).

Обсуждение

Настоящее исследование является первым в РФ, где проведен анализ результатов ПХТ у пациентов с ЛБ на фоне ВИЧ. К преимуществам следует отнести «real-life» характер исследования, которое демонстрирует объективную карти-

ну лечения пациентов в рутинной клинической практике, однако ретроспективный характер исследования является важным недостатком, что подтверждается ограниченностью доступности данных для анализа и периода наблюдения за пациентами.

На основании изучения клинико-эпидемиологических характеристик ЛБ у пациентов с ВИЧ следует отметить, что ЛБ является второй по частоте встречаемости, диагностируется в молодом возрасте, преимущественно у мужчин, в распространенной стадии заболевания и с экстранодальным поражением, что соответствует международным данным [19]. У большинства больных определялась ВН ВИЧ, медиана уровня CD4⁺-лимфоцитов составила 192 кл/мкл, что также соответствует опубликованным данным [14].

Среди использованных протоколов ПХТ, для большинства пациентов применяли рекомендуемые интенсивные протоколы, однако более 10% пациентов получали терапию не соответствующую установленному диагнозу, что не может быть объяснено тяжестью состояния пациента в момент диагностики лимфомы, так как отягощенный соматический статус (ECOG 3) зарегистрирован только у одного больного. Вероятно, этот факт отражается на эффективности терапии, так ПО достигнут только у 39% пациентов, а ОВ и ВВП составляет 64 и 59% соответственно, что хуже, чем в опубликованных ранее исследованиях [21, 23, 24]. Также следует отметить, что поражение ЦНС и проведение химиотерапии без АРВТ являлись факторами неблагоприятного прогноза. Данные группы составили 16,1 и 8,6% соответственно, что также могло отразиться на неудовлетворительных результатах терапии.

Недостатком настоящего исследования является ретроспективный характер и продолжительный период включения пациентов с 2010 по 2022 г. За 12-летний период диагностика лимфом усовершенствовалась, изменилась классификация и внедрены генетические методы, подтверждающие диагноз ЛБ (FISH) [5, 35]. В исследуемой группе только 9 пациентам выполнялось FISH исследование, и t (8; 14) верифицирована лишь у 3 пациентов. Таким образом, мы можем предполагать, что отчасти в группу пациентов с ЛБ могли попасть пациенты с В-клеточными лимфомами высокой степени злокачественности с дополнительными хромосомными перестройками, в том числе «double-hit» и «triple-hit». Прогноз у этой категории пациентов значительно хуже, чем у пациентов с ЛБ, что, несомненно, может оказать влияние на результаты терапии, ОВ и ВВП [35]. Этот факт следует иметь в виду при интерпретации полученных результатов.

Одно из важнейших обстоятельств, которое влияет на результаты проведенного исследования — комплаентность пациентов, что отражается в коротком периоде наблюдения за больными — медиана 6 мес, и количестве проведенных курсов химиотерапии — медиана 4. Только половина пациентов из анализируемой группы получили более 4 курсов терапии, остальные — не завершили лечение по тем или иным причинам.

В результате проведенного исследования впервые проанализированы клинико-эпидемиологические характеристики ЛБ у пациентов с ВИЧ, проведен анализ лечения и получены данные о результатах терапии. Выявлены особенности этой группы больных и сложившейся клинической практики в РФ. Представленные данные демонстрируют актуальность проблемы ВИЧ-инфекции и лимфом, необходимость проведения проспективных многоцентровых исследований. Полученные результаты и выявленные недостатки позволят правильно спланировать многоцентровые проспективные исследования с целью улучшения результатов терапии пациентов с ЛБ на фоне ВИЧ-инфекции.

Заключение

ЛБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией занимает второе место по частоте встречаемости после диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы, диагностируется в молодом возрасте, чаще у мужчин, в распространенной стадии заболевания и с экстранодальным поражением, включая поражение ЦНС. Результаты терапии ЛБ у ВИЧ-инфицированных пациентов оказались хуже ранее опубликованных и ожидаемых показателей. Полученный результат, вероятно, связан как с особенностями исследования, такими как ретроспективный характер и длительный период включения пациентов, так и с особенностями больных и сложившейся практики: недостаточно интенсивные протоколы химиотерапии, применяемые у части пациентов, с одной стороны, и низкая приверженность пациентов с ВИЧ-инфекцией к лечению, с другой стороны.

Для улучшения результатов терапии и прогноза необходимы проспективные многоцентровые исследования по лечению ЛБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Вклад авторов:

Попова М.О., Чекалов А.М., Лепик К.В. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Цыганков И.В., Демченкова М.В., Григорьева М.В., Успенская О.С., Ружинская О.С., Потапенко В.Г., Медведева Н.В., Зюзгин И.С., Капла-

нов К.Д., Ксензова Т.И., Леванов А.Н., Самойлова О.С., Гусак А.А., Байков В.В., Михайлова Н.Б. — предоставление данных для анализа;

Попова М.О., Чекалов А.М., Волков Н.П., Рогачева Ю.А., Цыганков И.В., Бейнарович А.В., Гусак А.А., Лепик К.В., Байков В.В., Михайлова Н.Б., Кулагин А.Д. — анализ и интерпретация полученных данных;

Попова М.О., Демченкова М.В., Успенская О.С., Медведева Н.В., Зюзгин И.С., Михайлова Н.Б., Байков В.В., Кулагин А.Д. — окончательное одобрение рукописи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Благодарности

Сотрудникам центров-участников Российской программы по изучению лимфом у пациентов с ВИЧ-инфекцией, принимающих участие в лечении и уходе за пациентами.

ЛИТЕРАТУРА

- Jacobson C, LaCasce A. How I treat Burkitt lymphoma in adults // *Blood*. 2014;124(19):2913–20. doi:10.1182/blood-2014-06-538504
- Atallah-Yunes SA, Murphy DJ, Noy A. HIV-associated Burkitt lymphoma // *Lancet Haematol*. 2020;7(8):e594–e600. doi:10.1016/S2352-3026(20)30126-5
- Dunleavy K, Little RF, Wilson WH. Update on Burkitt Lymphoma // *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016;30(6):1333–1343. doi:10.1016/j.hoc.2016.07.009
- Meister A, Hentrich M, Wyen C, Hübel K. Malignant lymphoma in the HIV-positive patient // *Eur J Haematol*. 2018;101(1):119–126. doi:10.1111/ejh.13082
- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms // *Leukemia*. 2022;36(7):1720–1748. doi:10.1038/s41375-022-01620-2
- Bellan C, Lazzi S, Hummel M, Palumbo N et al. Immunoglobulin gene analysis reveals 2 distinct cells of origin for EBV-positive and EBV-negative Burkitt lymphomas // *Blood* 2005;106:1031–6.
- Abate F, Ambrosio MR, Mundo L et al. Distinct viral and mutational spectrum of Endemic Burkitt Lymphoma // *PLoS Pathog*. 2015;11:e1005158.
- Kaymaz Y, Oduor CI, Yu H et al. Comprehensive transcriptome and mutational profiling of Endemic Burkitt Lymphoma Reveals EBV Type-Specific Differences // *Mol Cancer Res*. 2017;15:563–76.
- Grande BM, Gerhard DS, Jiang A et al. Genome-wide discovery of somatic coding and noncoding mutations in pediatric endemic and sporadic Burkitt lymphoma // *Blood* 2019;133:1313–24.
- Richter J, John K, Staiger AM et al. Epstein-Barr virus status of sporadic Burkitt lymphoma is associated with patient age and mutational features // *Br J Haematol*. 2022;196:681–9.
- Leoncini L. Epstein-Barr virus positivity as a defining pathogenetic feature of Burkitt lymphoma subtypes // *Br J Haematol*. 2022;196:468–70.
- Allday MJ. How does Epstein-Barr virus (EBV) complement the activation of Myc in the pathogenesis of Burkitt's lymphoma? // *Semin Cancer Biol*. 2009;19:366–76.
- Fitzsimmons L, Boyce AJ, Wei W et al. Coordinated repression of BIM and PUMA by Epstein-Barr virus latent genes maintains the survival of Burkitt lymphoma cells // *Cell Death Differ*. 2018;25:241–54.
- Noy A. Controversies in the treatment of Burkitt lymphoma in AIDS // *Curr Opin Oncol*. 2010;22(5):443–8. doi:10.1097/CCO.0b013e32833d7dbe
- Hernández-Ramírez RU, Qin L, Lin H et al. Association of immunosuppression and HIV viraemia with non-Hodgkin lymphoma risk overall and by subtype in people living with HIV in Canada and the USA: a multicenter cohort study // *Lancet HIV*. 2019;6(4):e240–e249. doi:10.1016/S2352-3018(18)30360-6
- Biggar RJ, Chaturvedi AK, Goedert JJ et al. AIDS-related cancer and severity of immunosuppression in persons with AIDS // *J Natl Cancer Instr*. 2007;99(12):962–72. doi:10.1093/jnci/djm010
- Han X, Jemal A, Hulland E et al. HIV Infection and Survival of Lymphoma Patients in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(3):303–311. doi:10.1158/1055-9965.EPI-16-0595
- Linke-Serinsöz E, Fend F, Quintanilla-Martinez L. Human immunodeficiency virus (HIV) and Epstein-Barr virus (EBV) related lymphomas, pathology viewpoint // *Semin Diagn Pathol*. 2017;34(4):352–363. doi:10.1053/j.semdp.2017.04.003
- Spina M, Tirelli U, Zagonel V et al. Burkitt's lymphoma in adults with and without human immunodeficiency virus infection: a single-institution clinicopathologic study of 75 patients // *Cancer*. 1998;82(4):766–74.
- Referenced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Guideline B-Cell Lymphomas Version 5.2022 — July 12, 2022 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2022. All rights reserved. Accessed [October 7, 2022]. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to NCCN.org.
- Noy A, Lee JY, Cesarman E et al. AMC 048: modified CODOX-M/IVAC-rituximab is safe and effective for HIV-associated Burkitt lymphoma // *Blood*. 2015;126(2):160–6. doi:10.1182/blood-2015-01-623900
- Cortes J, Thomas D, Rios A et al. Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone and highly active antiretroviral therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Burkitt lymphoma/leukemia // *Cancer*. 2002;94(5):1492–9. doi:10.1002/cncr.10365
- Roschewski M, Dunleavy K, Abramson JS et al. Multi-center Study of Risk-Adapted Therapy With Dose-Adjusted EPOCH-R in Adults With Untreated Burkitt Lymphoma // *J Clin Oncol*. 2020;38(22):2519–2529. doi:10.1200/JCO.20.00303

24. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma // *N Engl J Med*. 2013;369(20):1915–25. doi:10.1056/NEJMoa1308392
25. Antinori A, Cingolani A, Alba L et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy // *AIDS*. 2001;15(12):1483–91. doi:10.1097/00002030-200108170-00005
26. Referenced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Guideline Cancer in People with HIV Version 1.2022 — February 3, 2022 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2022. All rights reserved. Accessed [October 7, 2022]. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to NCCN.org.
27. Ribrag V, Koscielny S, Bosq J et al. Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial // *Lancet*. 2016;387(10036):2402–11. doi:10.1016/S0140-6736(15)01317-3
28. Барях Е.А., Тюрина Н.Г., Воробьев В.И. и др. Двенадцатилетний опыт терапии лимфомы Беркитта по протоколу ЛБ-М-04 // *Терапевтический архив*. 2015;87(7):4–14. <https://doi.org/10.17116/terarkh20158774-14> [Baryakh EA, Tyurina NG, Vorobyov VI et al. Therapy for Burkitt's lymphoma according to the BL-M-04 protocol: 12-year experience // *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;87(7):4–14. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/terarkh20158774-14>
29. Пивник А.В., Пархоменко Ю.Г., Криволапов Ю.А. и др. Соматические проблемы ВИЧ-медицины: СПИД-ассоциированные лимфомы // *Онкогематология*. 2007;3:27–37 [Pivnik AV, Parhomenko Y, Krivolapov YA et al. Somatic problems of HIV-medicine: AIDS-related lymphomas // *Oncohematology*. 2007;3:27–37 (In Russ.)].
30. Alvarnas JC, Le Rademacher J, Wang Y et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for HIV-related lymphoma: results of the BMT CTN 0803/AMC 071 trial // *Blood*. 2016;128(8):1050–1058.
31. Popova MO, Rogacheva YA, Nekrasova AV et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for HIV-related lymphoma: results of a single center (CIC725) matched case-control study // *Cellular Therapy and Transplantation (CTT)*. 2017;6(4). doi:10.18620/ctt-1866-8836-2017-6-4-42-51
32. Barta SK, Xue X, Wang D et al. A new prognostic score for AIDS-related lymphomas in the rituximab-era // *Haematologica*. 2014;99(11):1731–7. doi:10.3324/haematol.2014.111112
33. Van Heertum RL, Scarimboldo R, Wolodzko JG et al. Lugano 2014 Criteria for assessing FDG-PET/CT in lymphoma: an operational approach for clinical trials // *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:1719–1728. doi:10.2147/DDDT.S136988
34. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics // *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:452–458. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.244>
35. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms // *Blood*. 2016;127(20):2375–90. doi:10.1182/blood-2016-01-643569

Поступила в редакцию 12.10.2022 г.
Получена после доработки 09.11.2022 г.

M.O. Popova¹, A.M. Chekalov¹, I.V. Tsygankov¹,
Yu.A. Rogacheva¹, M.V. Demchenkova²,
M.V. Grigoryeva², O.S. Uspenskaya³,
O.S. Ruzhinskaya³, V.G. Potapenko⁴,
N.V. Medvedeva⁴, I.S. Zyuzgin⁵, K.D. Kaplanov⁶,
T.I. Ksenzova⁷, A.N. Levanov⁸, O.S. Samoylova⁹,
N.P. Volkov¹, A.V. Beynarovich¹, A.A. Gusak¹,
K.V. Lepik¹, N.B. Mikhaylova¹, V.V. Baykov¹,
A.D. Kulagin¹

Burkitt lymphoma in patients with HIV infection: results of a Russian multicenter study

- ¹ Raisa Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Russia
- ² Irkutsk Regional Cancer Center, Irkutsk, Russia
- ³ Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, Russia
- ⁴ Saint Petersburg City Clinical Hospital № 31, St. Petersburg, Russia
- ⁵ N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia
- ⁶ Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary, Volgograd, Russia; S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia
- ⁷ Regional Clinical Hospital № 1, Tyumen, Russia
- ⁸ Clinic of Occupational Pathology and Hematology, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia
- ⁹ N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia

Introduction. Burkitt lymphoma (BL) is a highly aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and it accounts for up to 40% of lymphomas in patients with HIV. The widespread application of antiretroviral therapy (ART) has contributed to improving outcomes of antitumor chemotherapy (CT) for HIV-associated lymphomas, including BL. Several publications in Russia are dedicated to therapy for BL, however, there are no publications on BL in HIV-infected patients.

Aim: to study the clinical and epidemiological characteristics and to give an assessment to outcomes of BL treatment in HIV-infected patients in the Russian Federation. **Materials and methods.** The study included 37 HIV-positive patients treated for Burkitt lymphoma in 10 centers of the Russian Federation from 2010 to 2021.

Results. BL in HIV-infected patients was diagnosed at a young age (median 37 years, range 21–58 years), more often in men (75,7%), in the advanced stage (Ann Arbor stage IV — 64,7%) and with extranodal lesions (73,5%), including the central nervous system (CNS) involvement (16,1%). Main therapy protocols: EPOCH-like courses (54,1%), block schemes (32,4%). In 76% of patients, antitumor CT included rituximab, and in 91.4% it went together with ART.

The median number of therapy courses was 4 (1–8). Overall survival (OS) at 1 year was 64% (95% CI 38–82%), progression-free survival (PFS) was 59% (95% CI 34–77%). CNS involvement (p=0.0064) and conducting antitumor chemotherapy without ART was a factor worsening OS (p=0.00016) and PFS (p=0.00012).

Conclusion. Prospective multicenter studies on BL treatment in HIV-infected patients are needed for improving therapy outcomes and prognosis.

Key words: Burkitt lymphoma, HIV infection, Russian multicenter study, overall survival, CNS involvement, ART

Сведения об авторах

Попова Марина Олеговна, канд. мед. наук, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга для взрослых, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии Факультета послевузовского образования им. проф. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ, ORCID:0000-0001-8536-5495, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8, marina.popova.spb@gmail.com

Чекалов Андрей Михайлович, врач-гематолог онкологического отделения № 2 (химиотерапии и ТКМ) клиники НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачёвой, аспирант кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии Факультета послевузовского образования им. проф. Б.В. Афанасьева, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ, ORCID:0000-0002-4923-6773, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8, a.m.chekalov@gmail.com,

Цыганков Иван Владимирович, врач-онколог онкологического отделения № 2 (химиотерапии и ТКМ) клиники НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачёвой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ, ORCID:0000-0003-3257-2428, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8, loc9999@mail.ru

Рогачева Юлия Александровна, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга для взрослых, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачёвой, аспирант кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б.В. Афанасьева, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ, ORCID:0000-0001-8270-4535, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8, juli_rogacheva@mail.ru,

Демченкова Марина Викторовна, зав. химиотерапевтическим отделением № 4 — противоопухолевой лекарственной терапии с блоком трансплантации костного мозга, ГБУЗ Областной онкологический диспансер, ORCID:0000-0001-6606-1154, 664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32, Российская Федерация, mdemchenkova@yandex.ru

Григорьева Мария Владимировна, врач-химиотерапевт химиотерапевтического отделения № 4 — противоопухолевой лекарственной терапии с блоком трансплантации костного мозга, ГБУЗ Областной онкологический диспансер, ORCID:0000-0002-7396-2038, 664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32, Российская Федерация, marfa1994@mail.ru,

Успенская Ольга Семеновна, канд. мед. наук, заведующая онкогематологическим отделением № 2, ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница, ORCID:0000-0003-4843-2067, 194291, Санкт-Петербург, пр. Луначарского, 45 к. 2, литер А, Российская Федерация, o.uspenskaya@mail.ru

Ружинская Ольга Сергеевна, врач-гематолог онкогематологического отделения № 2 (с применением высокодозной химиотерапии), ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница, ORCID:0000-0002-1092-8174, 194291, Санкт-Петербург, пр. Луначарского, 45 к. 2, литер А, Российская Федерация, ruzhinskaya@mail.ru

Потапенко Всеволод Геннадьевич, канд. мед. наук, врач-гематолог отделения химиотерапии для онкологических и гематологических больных, СПб ГБУЗ Городская клиническая больница № 31, ORCID:0000-0003-2985-0503, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3, potapenko.vsevolod@mail.ru

Медведева Надежда Вадимовна, канд. мед. наук, зам. главного врача по медицинской части, СПб ГБУЗ Городская клиническая больница № 31, ORCID:0000-0002-4350-4204, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3, medv-05@mail.ru

Зюзгин Илья Сергеевич, канд. мед. наук, зав. отделением гематологии и трансплантации костного мозга, «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ORCID:0000-0001-9597-4593, 197758, Ленинградская ул., 68, Санкт-Петербург, iIya.zyuzgin@gmail.com

Капланов Камилль Даниялович, канд. мед. наук, заведующий отделением гематологии, ГБУЗ Волгоградский областной клинический онкологический диспансер, 400138, г. Волгоград, ул. им. Землячки, 78, Российская Федерация; заведующий гематологическим отделением № 11, ГБУ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина», ORCID:0000-0001-6574-0518, 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5, kamil.kaplanov75@gmail.com

Ксензова Татьяна Ильинична, канд. мед. наук, заведующая отделением гематологии и химиотерапии, ГБУЗ Областная клиническая больница № 1, ORCID:0000-0003-3017-6632, 625023, г. Тюмень, ул. Котовского, 55, Российская Федерация, Ksenzova@tokb.ru

Леванов Александр Николаевич, врач-гематолог, Клиника профпатологии и гематологи, ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России, ORCID:0000-0003-4742-0881, 410000, г. Саратов, ул. 53 Стрелковой Дивизии, 6/9, Российская Федерация, lewanowan@mail.ru

Самойлова Ольга Сергеевна, канд. мед. наук, врач-гематолог отделения гематологии, Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко, ORCID:0000-0002-6026-6009, г. Нижний Новгород, samoilova_home@mail.ru

Волков Никита Павлович, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга для взрослых, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачёвой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ, ORCID:0000-0001-6161-1444, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8, zas-nikita@yandex.ru

Бейнарович Анастасия Викторовна, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга для взрослых, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачёвой, аспирант кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б.В. Афанасьева, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ, ORCID:0000-0002-2952-513X, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8, beynarovichna@gmail.com

Гусак Артем Александрович, патоморфолог лаборатории патоморфологии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачёвой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ, ORCID:0000-0002-4275-3911, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8, artemgusak@yandex.ru

Лепик Кирилл Викторович, канд. мед. наук, руководитель онкологического отделения No2 (химиотерапии и ТКМ) НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачёвой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ, ORCID:0000-0002-4056-050X, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8, lepikkv@gmail.com

Михайлова Наталия Борисовна, канд. мед. наук, руководитель отдела клинической онкологии клиники НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачёвой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии Факультета послевузовского образования им. проф. Б.В. Афанасьева, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ, ORCID:0000-0002-8153-8122, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8, bmt.lymphoma@gmail.com

Байков Вадим Валентинович, д-р мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии, зав. лабораторией патоморфологии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачёвой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ, ORCID:0000-0002-9191-5091, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8, (Санкт-Петербург, Россия), baikov02@mail.ru

Кулагин Александр Дмитриевич, д-р мед. наук, зав. кафедрой гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии Факультета послевузовского образования им. проф. Б.В. Афанасьева, директор НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачёвой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ, ORCID:0000-0002-9589-4136, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8, kulagingem@rambler.ru

Marina Popova, MD, PhD, hematologist of the Department of Bone-Marrow Transplantation for Adults, Associate Professor, R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, ORCID:0000-0001-8536-5495, 6–8 L'va Tolstogo str., St. Petersburg, 197022, Russia, marina.popova.spb@gmail.com

Andrey Chekalov, MD, hematologist of the Oncological Department № 2 (Chemotherapy and BMT), R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, PhD Student of the B.V. Afanasyev Department of Hematology, Transfusiology, Transplantology with the Course of Pediatric Oncology of the Postgraduate Education Department, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, ORCID:0000-0002-4923-6773, 6–8 L'va Tolstogo str., St. Petersburg, 197022, Russia, a.m.chekalov@gmail.com

Ivan Tsygankov, MD, oncologist of the Oncological Department № 2 (Chemotherapy and BMT), R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, ORCID:0000-0003-3257-2428, 6–8 L'va Tolstogo St., 197022, St. Petersburg, Russia, loc9999@mail.ru

Yuliya Rogacheva, MD, hematologist of the Department of Bone-Marrow Transplantation for Adults, R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, PhD Student of the B.V. Afanasyev Department of Hematology, Transfusiology, Transplantology with the Course of Pediatric Oncology of the Postgraduate Education Department, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, ORCID:0000-0001-8270-4535, 6–8 L'va Tolstogo str., St. Petersburg, 197022, Russia, juli_rogacheva@mail.ru

Marina Demchenkova, MD, Head of Chemotherapeutic Department № 4 — Antitumor Drug Therapy with Bone-Marrow Transplantation Unit, Irkutsk Regional Cancer Center, ORCID:0000-0001-6606-1154, 32 Frunze str., Irkutsk, 664035, Russia, mdemchenkova@yandex.ru

Maria Grigoreva, MD, oncologist of Chemotherapeutic Department № 4 — Antitumor Drug Therapy with Bone Marrow Transplantation Unit, Irkutsk Regional Cancer Center, ORCID:0000-0002-7396-2038, 32 Frunze str., Irkutsk, 664035, Russia, marfa1994@mail.ru

Olga Uspenskaya, MD, PhD, Head of Oncohematology Department № 2, Leningrad Regional Clinical Hospital, ORCID:0000-0003-4843-2067, 45 Lunacharskogo Ave., kbldg.2, letter A, Saint Petersburg, 194291, Russia, o.uspensskaya@mail.ru

Olga Ruzhinskaya, hematologist of Oncohematology Department № 2, Leningrad Regional Clinical Hospital, ORCID:0000-0002-1092-8174, 45 Lunacharskogo Ave., kbldg.2, letter A, St. Petersburg, 194291, Russia, ruzhinskaya@mail.ru

Vsevolod Potapenko, MD, PhD, hematologist of the Department of Chemotherapy for Cancer and Hematology Patients, City Clinical Hospital № 31, ORCID:0000-0003-2985-0503, 3 Dynamo Ave., St. Petersburg, 197110, Russia, potapenko.vsevolod@mail.ru, ORCID:0000-0003-2985-0503

Nadezhda Medvedeva, MD, PhD, Deputy Chief Medical Officer for Medical Affairs, City Clinical Hospital № 31, ORCID:0000-0002-4350-4204, 3 Dynamo Ave., St. Petersburg, 197110, Russia, medv-05@mail.ru

Ilya Zyuzgin, MD, PhD, Head of the Department of Hematology and Bone-Marrow Transplantation, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, ORCID:0000-0001-9597-4593, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia, ilya.zyuzgin@gmail.com

Kamil Kaplanov, MD, PhD, Head of the Hematology Department, Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary, 400138, 78 Zemlyachki str., Volgograd, Russia, Head of the Hematology Department № 11, S.P. Botkin City Clinical Hospital, ORCID:0000-0001-6574-0518, 5 2nd Botkinsky drive, Moscow, 125284, Russia kamil.kaplanov75@gmail.com

Tatiana Ksenzova, MD, PhD, Head of the Department of Hematology and Chemotherapy, Regional Clinical Hospital № 1, ORCID:0000-0003-3017-6632, 55 Kotovskogo str., Tyumen, 625023, Russia, Ksenzova@tokb.ru

Alexander Levanov, MD, hematologist, Clinic of Occupational Pathology and Hematology, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, ORCID:0000-0003-4742-0881, 6/9 53 Strelkovoy Divizii str., Saratov, 410000, Russia, lewanowan@mail.ru

Olga Samoylova, MD, PhD, hematologist of the Hematology Department, N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, ORCID:0000-0002-6026-6009, 190 Rodionova str., Nizhny Novgorod, 603126, Russia, samoilova_home@mail.ru

Nikita Volkov, MD, hematologist of the Department of Bone-Marrow Transplantation for Adults, R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, ORCID:0000-0001-6161-1444, 6–8 L'va Tolstogo str., St. Petersburg, 197022, Russia, zac-nikita@yandex.ru

Anastasya Beynarovich, MD, hematologist of the Department of Bone-Marrow Transplantation for Adults, RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Postgraduate Student of the B.V. Afanasyev Department of Hematology, Transfusiology, Transplantology with the Course of Pediatric Oncology of the Postgraduate Education Department, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, ORCID:0000-0002-2952-513X, 6–8 L'va Tolstogo str., St. Petersburg, 197022, Russia, beynarovichn@gmail.com

Artem Gusak, MD, pathologist of the Laboratory of Pathomorphology of R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, ORCID:0000-0002-4275-3911, 6–8 L'va Tolstogo str., St. Petersburg, 197022, Russia, artemgusak@yandex.ru

Kirill Lepik, MD, PhD, Head of the Oncological Department № 2 (Chemotherapy and BMT), R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, ORCID:0000-0002-4056-050X, 6–8 L'va Tolstogo str., St. Petersburg, 197022, Russia, lepikkv@gmail.com

Nataliya Mikhailova, MD, PhD, Head of the Department of Clinical Oncology of R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Associate Professor of the B.V. Afanasyev Department of Hematology, Transfusiology, Transplantology with the Course of Pediatric Oncology of the Postgraduate Education Department, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, ORCID:0000-0002-8153-8122, 6–8 L'va Tolstogo St., 197022, St. Petersburg, Russia, bmt.lymphoma@gmail.com

Vadim Baykov, MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Head of the Laboratory of Pathomorphology, RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, ORCID:0000-0002-9191-5091, 6–8 L'va Tolstogo Str., 197022, St. Petersburg, Russia, baikov02@mail.ru

Alexander Kulagin, MD, PhD, DSc, Head of the B.V. Afanasyev Department of Hematology, Transfusiology, Transplantology with the Course of Pediatric Oncology of the Postgraduate Education Department, Director of the R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, ORCID:0000-0002-9589-4136, 6–8 L'va Tolstogo St., 197022, St. Petersburg, Russia, kulagingem@rambler.ru

С.Н. Новиков¹, Р.В. Новиков^{1, 2}, Н.Д. Ильин¹, Ю.О. Мережко¹, Е.Е. Самарцева¹,
А.И. Арсеньев¹, В.В. Протоцак², В.К. Карандашов²

Первый опыт клинического применения спейсера на основе животного коллагена отечественного производства для оптимизации лучевого лечения рака предстательной железы: показания, методика и осложнения

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО России, Санкт-Петербург

Цель исследования — первичная апробация нового отечественного изделия медицинского назначения — гетерогенного имплантируемого геля (далее — гель) на основе «сшитого» коллагена животного происхождения в качестве биодеградируемого спейсера (БДС) при дистанционной лучевой терапии рака предстательной железы (РПЖ).

Материалы и методы. С апреля 2019 г. по настоящее время в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России проводится исследование по разработке и апробации первого отечественного БДС для оптимизации лучевого лечения ряда вариантов РПЖ. В исследование вошли 37 пациентов, у которых в качестве спейсеров тестировались различные биополимеры: карбоксиметилцеллюлоза — у 7, гиалуроновая кислота — у 10 и коллаген — у 25 человек. В рамках поставленной задачи композиции вводились трансперинеальным способом перед началом облучения.

Результаты. Оптимальные результаты были получены при использовании российского биополимерного изделия под торговым названием «Сферо®ГЕЛЬ» на основе коллагена животного происхождения в варианте исполнения «LONG» (15 из 25 пациентов), что послужило основанием к разработке нового медицинского изделия «Гидрогель объемобразующий барьерный биодеградируемый с регистрируемым товарным знаком — «СфероСПЕЙСЕР®». Введение этого варианта геля позволяло добиться создания стабильного расстояния между простатой и прямой кишкой равного или превышающего 1 см у большинства наблюдаемых. В среднем, величина этого показателя составила $12,6 \pm 2,1$ (минимум — 9, максимум — 21 мм). Созданное пространство между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки сохраняло свою стабильность после достижения первичного финального объема (первые сутки после

имплантации) на протяжении по меньшей мере 14 сут, что достаточно для реализации протокола стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) РПЖ (предлучевая подготовка и 5-фракционное облучение с однодневными интервалами между сеансами). Не было зарегистрировано ни одного случая значимых нежелательных явлений и осложнений в момент имплантации и последующий период наблюдения.

Выводы. Применение гетерогенной композиции, состоящей из микрочастиц «сшитого» коллагена животного происхождения, помещенных в гель (СфероСПЕЙСЕР®) позволяет безопасно достигать требуемых пространственно-временных взаимоотношений между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки, обеспечивая тем самым профилактику ранней и поздней прямокишечной постлучевой токсичности.

Ключевые слова: рак предстательной железы, лучевая терапия, спейсер, токсичность, лучевой проктит

Введение

Длительное время в радиотерапевтической практике использовались два способа повышения безопасности лучевой терапии, которые заключались в выборе оптимального режима фракционирования дозы, основанного на особенностях радиобиологии опухолевой и нормальных тканей, а также в применении радиомодификаторов. В последнее десятилетие отмечается стремительно растущий интерес к использованию другого способа оптимизации лучевого лечения — механическому увеличению расстояния между облучаемой предстательной железой и передней стенкой прямой кишки. Решение этой задачи достигается введением биодеградируемых субстанций (спейсеров), которые создают временный дополнительный объем между мишенью и прилежащими

нормальными тканями. Анатомия ПЖ создает чрезвычайно благоприятные условия для реализации такого подхода. В настоящее время в зарубежных онкологических центрах широко применяются два типа БДС: «SpaceOAR®» (на основе полиэтиленгликоля (ПЭГ)) и «Barrigel®» (на основе гиалуроновой кислоты) [1]. Однако, они не зарегистрированы в России, имеют высокую стоимость и сложную технологию имплантации. Целью данной работы является изучение возможностей использования отечественного биодеградируемого геля на основе «сшитого» коллагена животного происхождения (*СфероСПЕЙСЕР®*) в качестве спейсера при лучевом лечении больных РПЖ.

Материалы и методы

На базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России с 2019 г. проводятся исследования по апробации различных биополимеров отечественного производства в качестве радиотерапевтических спейсеров. Работа осуществляется с разрешения локального этического комитета НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России.

Первичная оценка возможности использования отечественных биополимеров в качестве БДС связана с изделием «Мезогель®» (НПО Линтекс, Санкт-Петербург). Основа этого гидрогеля, разрешенного для введения в полости и клетчаточные пространства человека (регистрационное удостоверение от 27.04.2018 г. № ФСР 2010/08895) представлена карбоксиметилцеллюлозой. Основными показаниями для применения «Мезогель®» является предотвращение послеоперационного образования спаек в различных областях хирургии. Выбор этой субстанции обусловлен описанным ранее положительным опытом использования производных целлюлозы при лучевом лечении больных раком шейки матки [2]. В нашем исследовании данный биополимер был введен в парарепродуктивное пространство семи пациентам в объеме 10 мл.

Следующий этап работы включал применение другого отечественного изделия медицинского назначения — «Bellarti Lift®» (Гротекс, Санкт-Петербург) (рег. удостоверение РЗН 2020/12181 от 07.10.2020) на основе 1,8% раствора гиалуроновой кислоты. Данный биополимер широко используется в косметологической практике. По своим характеристикам он близок к зарегистрированному за рубежом спейсеру «Barrigel®», что и послужило причиной его выбора в качестве опытного образца.

Композиция гетерогенного имплантируемого геля «Сферо®ГЕЛЬ» (БИОМИР сервис, г. Краснознаменск, Московская область) (регистрационное удостоверение РУ № ФСР 2012/13033 от 15.07.2015 г.) была использована в качестве третьего вероятного БДС. «Сферо®ГЕЛЬ» — гетерогенная композиция, состоящая из микрочастиц «сшитого» коллагена животного происхождения, помещенных в гель, идентичный природному внеклеточному матриксу. До настоящего времени накоплен большой опыт клинического применения этого препарата в области травматологии, нейрохирургии, хирургии, урологии, офтальмологии, гинекологии и косметологии. В настоящее время производитель осуществляет производство данного изделия в виде трех вариантов: LIGHT, MEDIUM и LONG (таблица).

В рамках проводимого исследования оценивалась безопасность, биосовместимость и стабильность всех трех вариантов исполнения «Сферо®ГЕЛЬ» (LIGHT — 5, MEDIUM — 5 и LONG — 15 пациентов).

Размер частиц сшитой фракции препарата «Сферо®ГЕЛЬ»

Вариант исполнения	Размер микро-частиц, мкм	Сроки резорбции
LIGHT	30–100	1–1,5 мес
MEDIUM	100–200	4–6 мес
LONG	200–360	6–12 мес

Показания и противопоказания к применению БДС.

В 2016 г. междисциплинарным консенсусом специалистов из ведущих центров Германии были определены показания, противопоказания, а также ряд других важных аспектов использования БДС при лучевом лечении РПЖ [3]. Согласно этим рекомендациям, введение «спейсера» целесообразно при подведении суммарной очаговой дозы (СОД) равной или превышающей 76 Гр, так как при достижении этой пороговой дозы риски прямокишечной лучевой токсичности приобретают значимый характер. С учетом последних тенденций к эскалации дозы, под этот критерий попадает подавляющее большинство вариантов радиотерапии РПЖ (конформная дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) в режиме стандартного и умеренного гипофракционирования, СТЛТ, протонная лучевая терапия, высоко- и низкоэнергетическая брахитерапия). Вместе с тем, перечисленные методики, имея существенные технологические особенности, отличаются друг от друга точностью подведения дозы и, следовательно, возможностью сохранения окружающих «мишень» нормальных тканей. Собственный опыт лечения больных РПЖ с помощью различных радиотерапевтических технологий, а также обзор литературы [1] позволяют определить следующие клинические сценарии, при которых использование БДС наиболее целесообразно: СТЛТ (в первую очередь, при подведении суммарной очаговой дозы 40 Гр за 5 фракций и выше); сочетанная лучевая терапия (особенно, при использовании СТЛТ в качестве метода подведения дополнительной дозы на область простаты (boost)); «спасительная» лучевая терапия (брахитерапия или СТЛТ) у ранее облученных пациентов.

Противопоказания к имплантации БДС при РПЖ носят абсолютный и относительный характер: абсолютные противопоказания (риски и осложнения превышают возможные преимущества): клинически значимые коагулопатии (прием антикоагулянтов); аллергические реакции на компоненты «спейсера» в анамнезе; невозможность укладки пациента в литотомическую позицию; активный воспалительный процесс кожи промежности в зоне выполнения инъекции; активный инфекционный процесс в области малого таза (простатит, воспалительные заболевания аноректальной зоны); наличие фистул, кровотечений в зоне введения «спейсера»; местно-распространенный рак предстательной железы с признаками вовлечения прямой кишки; относительные противопоказания: хронический инфекционный процесс в области малого таза (простатит, воспалительные заболевания аноректальной зоны, язвенный колит, болезнь Крона), повышающий риск формирования язвенного дефекта прямой кишки; предшествующее воздействие на предстательную железу, повышающее риски «подпаивания» стенки прямой кишки (фокусированный ультразвук высокой интенсивности (HIFU), криотерапия и др.).

Техника процедуры имплантации. Процедура может быть осуществлена под местной, спинальной или общей анестезией. При различных вариантах ДЛТ методом выбора является послойная инфильтрация парарепродуктивных тканей анестетиком. Имплантация спейсера перед брахитерапией осуществляется под спинальной анестезией и, фактически, является первым этапом внутритканевой лучевой терапии.

Антибактериальная профилактика проводится посредством однократного внутривенного введения антибиотика широкого спектра действия перед процедурой имплантации (за 30 мин). После предварительной очистительной клизмы пациент укладывается в литотомическую позицию. В прямую кишку вводится биплановый трансректальный УЗИ-датчик для брахи(крио)терапии, фиксированный на степере, обеспечивающем его перемещение в трех плоскостях. Далее производится обработка кожи промежности антисептическим раствором.

Для введения БДС используется игла-интродьюсер (биопсийная игла) диаметром 16–18 G и длиной 15–20 см. Критически важное значение имеет правильный выбор места вкола иглы. Ориентиром является точка, расположенная на 1–1,5 см кпереди от анального края строго по срединной линии. Эта позиция обеспечивает безопасную навигацию в тканях: хорошую визуализацию контуров уретры, скольжение иглы по поверхности мезоректальной фасции и попадание в промежуток между простатой (апоневрозом Денонвилле) и прямой кишкой под необходимым углом независимо от объема железы и выраженности клетчатки. Контроль продвижения интродьюсера осуществляется в сагиттальной плоскости сканирования УЗ-датчика (рис. 1).



Рис. 1. Схема промежностного введения биодеградируемого полимера

Определение оптимальной техники введения спейсера на основе коллагена осуществлялось в сравнении с хорошо отработанной и детально описанной методикой применения зарубежного препарата «SpaceOAR®». Так, быстрая (около 10 с) полимеризация двух смешивающихся прекурсоров полиэтиленгликолевого гидрогеля (ПЭГ) (SpaceOAR®), обуславливает отсутствие эффекта его последующей миграции относительно предстательной железы. Поэтому введение «SpaceOAR®» рекомендуется на уровне средней части простаты.

Работа с коллагеном различной плотности показала, что формирование финального объема и формы спейсера продолжается в течение ближайших после имплантации суток. На этот процесс оказывает влияние несколько факторов: 1) абсорбция в окружающие ткани низкомолекулярной фракции коллагенового имплантата; 2) его растекание (миграция) вдоль предстательной железы за счет жидкой консистенции; 3) динамическое воздействие газов и каловых масс, заполняющих прямую кишку. Это обуславливает возможность смещения определенного объема препарата в краниальном направлении, приводящего, в некоторых случаях, к формированию субоптимального пространства между предстательной железой и прямой кишкой.

Предотвратить негативный эффект чрезмерного краниального смещения препарата возможно за счет введения коллагена в область верхушки (апекса) железы, сразу после прохождения иглой-интродьюсером мочеполовой диафрагмы, элементы которой хорошо видны при УЗИ-сканировании в сагиттальной плоскости. Эта структура является

барьером для миграции БДС в каудальном направлении и способствует его равномерному распределению вдоль простаты.

Стандартная методика применения «SpaceOAR®» подразумевает обязательный этап гидродиссекции. Предварительное создание пространства производится посредством медленного введения 10 мл физиологического раствора или 1% лидокаина в момент достижения иглой-интродьюсером необходимой точки (средняя часть простаты). Далее, в сформированное пространство вводится препарат в среднем объеме 10 мл. Вязкая природа коллагена обеспечивает эффективную сепарацию тканей и необходимый lift-эффект в отличие от ПЭГ, прекурсоры которого имеют жидкостную плотность. Поэтому, в случае коллагенового спейсера проведение этапа гидродиссекции не столь важно. В нашей практике мы осуществляем минимальную гидродиссекцию введением 1–2 мл 1% лидокаина, используемого для послойного обезболивания тканей. Введение небольшого количества жидкости не дает эффекта последующего «разбавления» коллагена, ведущего к его преждевременной абсорбции и позволяет четко ориентироваться в тканях, обеспечивая точное введение препарата в так называемый «жировой слой». Объем вводимого коллагена за одну процедуру составил 10–15 мл.

Результаты

Процедура имплантации гидрогеля «Мезогель®» в объеме 10 мл у 7 пациентов не сопровождалась какими-либо осложнениями. Однако, проведение МРТ органов малого таза уже на следующий после имплантации день продемонстрировало практически полную миграцию карбоксиметилцеллюлозы по параректальной клетчатке без создания рекомендованного (около 1 см) пространства между простатой и прямой кишкой во всех 7 наблюдениях, что позволило сделать вывод о нецелесообразности использования данного препарата в качестве БДС. Такая фармакокинетика «Мезогеля®» может быть объяснена тем, что данный препарат является истинным гидрогелем, то есть веществом, активно связывающим воду, что ведет его к очень быстрой миграции и(или) биодеградации.

Второй исследуемый препарат — имплантат внутридермальный «Bellarti Lift®» был использован в группе из 10 пациентов в том же объеме — 10 мл на процедуру. При введении этого полимера были также получены субоптимальные результаты. В ряде случаев (5 наблюдений) удавалось достичь необходимых пространственных взаимоотношений, что подтверждено при МР-топометрическом исследовании на следующие после имплантации сутки. Однако, контрольные МРТ-исследования выявили существенное снижение объема введенного препарата уже на 3–4-е сутки с практически полной миграцией по клетчатке таза к исходу первой недели. Таким образом, низкая локальная стабильность «Bellarti Lift®» не позволяет обеспечивать требуемую взаимную топографическую анатомию простаты и прямой кишки на протяжении всего

курса лучевой терапии. Важно отметить, что медицинское изделие «Bellarti Lift®» не является чистым филлером, а относится к группе биоревитализантов-моистерайзеров, то есть препаратов, активно удерживающих молекулы воды и обеспечивающих увлажнение зоны введения. Представляется, что дальнейшая доработка биополимерного гидрогеля на основе отечественной гиалуроновой кислоты (увеличение числа сшивок, замена вспомогательных веществ), может привести к созданию аналога зарубежного спейсера «Barrigel®» с удовлетворительными для данного типа медицинских изделий характеристиками.

Оптимальные результаты были получены при использовании отечественного зарегистрированного изделия «Сфера®ГЕЛЬ». Имплантация вариантов LIGHT (5 пациентов) и MEDIUM (5 пациентов), вводимых в стандартном объеме 10 мл, не позволила достигнуть необходимых пространственно-временных взаимоотношений. Критерием эффективности введения спейсера со времен G. Natiboglu и соавт. (2012), описавших стандартную технику процедуры, является достижение расстояния равного или превышающего 1 см [3]. Опыт применения коллагена высокой плотности (вариант LONG) показал, что в более чем 90% наблюдений в случае технически верной имплантации полимера удается достигнуть этого показателя. Но все-таки по своей структуре композиция имела недостаточную плотность и могла за счет жидкой фракции распределиться в межклеточном пространстве, что снижало эффект от введения. По нашей просьбе производитель провел доработку композиции, снизив содержание влаги, повысил плотность и увеличил объем агломератов частиц. Изменение в структуре и назначении повлекло необходимость регистрации нового медицинского изделия, названного «Гель объемобразующий барьерный биодеградируемый «СфераСПЕЙСЕР®». В среднем, ве-

личина полученной дистанции между задней поверхностью предстательной железы и передней стенкой прямой кишки составила $12,6 \pm 2,1$ (минимум — 9, максимум — 21 мм) (рис. 2).

Контрольные МРТ-исследования, выполненные через 14 дней после имплантации геля, показали стабильность объема биополимера в тканях. В ряде наблюдений отмечено незначительное увеличение объема введенного спейсера, что может быть объяснено эффектом связывания и удержания воды коллагеновым гелем. Помимо повышения плотности коллагена осуществлены попытки его введения в увеличенном объеме. Опытным путем было определено, что для достижения требуемой дистанции (≥ 1 см) между простатой и прямой кишкой в среднем требуется введение от 10 до 15 мл имплантата.

Осложнения применения спейсеров. Высокая биосовместимость современных БДС, а также, отработанная и относительно простая процедура трансперенеальной имплантации, определяют незначительный процент нежелательных явлений, связанных с их использованием. Негативные (нежелательные) явления, связанные с введением БДС условно можно разделить на две категории: истинные осложнения и погрешности техники введения. Осложнения могут быть представлены широким спектром состояний, имеющих различную степень клинических проявлений: общая или местная реакция организма на введенный биополимер, инфекционные осложнения, анестезиологические осложнения, а также травма структур и органов.

Погрешности техники введения БДС, как правило клинически не проявляются, но существенно снижают эффективность процедуры. В литературе они представлены под общим названием — неуспешная имплантация [5]. Типичными примерами этих состояний являются: краниальная миграция имплантата, его латерализация, введение в смежные структуры и зоны.

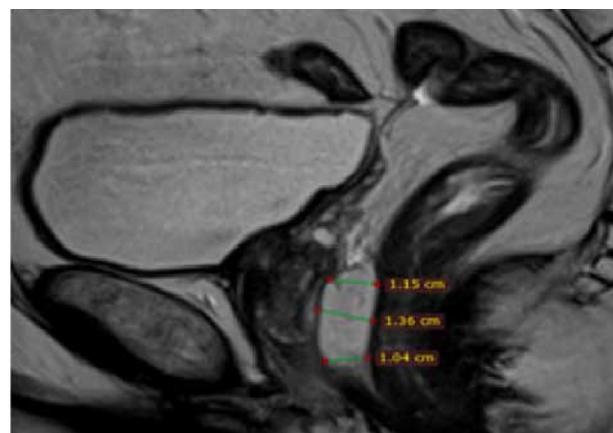
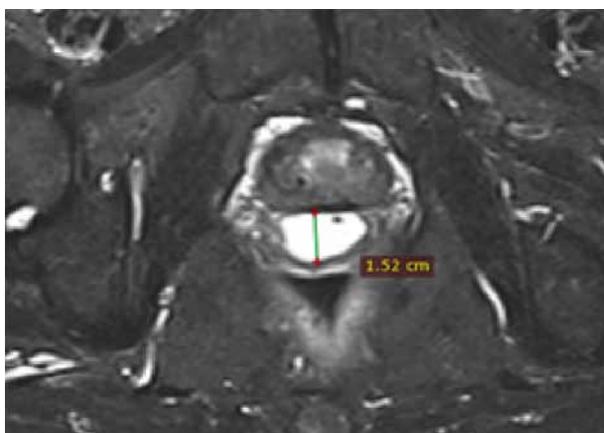


Рис. 2. Примеры успешного использования препарата «Сфера®ГЕЛЬ» в варианте исполнения LONG (СфераСПЕЙСЕР®)

В 2019 г. производителем «SpaceOAR» (Boston Scientific) был опубликован отчет, описывающий осложнения, зарегистрированные при использовании этого БДС с 2015 по 2019 г. [6]. За указанный период зафиксировано 25 нежелательных явлений: 2015 г. — 1, 2016 — 2, 2017 — 3 и 2018 — 14 пациентов. Прогрессивное увеличение числа наблюдений объясняется существенным ростом использования БДС в клинической практике. Осложнения были ранжированы от незначительных и умеренных (G_{1-2}) до выраженных и серьезных (G_{3-4}). Хирургическая коррекция (G_{3-4}) была проведена 11 больным с инфекционными осложнениями (проктит, внутритазовый абсцесс), параректальным свищем и значимым кровотечением, возникшим в ходе процедуры имплантации. Одно из самых грозных осложнений — септическое состояние описано в одном наблюдении. Фактически, наиболее значимым (требующим хирургической коррекции), и вместе с тем, достаточно редким местным осложнением, является формирование язвы или свища прямой кишки вследствие непосредственного ее повреждения при процедуре имплантации БДС или как исход развития инфекционных осложнений. В опубликованном в 2022 г. обзоре M. Harvey и со-

авт. приводятся следующие данные относительно структуры и частоты осложнений, наблюдаемых при имплантации БДС: умеренный дискомфорт (боль, диарея и др.) — 10–50%; инфекционные осложнения (в том числе абсцесс) — менее 1%; повреждение прямой кишки — менее 1%; повреждение уретры — менее 1%; анафилактический шок — редко [6].

В нашей практике (37 имплантаций всех типов БДС) было отмечено два случая дискомфорта (чувство инородного тела в области прямой кишки) у пациентов после введения коллагена. Эти состояния не требовали коррекции и отмечались у пациентов с формированием адекватного объема спейсера. Других осложнений не зарегистрировано. Значительно чаще встречались технические погрешности введения БДС, что может быть объяснено этапом освоения технологии (рис. 3). К потенциально наиболее опасным ошибкам может быть отнесен случай, обусловленный введением гиалуроновой кислоты в межсфинктерное пространство сфинктерного аппарата прямой кишки. Клинически это состояние не проявлялось и полностью разрешилось с течением времени, что было подтверждено контрольным обследованием (МРТ) (см. рис. 3, д, е).

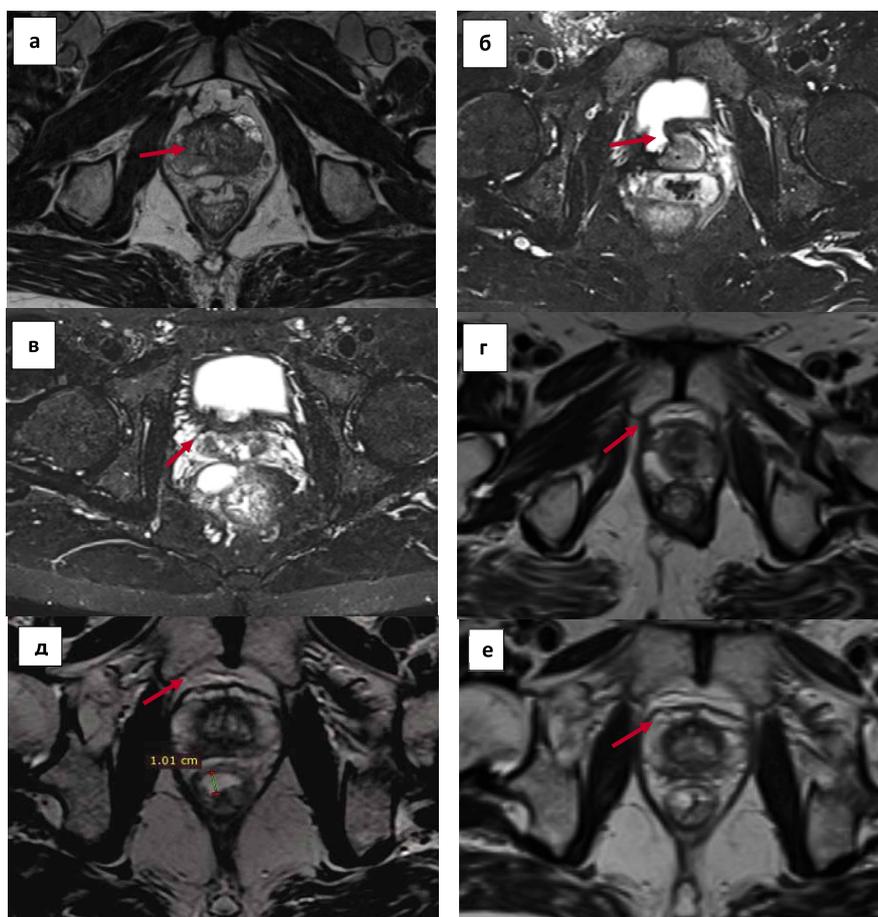


Рис. 3. Ошибки введения различных типов БДС. а — частичное введение геля под мезоректальную фасцию (коллаген); б — имбибиция кровью введенного коллагена; в — латерализация введения геля (коллаген); г — подкапсульное введение БДС (коллаген) в предстательную железу справа; д — введение БДС (гиалуроновая кислота) в стенку прямой кишки; е — контрольная МРТ после окончания лучевого лечения (14 дней), демонстрирующая существенное снижение объема введенной гиалуроновой кислоты в стенку прямой кишки

Обсуждение

История клинического применения спейсеров в лечении РПЖ началась в 2007 г. с описания P.J. Prada и соавт. опыта трансперинеального введения гиалуроновой кислоты [7]. С этого времени исследователи пытались использовать в качестве БДС различные вещества, начиная от сгустков аутологичной крови и заканчивая синтетическими субстанциями [1]. Наибольший опыт применения в качестве БДС имеет препарат «SpaceOAR®» (Boston Scientific, США), состоящий из ПЭГ. ПЭГ-гидрогель в настоящий момент рассматривается в качестве своего рода «золотого» стандарта, с которым сравнивают остальные спейсеры. В конце 2020 г. в странах Западной Европы зарегистрирован и внедрен в клиническую практику первый спейсер на основе гиалуроновой кислоты — «Barrigel®» (Palette Life Sciences, США).

Единственное сообщение об использовании в качестве спейсера другого распространенного биополимера — коллагена, опубликовано в 2012 г. [8]. В данной работе авторы описали методику введения и фармакокинетику препарата «Суметра®» (измельченная форма «AlloDerm®») у 11 пациентов РПЖ, получивших лечение в виде дистанционной лучевой терапии (суммарная очаговая доза — 75,6 Гр). «Суметра®» — инъекционный материал, изготовленный из кожи трупа человека, полученный посредством специальной технологии обработки, обеспечивающей антигенную и аллергическую безопасность. Основной сферой применения этого препарата является оториноларингология, где он выполняет объем-образующую функцию, помогая восстановить закрытие голосовых связок (старческие атрофические изменения, болезнь Паркинсона, парез и паралич голосовых связок). В исследовании W.R. Noyes и соавт. среднее значение созданного между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки расстояния составило 12,7 мм (8–19 мм), а снижение радиационной нагрузки на прямую кишку составляло 50% [8]. Авторами отмечена умеренная стабильность препарата, что потребовало его введения в объеме 20 мл на одну процедуру (стандартный рекомендованный объем «SpaceOAR®» — 10 мл, «Barrigel®» — 10 мл). Высокая стоимость человеческого коллагена, а также субоптимальные показатели пространственной стабильности в тканях, привели к тому, что его клиническое применение в качестве спейсера не получило признания, уступив эту нишу более подходящим аналогам на основе ПЭГ и гиалуроновой кислоты.

Вместе с тем, разработка альтернативных типов спейсеров имеет большое практическое значение, так как ставшие уже стандартными ПЭГ и гиалуроновая кислота имеют ряд ограничений [1]. Принципиальными преимуществами нового отечественного биodeградируемого спейсера на основе коллагена являются: высокая эффективность в создании расстояния между простатой и прямой кишкой, безопасность клинического использования (отсутствие клинически значимых осложнений), простота техники введения, широкая доступность, невысокая стоимость.

Выводы

Полученные предварительные результаты позволяют сделать следующие выводы:

— методика промежностного введения имплантата на основе гетерогенной композиции, состоящей из микрочастиц «сшитого» коллагена животного происхождения, помещенных в гель (*СфероСПЕЙСЕР®*) технически осуществима и безопасна;

— процедура имплантации коллагенового биополимера имеет свои технические особенности, что необходимо учитывать в клинической практике;

— введение коллагенового спейсера в 90% случаев характеризуется созданием адекватного пространства между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки, сохраняющим свою стабильность на протяжении времени, необходимого для реализации всего курса СТЛТ;

— имплантат на основе гетерогенной композиции, состоящей из микрочастиц «сшитого» коллагена животного происхождения, помещенных в гель (*СфероСПЕЙСЕР®*) демонстрирует высокую биосовместимость и свойства, предъявляемые к классу медицинских изделий — радиотерапевтические спейсеры.

Вклад авторов:

Новиков С.Н. — редактирование текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа;

Новиков Р.В. — написание текста рукописи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор литературы;

Ильин Н.Д., Мережко Ю.О., Самарцева Е.Е., Арсеньев А.И., Карандашов В.К. — получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Протоцак В.В. — редактирование текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

S.N. Novikov¹, R.V. Novikov^{1,2}, N.D. Ilyn¹,
Yu.O. Merezhko¹, E.E. Samartseva¹, A.I. Arseniev¹,
V.V. Protoshak², V.K. Karandashov²

ЛИТЕРАТУРА

1. Новиков Р.В., Новиков С.Н. Технологии снижения лучевой токсичности у больных раком предстательной железы: спейсеры — простое и эффективное решение // Онкоурология. 2021;17(3):64–77. doi:org/10.17650/1726-9776-2021-17-3-64-77 [Novikov RV, Novikov SN. Technologies to reduce radiation toxicity in prostate cancer patients: spacers — a simple and effective solution // Onkourologiya. 2021;17(3):64–77 (In Russ.)]. doi:org/10.17650/1726-9776-2021-17-3-64-77
2. Basu S, Manir KS, Basu A, Ghosh K. Rectal separation using hydroxypropyl methylcellulose in intracavitary brachytherapy of cervical cancer: an innovative approach // J Contemp Brachytherapy. 2016;8(5):399–403. doi:10.5114/jcb.2016.62951
3. Miller AC, Mischinger J, Klotz T, Gagel B et al. Interdisciplinary consensus statement on indication and application of a hydrogel spacer for prostate radiotherapy based on experience in more than 250 patients // Radiol Oncol. 2016;50 (3):329–336. doi:10.1515/raon-2016-0036
4. Hatiboglu G, Pinkawa M, Vallée JP et al. Application technique: placement of a prostate-rectum spacer in men undergoing prostate radiation therapy // BJU Int. 2012;110 (11):E647–52. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11373.x
5. Harvey M, Ong WL, Chao M et al. Comprehensive review of the use of hydrogel spacers prior to radiation therapy for prostate cancer // BJU Int. 2022. doi:10.1111/bju.15821
6. Aminsharifi A, Kotamarti S, Silver D, Schulman A. Major complications and adverse events related to the injection of the SpaceOAR hydrogel system before radiotherapy for prostate cancer: review of the manufacturer and user facility device experience database // J Endourol. 2019;33(10):868–871. doi:10.1089/end.2019.0431
7. Prada PJ, Fernandez J, Martinez AA et al. Transperineal injection of hyaluronic acid in anterior perirectal fat to decrease rectal toxicity from radiation delivered with intensity modulated brachytherapy or EBRT for prostate cancer patients // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;69(1):95–102. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.02.034
8. Noyes WR, Hosford CC, Schultz SE. Human collagen injections to reduce rectal dose during radiotherapy // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;82(5):1918–22. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.02.034

Поступила в редакцию

The first experience of clinical application of an animal collagen-based spacer of domestic production to optimize the radiation treatment for prostate cancer: indications, technique and complications

¹ N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint-Petersburg
² S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg

Purpose. Testing of the method of application of the new home-produced medical device, i. e. heterogenic implantable gel (hereinafter referred to as ‘gel’) on the basis of «cross-linked» collagen of animal origin as a biodegradable spacer (BDS), which allows to reduce the radiation dose on the anterior wall of the rectum during external beam radiation therapy for prostate cancer (PCa).

Materials and methods. A study on developing and testing the first domestic BDS for optimization of radiation treatment for a number of solid neoplasms is being conducted since April 2019 to the present day. An analysis of the use of a number of biodegradable compositions selected in the basis of the described world experience has been carried out. The study included 37 patients who had taken various biopolymers as spacers: carboxymethylcellulose was taken by 7 people, hyaluronic acid — by 10, and collagen — by 25 people. In the framework of the assigned mission, the compositions were administered by the transperineal method before the start of irradiation.

Results. The majority of the biopolymers applied demonstrated unsatisfactory performance as BDS. Optimal results were obtained when using the domestic animal collagen-based biopolymer «SpheroGEL®» performed by «LONG» (15 out of 25 patients), which served as the basis for the development of a special formulation — «SpheroSPACER®». The introduction of this variant of the gel made it possible to achieve a stable distance between the prostate and the rectum equal to or greater than 1 cm in most of the cases observed. In average, its value comprised 12.6±2.1 mm. The created space between the prostate gland and the anterior wall of the rectum retained its stability after reaching the primary final volume for at least 14 days. There were no cases of significant adverse events or complications at the moment of implantation and the subsequent period of observation over / follow-up of patients.

Conclusions. Application of the heterogeneous composition (SpheroSPACER®) consisting of microparticles of «cross-linked» collagen of animal origin placed in a gel makes it possible to safely achieve the required spatiotemporal interrelations between the prostate gland and the anterior wall of the rectum.

Key words: prostate gland cancer, radiation therapy, spacer, radiation toxicity, radiation proctitis

Сведения об авторах

Новиков Сергей Николаевич, д-р мед. наук, заведующий научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ORCID ID: 0000-0002-7185-1967, 197758, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 68, krokon@mail.ru

Новиков Роман Владимирович, д-р мед. наук, радиотерапевт отделения радиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ORCID ID: 0000-0003-1873-1293197758, 197758, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 68, novikov-spb@mail.ru

Ильин Николай Дмитриевич, радиотерапевт отделения радиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 68, ilinnd@rambler.ru

Мережко Юрий Олегович, врач-радиотерапевт отделения радиотерапии ГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ORCID ID: 0000-0002-7185-1967, 197758, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 68, shihtmaht@yandex.ru

Самарцева Екатерина Евгеньевна, радиотерапевт отделения радиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 68, Samarceva83@bk.ru

Арсеньев Андрей Иванович, д-р мед. наук, профессор, врач отделения радиационной онкологии и ядерной медицины, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ORCID ID: 0000-0002-6698-9363, 197758, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 68, andrey.arseniev@mail.ru

Протошак Владимир Владимирович, д-р мед. наук, профессор, начальник кафедры урологии, ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, ORCID ID: 0000-0002-4996-2927, 194044, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6, protoshakurology@mail.ru

Карандашев Василий Кириллович, врач кафедры урологии, ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, 194044, Санкт-Петербург, ул. Лебедева 6, karandashov_vk@mail.ru

Sergey Nikolaevich Novikov, MD, PhD, DSc, Head of the Research Department of Radiation Oncology & Nuclear Medicine, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, ORCID ID: 0000-0002-7185-1967, 68 Leningradskaya st., St. Petersburg, 197758, Russia, krokon@mail.ru

Roman Vladimirovich Novikov, MD, PhD, DSc, radiotherapist of the Department of Radiotherapy, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, ORCID ID: 0000-0003-1873-1293, 68 Leningradskaya st., St. Petersburg, 197758, Russia, novikov-spb@mail.ru

Nikolay Dmitrievich Ilin, radiotherapist of the Department of Radiotherapy, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya st., St. Petersburg, 197758, Russia, ilinnd@rambler.ru

Yurii Olegovitch Merezko, radiotherapist, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, ORCID ID: 0000-0002-7185-1967, 68 Leningradskaya st., St. Petersburg, 197758, Russia, shihtmaht@yandex.ru

Ekaterina Evgenevna Samartseva, radiotherapist of the Department of Radiotherapy, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya st., St. Petersburg, 197758, Russia, Samarceva83@bk.ru

Andrey Ivanovich Arsenyev, MD, PhD, DSc, Professor, physician of the Department of Radiation Oncology & Nuclear Medicine, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, ORCID ID: 0000-0002-6698-9363, 68 Leningradskaya st., St. Petersburg, 197758, Russia, andrey.arseniev@mail.ru

Vladimir Vladimirovich Protoshchak, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Urology of S.M. Kirov Military Medical Academy, ORCID ID: 0000-0002-4996-2927, 6 Lebedeva st., St. Petersburg, Russia, 194044, protoshakurology@mail.ru

Vasily Kirillovich Karandashov, physician of the Department of Urology of S.M. Kirov Military Medical Academy, 6 Lebedeva st., St. Petersburg, 194044, Russia, karandashov_vk@mail.ru

Ж.Т. Исакова¹, В.Н. Купень², М.А. Юсуфова³, К.А. Айтбаев¹, Н.М. Букуев⁴**Вклад вариантов генов семейства глутатионтрансфераз *GSTM1*, *GSTP1*, *GSTT1* в формирование предрасположенности к раку шейки матки у женщин кыргызской национальности**¹ НИИ молекулярной биологии и медицины, г. Бишкек, Кыргызская Республика² Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь³ Кыргызско-Российский Славянский Университет, г. Бишкек, Кыргызская Республика⁴ Национальный центр онкологии и гематологии, г. Бишкек, Кыргызская Республика

Цель работы — провести оценку вклада вариантов генов семейства глутатионтрансфераз (*GSTM1*, *GSTP1*, *GSTT1*), а также их межгенных взаимодействий в формирование предрасположенности к раку шейки матки (РШМ) у женщин кыргызской национальности.

Материалы и методы. Всего в исследование была включена 191 женщина кыргызской национальности, из них 95 женщин с гистологически верифицированным диагнозом рака шейки матки (РШМ), и 96 женщин — без онкопатологии в индивидуальном анамнезе. Генотипирование по полиморфным локусам проводили с использованием методов полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ) и аллель-специфической ПЦР (АС-ПЦР). Межгенные взаимодействия оценивали с использованием программы MDR 3.0.2.

Результаты. Среди обследованных женщин делеция участка гена *GSTM1* оказалась генетическим маркером, ассоциированным с повышенной вероятностью развития РШМ — отношение шансов (ОШ)=2,02, 95% ДИ (1,28–3,20), $p=0,002$. Аналогичные результаты были получены для *GSTT1* — делеция участка гена также служила генетическим маркером, ассоциированным с повышенной вероятностью развития РШМ — ОШ=3,04, 95% ДИ (2,00–4,64), $p<0,0001$. Анализ варианта p.Le105Val (ген *GSTP1*) не выявил статистически значимых различий в распределении частот генотипов или аллелей между больными РШМ и женщинами из группы сравнения.

Выводы. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что сочетанное носительство конкретных вариантов генов *GSTM1* и *GSTT1* ассоциировано с повышенной вероятностью развития РШМ у женщин кыргызской национальности.

Ключевые слова: рак шейки матки, *GSTM1*, *GSTP1*, *GSTT1*, кыргызская популяция, межгенные взаимодействия

Введение

Рак шейки матки (РШМ) — одна из важнейших медико-социальных проблем здравоохранения практически всех стран мира [1]. Несмотря на многочисленные исследования, патогенез РШМ до сих пор остаётся во многом неясным. В настоящее время доказана роль вирусов папилломы человека (ВПЧ), особенно 16 и 18 типов, в развитии РШМ [2]. Однако для развития РШМ недостаточно только иметь позитивный статус по ВПЧ высокого онкогенного риска.

К настоящему времени известно более 30 генов, предположительно связанных с генетической предрасположенностью к РШМ [3–6]. К основным провоцирующим факторам, способствующим росту заболеваемости РШМ, относят отсутствие сексуальной культуры, половая распущенность и промискуитет [7]. При провоцирующем действии факторов внешней среды, злокачественные новообразования гораздо чаще возникают у лиц, имеющих наследственную предрасположенность [8].

С использованием метода полногеномного поиска ассоциаций (англ. Genome-Wide Association Studies, GWAS) уже идентифицировано множество генов-кандидатов РМШ [9–11]. Среди генов, полиморфизм которых ассоциирован с повышенным риском развития РШМ, особое место занимают гены семейства глутатионтрансфераз *GSTM1*, *GSTP1* и *GSTT1* [12–15]. Ферменты метаболизма ксенобиотиков (ФМК), которые кодируются данными генами, составляют основу II фазы детоксикации ксенобиотиков. Они задействованы в инактивации метаболитов I фазы, катализируя их связывание с кофакторами, которые превращают их в гидрофильные формы, что облегчает выведение этих метаболитов [16].

Ген *GSTM1* (glutathione S-transferase mu 1, NCBI Gene ID — 2944), локализован на хромосоме 1, существует в трех аллелях — *GSTM1a*, *GSTM1b* и *GSTM1 null*. Последний вариант характеризуется протяженной (около 10 тыс п.н.) делецией, в результате чего белковые продукты

вообще не синтезируются. Установлено, что в большинстве групп мирового народонаселения частота нулевой аллели гена *GSTM1* может достигать 55% и выше [12]. По данным В.С. Баранова, количество людей, гомозиготных по нулевой аллели, т. е. практически лишенных одного из семейств GST, составляет 35–50% [17].

Ген *GSTP1* (glutathione S-transferase pi 1, NCBI Gene ID — 2950) локализован на хромосоме 11. Одним из наиболее изученных вариантов гена *GSTP1* является p.Ile105Val (rs1695) — замена нуклеотидов в 313-м положении гена (с.313A>G), которая приводит к замене 105-й аминокислоты изолейцин на валин. В зависимости от генотипа по гену *GSTP1* может наблюдаться почти семикратное изменение каталитической активности фермента по отношению к полициклическим ароматическим соединениям [18].

Ген *GSTT1* (glutathione S-transferase theta 1, NCBI Gene ID — 2952) картирован на хромосоме 22 [14]. Как и в случае *GSTM1*, благодаря высокой частоте распространенности обширной делеции в структурной части гена, 15–30% европеоидов оказываются гомозиготными по нулевой аллели *GSTT1*. У таких индивидуумов зарегистрирована повышенная предрасположенность к развитию различного рода неоплазий [17].

Принято считать, что данные варианты глутатионтрансфераз — *GSTM1* null, rs1696 (*GSTP1*) и *GSTT1* null, — увеличивают восприимчивость человека к различным заболеваниям, в том числе к различным нозологическим формам рака. Индивидуальные различия в этих и других компонентах человеческого генома, связанные с воздействием внешнесредовых факторов, могут видоизменять риск развития экологически обусловленных заболеваний.

Сочетанное носительство отдельных вариантов генов *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1* также может обуславливать индивидуальные особенности предрасположенности к развитию РШМ. На современном этапе борьбы с онкопатологией, когда терапия её не столь эффективна, ранняя оценка риска предрасположенности к РШМ имеет решающее значение, так как позволяет уменьшить бремя болезни путём изменения или предотвращения основных факторов риска.

Цель исследования — охарактеризовать межгенные взаимодействия и вклад вариантов генов *GSTM1*, *GSTP1* и *GSTT1* в формирование предрасположенности к раку шейки матки у женщин кыргызской национальности.

Материалы и методы

В исследовании по типу «случай/контроль» приняли участие 191 женщина кыргызской национальности: 95 пациентов с гистологически верифицированным диагнозом

РШМ и 96 условно здоровых женщин, которые на момент забора крови не имели онкологической патологии в анамнезе и не состояли в родстве с пациентами из основной группы. Все участники исследования подписали форму информированного согласия, план исследования был одобрен Локальным этическим комитетом НИИ Молекулярной биологии и медицины г. Бишкек Кыргызской Республики (протокол № IMBM/EC/04-13/987 от 28.09.2017 г.).

Выявление и дифференциацию ДНК ВПЧ 16 и 18 генотипов в клетках эпителия цервикального канала проводили методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией с набором реагентов «АмплиСенс ВПЧ 16/18-FL» производства ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (Россия).

ДНК выделяли стандартным двухэтапным методом фенольно-хлороформной экстракции. Делеции в генах *GSTM1* и *GSTT1* анализировали с использованием аллель-специфической ПЦР в реальном времени, как описано в работе Е.Г. Смирновой и соавт. [19]. Идентификацию генотипа для однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) p.I105V гена *GSTP1* проводили методом полиморфизма длин рестриционных фрагментов (ПЦР-ПДФ) с использованием эндонуклеазы рестрикции *TaiI* (ThermoFisher, США). ПЦР-смесь готовили в объеме 25 мкл: 2,5 мкл 10x буфера, содержащего (NH₄)₂SO₄, 2,5 мкл 10x смеси dNTPs, 1,5 mM MgCl₂, по 5 пмоль прямого (5'-TATGGGAAGGACCAGCAGGA-3') и обратного (5'-CAAGCCACCTGAGGGGTAAG-3') праймеров, 0,01 ед. Taq-полимеразы и 1 мкл ДНК исследуемых образцов (10–50 нг/мкл).

Краткая характеристика исследованных вариантов генов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Краткая характеристика исследованных вариантов генов

Ген/rs	Хромосомная локализация гена*	Аминокислотная замена/делеция (null)
<i>GSTM1</i> /rs366631	Chr.1 (NC_000001.11): 109687201 — 109694340	null
<i>GSTP1</i> /rs1695	Chr.11 (NC_000011.10): 67583289 — 67586959	p.Ile105Val (rs1695)
<i>GSTT1</i> /rs17856199	Chr.22 (NT_187633.1): 269490 — 279304	null

Примечания. * GRCh38.p13 (GCF_000001405.39).

Результаты электрофоретического разделения ампликонов или продуктов реакции рестрикции для исследуемых вариантов представлены на рис. 1.

Уровень ракового эмбрионального антигена (РЭА) и SCC (squamous cell carcinoma antigen — плоскоклеточный рак) в сыворотке крови определяли методом хемилуминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (СМИА) набором фирмы Abbott (США).

Для нахождения различий между номинальными показателями использовали метод χ -квадрат. Уровень статистической значимости *p* при множественных сравнениях вычислялся экспериментально для каждого конкретного случая (сравнения) в процессе моделирования в пакете SPSS v.20.0. Анализ ассоциации генотипов с риском развития заболевания проводился путём вычисления показателя отношения шансов (ОШ) с расчётом 95% ДИ. Анализ межгенных взаимодействий проводился биоинформатическим методом многофакторного сокращения размерности (Multifactor Dimensionality Reduction, MDR) с использованием размещенного в открытом доступе (англ. open-source software) ПО MDR v.3.0.2. (<http://www.multifactordimensionalityreduction.org/>).

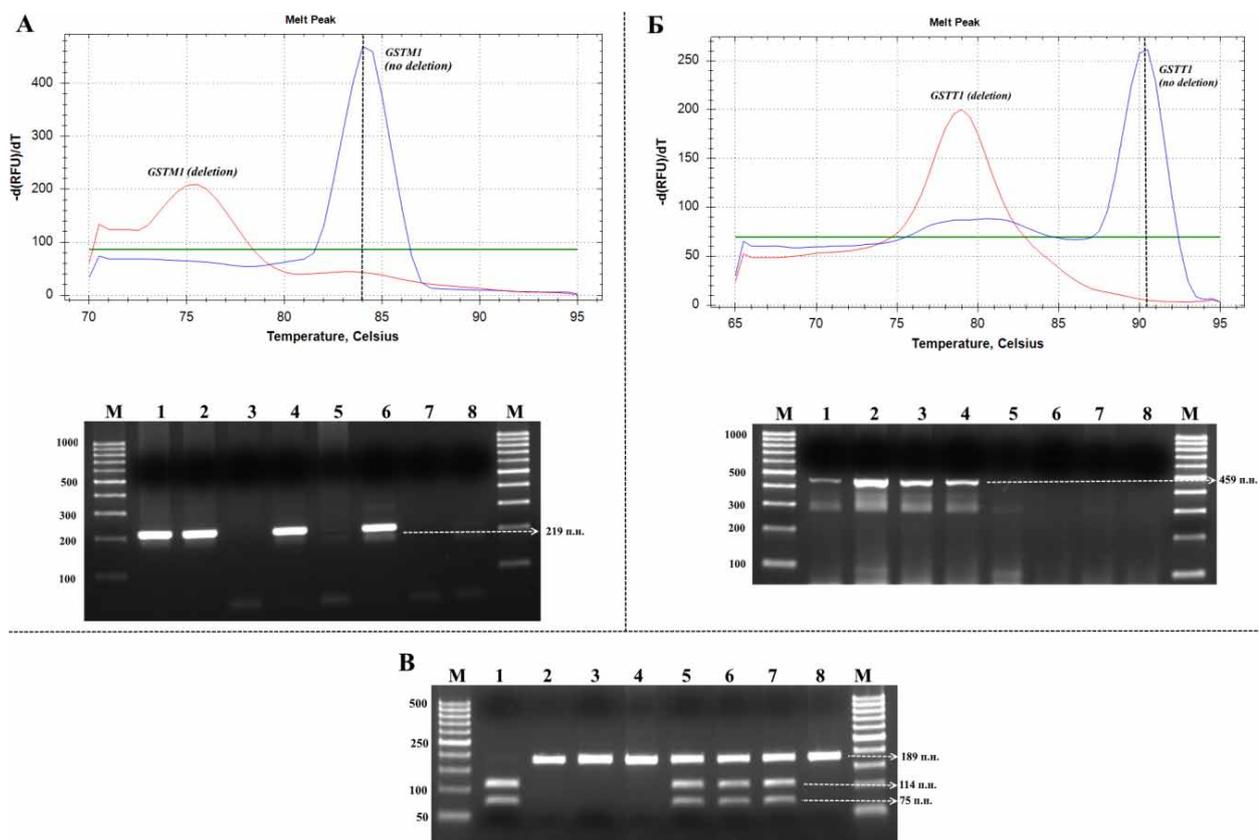


Рис. 1. Электрофореграммы и профиль плавления ампликонов. А — null (ген *GSTM1*): № № 3, 5, 7, 8 — делеция, № № 1, 2, 4, 6 — делеция отсутствует; Б — null (ген *GSTT1*): № № 5–8 — делеция, № № 1–4 — делеция отсутствует; В — ОНП p.Ile105Val (ген *GSTP1*) — № № 2–4, 8 — генотип AA, № № 5–7 — AG, № 1 — GG; М — маркер молекулярного веса (Jena Bioscience M-214 и M-213)

Таблица 2. Результаты генотипирования по исследуемым полиморфизмам генов глутатионтрансфераз в группе больных с РШМ (95 чел.) и практически здоровых женщин кыргызской национальности (96 чел.)

Полиморфизм (ген)	Генотип /аллель	Больные РМЖ, % (n)	Группа сравнения, % (n)	p	ОШ (95% ДИ)
null (<i>GSTM1</i>)	deletion	34,7% (33)	20,8% (20)	0,002	2,02 (1,28–3,20)
	no deletion	65,3% (62)	79,2% (76)		0,49 (0,31–0,78)
p.Ile105Val (<i>GSTP1</i>)	Ile/Ile	61,1% (58)	67,7% (65)	0,591	0,75 (0,41–1,35)
	Ile/Val	32,6% (31)	28,1% (27)		1,24 (0,67–2,30)
	Val/Val	6,3% (6)	4,2% (4)		1,55 (0,42–5,68)
	Ile/Ile	61,1% (58)	67,7% (65)	0,342	0,75 (0,41–1,35)
	Ile/Val //Val/Val	38,9% (37)	32,3% (31)		1,34 (0,74–2,42)
	Ile/Ile //Ile/Val	93,7% (89)	95,8% (92)	0,513	0,64 (0,18–2,36)
	Val/Val	6,3% (6)	4,2% (4)		1,55 (0,42–5,68)
	Аллель Ile	77,4%	81,8%	0,290	0,76 (0,46–1,26)
	Аллель Val	22,6%	18,2%		1,31 (0,80–2,16)
	null (<i>GSTT1</i>)	deletion	56,8% (54)	30,2% (29)	<0,001
no deletion		43,2% (41)	69,8% (67)	0,33 (0,22–0,50)	

Результаты

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов по вариантам генов *GSTM1*, *GSTP1* и *GSTT1* у женщин с РШМ и в группе сравнения. Нами изучено распределение аллелей генов *GSTM1* (null), *GSTP1* (p.Ile105Val), *GSTT1* (null) у женщин с РШМ и в группе сравнения (табл. 2).

Анализ нулевого варианта гена *GSTM1* выявил статистически значимые различия в рас-

пределении частот аллелей между пациентами с РШМ и женщинами из группы сравнения ($\chi^2=9,21$, $p=0,002$). Таким образом, у женщин кыргызской национальности делеция участка гена *GSTM1* является генетическим маркером, ассоциированным с повышенной вероятностью развития РШМ (ОШ=2,02, 95% ДИ 1,28–3,20), $p=0,002$).

Аналогичные результаты были получены для нулевого варианта гена *GSTT1* — у женщин кыргызской национальности делеция

участка гена *GSTT1* служила генетическим маркером, ассоциированным с повышенной вероятностью развития РШМ — ОШ=3,04, 95% ДИ (2,00–4,64), $\chi^2=27,57$, $p<0,0001$, тогда как отсутствие протяженной делеции в данном гене, напротив, было ассоциировано с протективным эффектом.

Анализ полиморфизма p.Ile105Val (*GSTP1*) не выявил статистически значимых различий в распределении частот генотипов или аллелей между больными РШМ и женщинами из группы сравнения ($p>0,05$).

Межгенные взаимодействия вариантов генов GSTM1, GSTP1 и GSTT1 при раке шейки матки. При оценке сочетанного носительства вариантов генов *GSTM1* (null), *GSTP1* (p.Ile105Val) и *GSTT1* (null) были выявлены статистически значимые ассоциации совокупности генотипов с повышенной вероятностью развития РШМ. Наиболее значимые парные

комбинации, ассоциированные с РШМ, представлены на рис. 2.

Среди парных комбинаций, ассоциированных с повышенной вероятностью развития РМЖ, преобладали те, которые включали делеционные варианты генов *GSTM1* и *GSTT1*. Таким образом, у женщин, одновременно имеющих генотипы null (*GSTM1*) и null (*GSTT1*), вероятность развития РШМ возрастала не менее чем в 4,0 раза.

С использованием программы MDR 3.0.2 проведено моделирование межгенных взаимодействий вариантов генов *GSTM1*, *GSTP1*, *GSTT1*, отражающее вклад полиморфизма каждого гена в вероятность развития РШМ (выраженный в процентах) (рис. 3).

Как видно на радиальной диаграмме (рис. 3), среди трех исследованных полиморфизмов, наибольший вклад в увеличение вероятности возникновения РШМ вносит делеционный вариант гена *GSTT1*. Показатель энтропии для данного полиморфизма составил 5,27%.

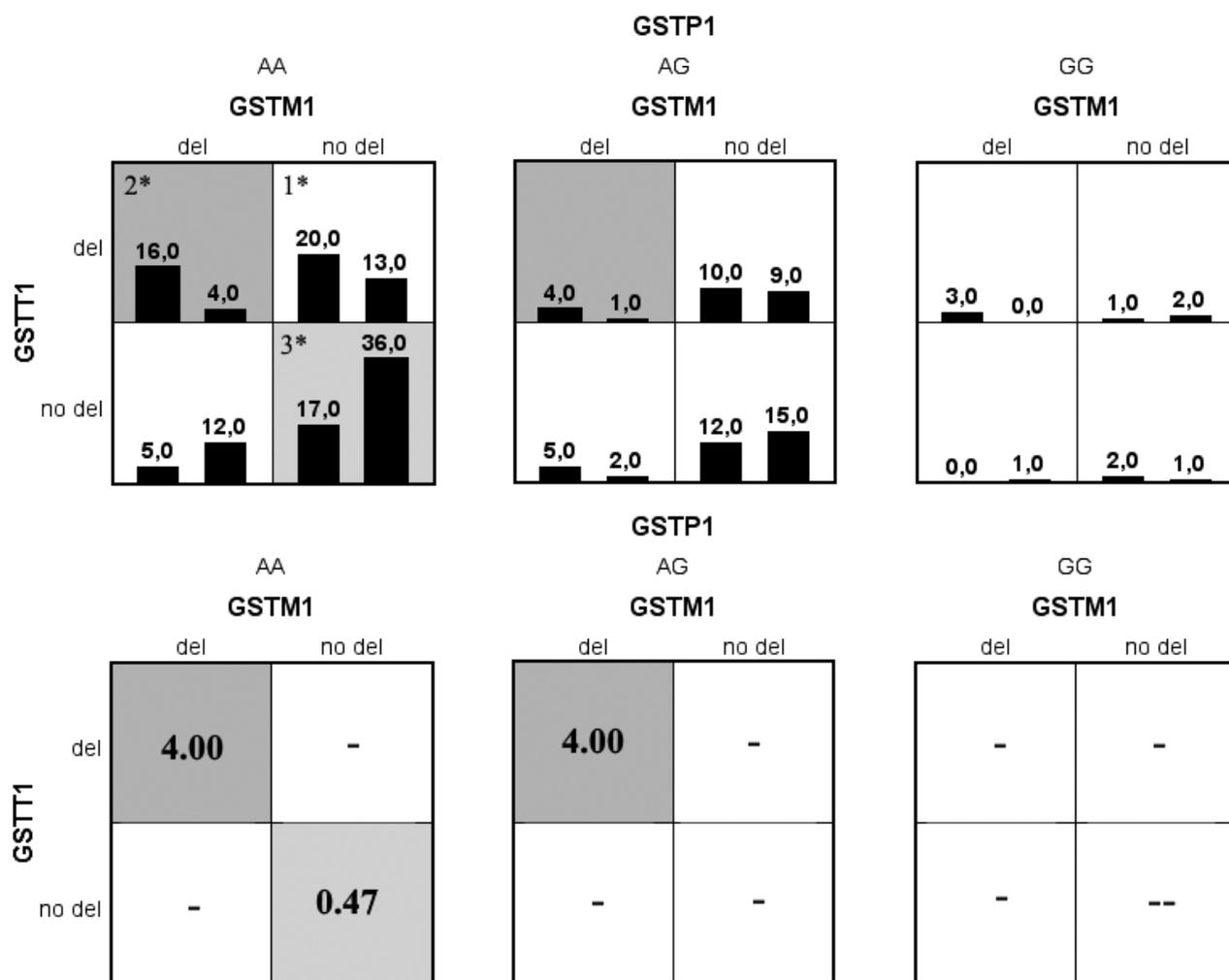


Рис. 2. Комбинации генотипов в рамках моделирования эффекта межгенных взаимодействий для вариантов генов *GSTM1*, *GSTP1* и *GSTT1* (показаны рассчитанные значения ОШ).

1* (белый цвет) — различия между частотой встречаемости генотипа в основной группе и группе сравнения статистически незначимы;
 2* (темно-серый цвет) — сочетание генотипов, связанное с высокой вероятностью развития РШМ (риск-ассоциированный эффект);
 3* (светло-серый цвет) — сочетание генотипов, связанное с высоким риском развития РШМ (протективный эффект)

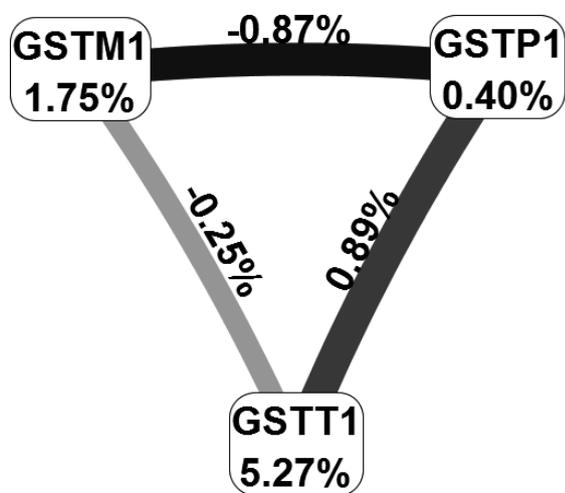


Рис. 3. Графическое изображение результатов анализа взаимодействий между вариантами генов *GSTM1*, *GSTP1* и *GSTT1* у женщин кыргызской национальности при наличии РШМ

Также с использованием программы MDR v.3.0.2 нами была построена модель, отражающая характер взаимодействия анализируемых в рамках данной работы вариантов генов при РШМ, связанный, в свою очередь, с хромосомной локализацией полиморфизма (рис. 4).

В результате моделирования было выделено 2 кластера: 1. null (ген *GSTM1*); 2. p.Ile105Val (ген *GSTP1*) и null (ген *GSTT1*).

Полученные данные позволяют заключить, что в отношении вариантов — p.Ile105Val (ген *GSTP1*) и null (ген *GSTT1*), — наблюдаются взаимодействия выраженного синергичного характера (линии темно-серого цвета). Однако межгенные связи, характеризующиеся их длиной, для данных вариантов выражены относительно слабо.

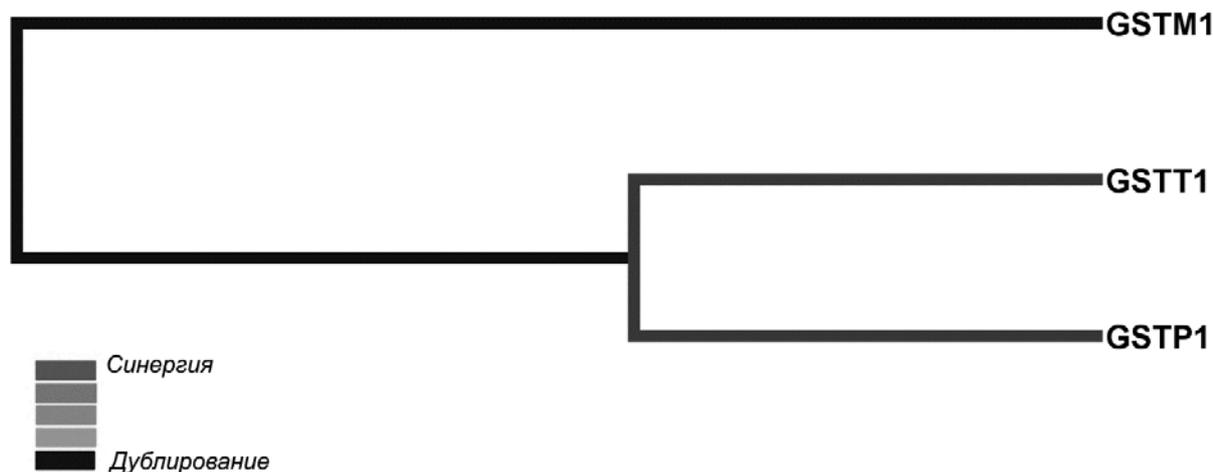


Рис. 4. Оценка дистанции связи (эффекта межгенного взаимодействия) между исследуемыми вариантами null (ген *GSTM1*), p.Ile105Val (ген *GSTP1*) и null (ген *GSTT1*) для пациентов с РШМ

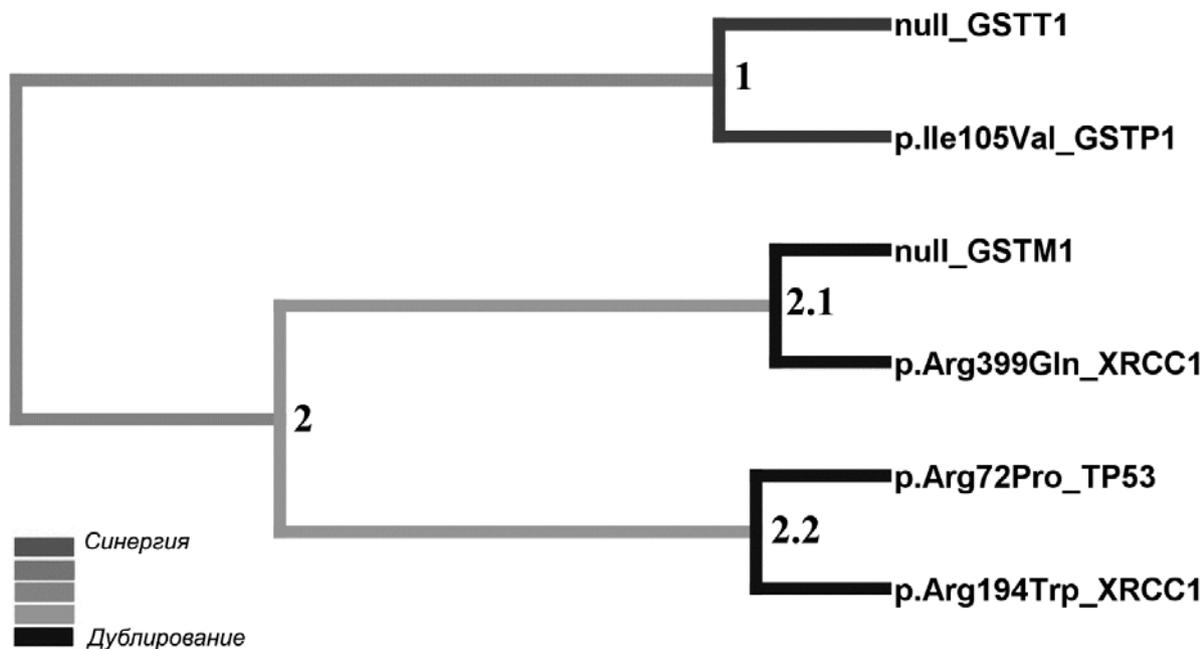


Рис. 5. Оценка дистанции связи (эффекта межгенного взаимодействия) между исследуемыми вариантами генов семейства глутатионтрансфераз и генов репарации ДНК и контроля клеточного цикла; 1 и 2 — номера кластеров

Связь полиморфизма генов семейства глутатионтрансфераз с клинико-морфологическими характеристиками опухоли. В данном исследовании проведено сравнение подгрупп в выборке пациентов с РШМ по клинико-морфологическим характеристикам опухоли в зависимости от статуса вариантов генов *GSTM1*, *GSTP1* и *GSTT1*. Анализ проводился по таким параметрам, как наличие метастазов в регионарных лимфоузлах (N), степень злокачественности опухоли (G), наличие отдаленных метастазов или рецидивов (M), форма роста опухоли, размер опухоли, SCC, РЭА, ВПЧ16 или ВПЧ18, однако статистически значимых различий выявлено не было.

Межгенные взаимодействия вариантов генов семейства глутатионтрансфераз, репарации ДНК и контроля клеточного цикла при раке шейки матки. Дополнительно нами был проведен анализ, направленный на оценку модификации вероятности развития РШМ при носительстве делеционных вариантов генов *GSTM1* и *GSTT1*, а также полиморфизма p.Ile105Val гена *GSTP1* в зависимости от генотипа по p.Arg399Gln (ген *XRCC1*), p.Arg194Trp (ген *XRCC1*), p.Arg72Pro (ген *TP53*), определённого ранее и представленного в работе Ж.Т. Исаковой и соавт. [20].

С использованием MDR-анализа была построена модель, отражающая характер взаимодействия вариантов данных генов при РШМ (рис. 5).

Полученные данные позволяют сделать следующие заключения: в отношении пары вариантов null (ген *GSTT1*) и p.Ile105Val (ген *GSTP1*) наблюдается ярко выраженный синергичный эффект — суммарный риск-ассоциированный эффект данных вариантов превосходит их вклад при независимом влиянии; в отношении других вариантов эффекты взаимодействия имеют среднюю силу и колеблются от слабого дублирующего эффекта в отношении, например, пары null (ген *GSTM1*) и p.Arg399Gln (ген *XRCC1*), до почти нейтрального эффекта (отсутствие эффекта эпистаза) на уровне целых кластеров.

Обсуждение

В зависимости от этногеографической принадлежности исследуемых выборок, полученные результаты об оценке вклада полиморфизма генов *GSTM1*, *GSTP1* и *GSTT1* в увеличение риска развития РШМ значительно варьируют.

Связь делеционных вариантов генов *GSTM1* и *GSTT1* с увеличением риска развития РШМ является спорным вопросом. Результаты исследований, проведённых в различных этнических регионах мира, таких как Индия [21], Италия [22] и Казахстан [23], подтвердили

роль делеционных вариантов генов *GSTM1* и *GSTT1* как факторов риска РШМ. В то же время, результаты исследований, проведённых в Таиланде [24], Турции [25] и Сербии [26], не подтвердили роль вариантов генов *GSTM1* и *GSTT1* в патогенезе РМШ. В исследовании, проведённом в Колумбии [27], был проведён анализ, направленный на оценку связи делеции генов *GSTM1* и *GSTT1* с риском развития интраэпителиальных поражений высокой степени тяжести. Однако роль данных вариантов оказалась существенно ниже, чем для таких факторов, как инфицирование высокоонкогенными типами ВПЧ, наличие мутаций или риск-ассоциированных полиморфизмов в некоторых генах метаболизма ксенобиотиков, например, *CYP2E1*. Результаты недавнего исследования, проведённого в Таиланде, также свидетельствуют о том, что делеция гена *GSTM1* (в том числе — гетерозиготный вариант) не является фактором риска развития РШМ [24].

На сегодняшний день в научной литературе опубликованы результаты восьми метаанализов, касающихся вклада делеционных вариантов генов *GSTM1* и *GSTT1* в увеличение риска развития РШМ [28–34]. Результаты данных метаанализов подтверждают наличие существенной связи между генотипом *GSTM1* null и повышенным риском развития РШМ. В то же время, связь нулевого генотипа *GSTT1* с повышенным риском РШМ была показана лишь в одном метаанализе из семи [29]. Несоответствие между опубликованными результатами может быть объяснено, главным образом, разной частотой данных вариантов в различных популяциях. Так, частота делеции гена *GSTM1* может варьировать от 26,0% у африканцев и до 53,1% — у европеоидов [24].

Таким образом, полученные нами данные согласуются с результатами проведённых метаанализов, однако имеются и региональные особенности. В частности, оба делеционных варианта в генах *GSTM1* и *GSTT1* оказались вовлечёнными в увеличение вероятности развития РМЖ.

Заключение

Проведённый анализ частоты распространения генотипов и аллелей для вариантов генов *GSTM1*, *GSTP1* и *GSTT1* позволил определить их вклад в увеличение вероятности возникновения РШМ среди женщин кыргызской национальности. Показано, что делеция участка гена *GSTM1* является генетическим маркером, ассоциированным с повышенной вероятностью развития РМЖ — ОШ=2,02, 95% ДИ (1,28–3,20), $p=0,002$. Аналогичные результаты были получены и для делеции в гене *GSTT1* — делеция

участка гена *GSTT1* у женщин кыргызской национальности также оказалась генетическим маркером, ассоциированным с повышенной вероятностью развития РШМ — ОШ=3,04, 95% ДИ (2,00–4,64), $p < 0,0001$. В то же время анализ варианта p.Le105Val (ген *GSTP1*) не выявил статистически значимых различий в распределении частот генотипов или аллелей между больными РШМ и женщинами из группы сравнения ($p > 0,05$).

Для клинико-морфологических характеристик в зависимости от статуса вариантов генов *GSTM1*, *GSTP1* и *GSTT1* статистически значимых ассоциаций выявлено не было.

Выявление группы лиц с повышенным риском развития РШМ на основе молекулярно-генетического анализа вариантов генов *GSTM1* и *GSTT1* будет способствовать своевременному проведению комплекса профилактических мероприятий, направленных на раннее обнаружение РШМ как в семьях с отягощённым онкологическим анамнезом, так и в общей популяции.

Вклад авторов:

Исакова Ж.Т. — концепция и дизайн исследования;

Букуев Н.М., Юсуфова М. А. — сбор клинического материала;

Исакова Ж.Т., Кипень В.Н. — генетические исследования;

Кипень В.Н., Исакова Ж.Т. — анализ полученных данных;

Кипень В.Н., Исакова Ж.Т. — написание текста рукописи;

Айтбаев К.А. — редактирование.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование было поддержано грантом департамента науки Министерства образования и науки Кыргызской Республики. № госрегистрации 0007352 от 18 января 2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cervical Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. WHO, 2015. URL: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/cervix-new.asp> (access date: 01.07.2022).
2. Arbyn M, Tommasino M, Depuydt C, Dillner J. Are 20 human papillomavirus types causing cervical cancer? // *J Pathol*. 2014;234(4):431–435. doi:10.1002/path.4424
3. Bruni L, Albero G, Serrano B et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 17 June 2019. URL: <https://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf> (access date: 01.07.2022).

4. Kim JW, Roh JW, Park NH et al. Polymorphism of TP53 codon 72 and the risk of cervical cancer among Korean women // *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(2):55–58. doi:10.1067/mob.2001.108329
5. Martínez-Nava GA, Fernández-Niño JA, Madrid-Marina V, Torres-Poveda K. Cervical Cancer Genetic Susceptibility: A Systematic Review and Meta-Analyses of Recent Evidence // *Plos one*. 2016;11(7):e0157344. doi:10.1371/journal.pone.0157344
6. Roszak A, Lianeri M, Jagodzinski PP. Involvement of the XRCC1 Arg399Gln gene polymorphism in the development of cervical carcinoma // *Int J Biol Markers*. 2011;26(4):216–220. doi:10.5301/JBM.2011.8581
7. Jiang Y, Hu SY, Hernandez Donoso L et al. A Systematic Literature Review on Risk Factors for Cervical Cancer in Chinese Population // *Value Health*. 2014;17(7):733–734. doi:10.1016/j.jval.2014.08.098
8. Пузырев В.П., Кучер А.Н. Эволюционно-онтогенетические аспекты патогенетики хронических болезней человека // *Генетика*. 2011;47(12):1573–1585 [Puzyrev VP, Kucher AN. Evolutionary ontogenetic aspects of pathogenetics of chronic human diseases // *Russian Journal of Genetics*. 2011;47(12):1395–1405 (In Russ.)].
9. Brown MA, Leo PJ. Genetic susceptibility to cervical neoplasia // *Papillomavirus Res*. 2019;7:132–134. doi:10.1016/j.pvr.2019.04.002
10. Chen D, Juko-Pecirep I, Hammer J et al. Genome-wide association study of susceptibility loci for cervical cancer // *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(9):624–633. doi:10.1093/jnci/djt051
11. Leo PJ, Madeleine MM, Wang S et al. Defining the genetic susceptibility to cervical neoplasia-A genome-wide association study // *PLoS Genet*. 2017;13(8):e1007257. doi:10.1371/journal.pgen.1006866
12. Афанасьева И.С., Спицын В.А. Наследственный полиморфизм глутатион-S-трансферазы печени человека в норме и при алкогольном гепатите // *Генетика*. 1990;26:1309–1315 [Afanasyeva IS, Spitsyn VA. Glutathione S-transferase hereditary polymorphism in normal and alcoholic hepatitis liver // *Russian Journal of Genetics*. 1993;14:1479–1481 (In Russ.)].
13. Phuthong S, Settheetham-Ishida W, Natphopsuk S, Ishida T. Genetic Polymorphism of the Glutathione S-transferase Pi 1 (GSTP1) and Susceptibility to Cervical Cancer in Human Papilloma Virus Infected Northeastern Thai Women // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(2):381–385. doi:10.22034/APJCP.2018.19.2.381
14. Settheetham-Ishida W, Yuenyao P, Kularbkaew C et al. Glutathione S-Transferase (GSTM1 and GSTT1) polymorphisms in cervical cancer in Northeastern Thailand // *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2009;10:365–368.
15. Sun P, Song WQ. GSTM1 null genotype and susceptibility to cervical cancer in the Chinese population: An updated meta-analysis // *J Cancer Res Ther*. 2016;12(2):712–715. doi:10.4103/0973-1482.154004
16. Raunio H, Husgafvel-Pursiainen K, Anttila S et al. Diagnosis of polymorphisms in carcinogen-activating and inactivating enzymes and cancer susceptibility — a review // *Gene*. 1995;159:113–121. doi:10.1016/0378-1119(94)00448-2
17. Baranov VS, Ivaschenko T, Bakay B et al. Proportion of the GSTM1 0/0 genotype in some Slavic populations and its correlation with cystic fibrosis and some multifactorial

- diseases // Hum. Genet. 1996;97:516–520. doi:10.1007/bf02267078
18. Ryberg D, Skaug V, Hewer A et al. Genotypes of glutathione transferase M1 and P1 and their significance for lung DNA adduct levels and cancer risk // *Carcinogenesis*. 1997;18:1285–1289. doi:10.1093/carcin/18.7.1285
 19. Смирнова Е.Г., Кипень В.Н., Мельнов С.Б., Мохорт А.А. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз при раке почки // *Молекулярная и прикладная генетика*. 2017;23:75–82 [Smirnova EG, Kipen VN, Melnov SB, Mokhort AA. Glutathion-S-transferase gene polymorphism in renal cancer // *Molecular and Applied Genetics*. 2017;23:75–82 (In Russ.)].
 20. Исакова Ж.Т., Кипень В.Н., Букуев Н.М. и др. Ассоциация полиморфизма генов TP53 и XRCC1 с наличием ВПЧ 16 и 18 типов и уровнем онкомаркеров в крови у женщин с раком шейки матки // *Медицинская генетика*. 2019;7:26–33 [Isakova ZhT, Kipen VN, Bukuev NM et al. Association between polymorphisms in tp53 and xrcc1 genes and the high-risk HPV and tumor markers in women with cervical cancer // *Medical genetics*. 2019;7:26–33 (In Russ.)]. doi:10.25557/2073-7998.2019.07.26-33
 21. Joseph T, Chacko P, Wesley R et al. Germline genetic polymorphisms of CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 genes in Indian cervical cancer: Associations with tumor progression, age and human papillomavirus infection // *Gynecologic Oncology*. 2006;101(3):411–417. doi:10.1016/j.ygyno.2005.10.033
 22. Palma S, Novelli F, Padua L et al. Interaction between glutathione-S-transferase polymorphisms, smoking habit, and HPV infection in cervical cancer risk // *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010;136:1101–1109. doi:10.1007/s00432-009-0757-3
 23. Djansugurova LB, Perfilyeva AV, Zhunusova GS et al. The determination of genetic markers of age-related cancer pathologies in populations from Kazakhstan // *Frontiers in Genetics*. 2013;4:70. doi:10.3389/fgene.2013.00070
 24. Natphopsuk S, Settheetham-Ishida W, Settheetham D, Ishida T. Lack of participation of the GSTM1 polymorphism in cervical cancer development in Northeast Thailand // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015;16(5):1935–1937. doi:10.7314/apjcp.2015.16.5.1935
 25. Kiran B, Karkucak M, Ozan H et al. GST (GSTM1, GSTT1 and GSTP1) polymorphisms in the genetic susceptibility of Turkish patients to cervical cancer // *J Gynecol Oncol*. 2010;21(3):169–173. doi:10.3802/jgo.2010.21.3.169
 26. Stosic I, Grujicic D, Arsenijevic S et al. Glutathione S-transferase T1 and M1 polymorphisms and risk of uterine cervical lesions in women from central Serbia // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014;15(7):3201–3205. doi:10.7314/apjcp.2014.15.7.3201
 27. Sierra-Torres CH, Arboleda-Moreno YY, Orejuela-Aristizabal L. Exposure to wood smoke, HPV infection and genetic susceptibility for cervical neoplasia among women in Colombia // *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2006;47(7):553–561. doi:10.1002/em.20228
 28. Economopoulos KP, Choussein S, Vlahos NF, Sergeantanis TN. GSTM1 polymorphism, GSTT1 polymorphism, and cervical cancer risk: A meta-analysis // *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20:1576–1580. doi:10.1111/IGC.0b013e3181ca1dfc
 29. Gao LB, Pan XM, Li LJ et al. Null genotypes of GSTM1 and GSTT1 contribute to risk of cervical neoplasia: An evidence-based meta-analysis // *PLoS One*. 2011;6(5):e20157. doi:10.1371/journal.pone.0020157
 30. Liu Y, Xu LZ. Meta-analysis of association between GSTM1 gene polymorphism and cervical cancer // *Asian Pac J Trop Med*. 2012;5:480–484. doi:10.1016/S1995-7645(12)60083-2
 31. Sui Y, Han W, Yang Z et al. Association of glutathione S-transferase M1 and T1 null polymorphisms with the development of cervical lesions: A meta-analysis // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;159:443–448. doi:10.1016/j.ejogrb.2011.09.012
 32. Wang D, Wang B, Zhai JX et al. Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms and cervical cancer risk: A meta-analysis // *Neoplasma*. 2011;58:352–359. doi:10.4149/neo_2011_04_352
 33. Zhang ZY, Jin XY, Wu R et al. Meta-analysis of the association between GSTM1 and GSTT1 gene polymorphisms and cervical cancer // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13:815–819. doi:10.7314/apjcp.2012.13.3.815
 34. Zhen S, Hu CM, Bian LH. Glutathione S-transferase polymorphism interactions with smoking status and HPV infection in cervical cancer risk: An evidence-based meta-analysis // *PLoS One*. 2013;8(12):e83497. doi:10.1371/journal.pone.0083497

Поступила в редакцию 05.06.2022 г.
Получена после доработки 09.08.2022 г.

Zh.T. Isakova¹, V.N. Kipen², M.A. Usufova³,
K.A. Aytbaev¹, N.M. Bukuev⁴

Contribution of the GSTM1, GSTP1 and GSTT1 genes polymorphisms from glutathione transferases family to formation of predisposition for cervical cancer in women of Kyrgyz nationality

¹ Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, Kyrgyz Republic

² Institute of Genetics and Cytology of the NAS of Belarus, Minsk, Belarus

³ Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyz Republic

⁴ National Center of Oncology and Hematology, Bishkek, Kyrgyz Republic

Aim. Assessment of the contribution of polymorphic loci for genes from glutathione transferases family (*GSTM1*, *GSTP1*, *GSTT1* genes) and their intergenic interactions to the formation of predisposition to cervical cancer (CC) in women of Kyrgyz nationality.

Materials and methods. The study included 191 women of the Kyrgyz ethnic group. Among them there were 95 women with the morphologically verified diagnosis of cervical cancer (CC), and 96 women without oncological diseases in their medical history. Genotyping of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) was performed using PCR-RFLP for rs1695 *GSTP1* gene. Deletion polymorphisms in *GSTT1* and *GSTM1* genes were determined using allele-specific real-time PCR.

Results. Deletion of the *GSTM1* gene region was a genetic marker associated with an increased likelihood of developing CC (odds ratio (OR)=2.02, 95% CI 1.28–3.20, p=0.002) among the examined women from Kyrgyzstan. Similar results were obtained for *GSTT1* gene — the deletion of the *GSTT1* gene region was also a genetic marker associated with an increased

likelihood of developing CC (OR=3.04, 95% CI 2.00–4.64, $p < 0.0001$). Analysis of the polymorphic variant p.Ile105Val (*GSTP1* gene) did not reveal statistically significant differences in the frequency of genotypes or alleles distribution between cervical cancer patients and women from the comparison group ($p > 0.05$).

Conclusions. The results of the present study confirm the association of combined carrier state of particular variants of *GSTM1* and *GSTT1* genes and higher likelihood of CC development in Kyrgyz women.

Key words: cervical cancer, *GSTM1*, *GSTP1*, *GSTT1*, Kyrgyz population, intergenic interactions

Сведения об авторах

Исакова Жайнагул Толоновна, д-р мед. наук, профессор, и. о. директора НИИ Молекулярной биологии и медицины, 720040, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Тоголок-Молдо 3, jainagul@mail.ru

Кипень Вячеслав Николаевич, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаб. генетической и клеточной инженерии, Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, 220072, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Академическая 27, slavakipen@rambler.ru

Юсуфова Молтур Анваровна, аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии Кыргызского Российского Славянского Университета, 720000, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Киевская 44, moltur.92@mail.ru

Айтбаев Кубаныч Авенович, д-р мед. наук, профессор, зав. лаб. иммунологии и патофизиологии НИИ Молекулярной биологии и медицины, 720040, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Тоголок-Молдо 3, kaitbaev@yahoo.com

Букуев Нурбек Медетбекович, канд. мед. наук, врач Национального центра онкологии и гематологии Министерства Здравоохранения Кыргызской Республики. 720064, г. Бишкек, Исы Ахунбаева, 92, nur2med@mail.ru

Zhainagul Tolonovna Isakova, MD, PhD, DSc, Prof., Interim Director of the Research Institute of Molecular Biology and Medicine, 3 Togolok-Moldo Str., Bishkek, 720040, Kyrgyz Republic, jainagul@mail.ru

Vyacheslav Nikolaevich Kipen, PhD, Leading Researcher of Gene and Cell Engineering Laboratory, Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, 27 Akademicheskaya str., Minsk, 220072, Republic of Belarus, slavakipen@rambler.ru

Moltur Anvarovna Yusufova, PhD student of the Department of Oncology and Radiation Therapy at Kyrgyz-Russian Slavic University, 44 Kievskaya st., Bishkek, 720000, Kyrgyz Republic, moltur.92@mail.ru

Kubanych Avenovich Aytbaev, MD, PhD, DSc, Prof., Head of the Laboratory of Immunology and Pathophysiology at the Research Institute of Molecular Biology and Medicine, 3 Togolok-Moldo Street, Bishkek, 720040, Kyrgyz Republic, kaitbaev@yahoo.com

Nurbek Medetbekovich Bukuev, MD, PhD, National Center of Oncology and Hematology of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, 720064, 92 Isy Akhunbayeva str., Bishkek, 720064, Kyrgyz Republic, nur2med@mail.ru

Е.Г. Губанова, А.Г. Яцук, И.И. Мусин, Г.Ю. Батталова, Л.А. Даутова, А.А. Измайлов

Сравнение лапароскопически ассистированной лимфаденэктомии с одновременной трансвагинальной гистерэктомией по Шаута-Амрейху с абдоминальной радикальной гистерэктомией при инвазивном раке шейки матки

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

Целью проведенного исследования является определение возможности и эффективности хирургического лечения рака шейки матки на ранних стадиях путем лапароскопически ассистированной лимфаденэктомии с одновременной трансвагинальной гистерэктомией по Шаута-Амрейху, как альтернативы лапаротомным операциям.

Материалы и методы. В период с 2019 по 2021 г. путем лапароскопически ассистированной лимфаденэктомии с одновременной трансвагинальной гистерэктомией по Шаута-Амрейху была прооперирована 21 пациентка, в то же время расширенная радикальная абдоминальная гистерэктомия, операция Вертгейма-Мейгса проведена 22 пациенткам с раком шейки матки IA2-IB1 стадии. В двух исследуемых группах зарегистрированы клинические исходные данные, в которых не было никаких существенных различий ($p > 0,05$).

Результаты. Исходя из полученных результатов статистически значимых различий между сравниваемыми критериями выявлено, что лапароскопически ассистированная лимфаденэктомия с одновременной трансвагинальной гистерэктомией по Шаута-Амрейху являлась меньшей по объему кровопотери (261,9 против 310,9 мл, средняя разница –49,0 мл), по длительности пребывания пациента в стационаре (7,0 против 8,0 койко-дней, средняя разница –1,0 койко-день). Также данное вмешательство сопряжено с более низкими показателями оценки боли по визуальной аналоговой шкале (5,38 против 6,77, средняя разница 1,39). В группе пациенток, которым проведена лапароскопически ассистированная лимфаденэктомия с одновременной трансвагинальной гистерэктомией по Шаута-Амрейху частота лимфореи оказалась выше, чем в альтернативной группе исследования, а число случаев образования лимфокист, напротив было выше у пациенток, которым проведена радикальная абдоминальная гистерэктомия. Данные осложнения

могут оказать влияние на своевременность последующего проведения лучевой терапии.

Вывод. Внедрение миниинвазивной хирургии в онкологическую практику расширяет возможности хирургов исполнять нервосберегающие операции без ущерба для радикальности и снижения выживаемости у онкогинекологических больных. После перенесенных лапароскопических вмешательств уровень качества жизни пациенток значительно выше, чем у пациенток с традиционным хирургическим доступом, особенно в сфере физического и эмоционального благополучия.

Ключевые слова: рак шейки матки, лапароскопически ассистированная лимфаденэктомия с одновременной трансвагинальной гистерэктомией по Шаута-Амрейху

Введение

В настоящее время отмечается рост заболеваемости раком шейки матки (РШМ) ранних стадий у женщин молодого возраста, когда возможно применение радикальных хирургических методов лечения оптимального объема. С середины 1970-х годов выживаемость при всех наиболее распространенных видах злокачественных новообразований улучшилась, за исключением РШМ и рака тела матки, в значительной степени отражая отсутствие серьезных достижений в лечении этих видов рака [1]. В настоящее время стандартными вариантами лечения ранних стадий РШМ являются радикальная абдоминальная гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией и вагинальная радикальная гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией или внешнее облучение малого таза в сочетании с брахитерапией. Преимущества хирургического лечения включают сохранение функции яичников, при их транспозиции и сохранение функции влагалища (отсутствие стеноза). Для пациенток молодого возраста, при отсутствии сопутствующих заболеваний и при важности сохранения гормональной и половой функций, хирургическое вмешательство является оптимальным вариантом. Напро-

тив, для пожилых пациенток, для которых сохранение гормональных и половых функций не является приоритетом по сравнению с рисками радикальной операции, или для пациенток, которые не являются кандидатами на операцию из-за сопутствующих заболеваний или низких функциональных резервов, рекомендуется лучевая терапия (ЛТ) с химиотерапией или без нее [2].

Стимулом для дальнейшего изучения возможностей использования лапароскопической хирургии в качестве адекватной альтернативы радикальным открытым операциям у больных РШМ является детальная визуализация, малая кровопотеря, низкая частота периоперационных осложнений, быстрая реабилитация и сокращение срока пребывания пациенток в стационаре. По мнению А.С. Шевчука и Е.Г. Новиковой вопросы об онкологической радикальности и безопасности лапароскопического подхода в хирургическом лечении РШМ до настоящего времени остаются предметом активных дискуссий, что связано с отсутствием крупных многоцентровых рандомизированных исследований [3].

В то же время, японские ученые Atsushi Fusegi, Hiroyuki Kanao провели когортное исследование пациенток с РШМ на ранних стадиях в период с 2014 по 2019 г. и оценили онкологические результаты лапароскопической радикальной гистерэктомии, выполненной с использованием концепции «без взгляда, без прикосновения» и сравнили с результатами абдоминальной радикальной гистерэктомии. Задача данной концепции состояла в том, чтобы предотвратить потенциальные риски при использовании лапароскопического хирургического вмешательства, которые заключаются в создании вагинальной манжеты, манипуляциях с маткой без введения внутриматочного манипулятора, минимальных обращениях с шейкой матки и упаковке образца в контейнер. Результаты исследования показали, что 5-летняя безрецидивная выживаемость в двух исследуемых группах была одинакова [4].

Цель исследования — определить возможность и эффективность хирургического лечения РШМ на ранних стадиях путем лапароскопически ассистированной лимфаденэктомии с одновременной трансвагинальной гистерэктомией по Шаута-Амрейху в качестве альтернативы лапаротомным операциям.

Материалы и методы

Пациенты для оперативного вмешательства были строго отобраны — основным критерием была степень распространения — стадия IB1 или менее, что объясняет полную радикальность вмешательства и лучшие показатели выживаемости. В период с 2019 по 2021 г. лапароскопически ассистированная лимфаденэктомия с одновременной трансвагинальной гистерэктомией по Шаута-Амрейху проведена 18

пациенткам и робот-ассистированное миниинвазивное вмешательство 3 пациенткам (1-я группа). Выбор робот-ассистированной ассистенции был связан с учетом индекса массы тела (34–36 кг/м²) и степенью ожирения I–II. В этот же период 22 пациенткам проведена расширенная радикальная абдоминальная гистерэктомия, операция Вертгейма-Мейгса (2-я группа). Дополнительно всем больным были проведены диагностические исследования, в соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации онкологов России 2020 г.: магнитно-резонансная томография органов малого таза (МРТ ОМТ) и компьютерная томография органов брюшной полости (КТ ОБП) для определения статуса тазовых и параортальных лимфатических узлов. Так как при различных типах нечетко определенных «стадийных лимфаденэктомий» терапевтическая лимфаденэктомия направлена не только на определение стадии заболевания, но и на удаление всех лимфатических узлов определенных лимфатических бассейнов [5]. После стадирования поражение лимфатических узлов считается вторым по важности прогностическим аспектом, так как 5-летняя выживаемость у пациенток с ранней стадией РШМ без поражения лимфатических узлов составляет около 90%, в то время как в той же группе, но с вовлечением лимфатических узлов она снижается до 60,8% [6]. Соответственно, состояние лимфатических узлов является одним из важных критериев для назначения адьювантной терапии.

Характеристика больных РШМ для обеих групп исследования была следующая: возраст от 27 до 58 лет, средний возраст в 1-й группе составил 40,2 года, а во второй группе 41,6. Индекс массы тела в 1-й группе пациенток был 25,23 кг/м², во 2-й группе 26,47 кг/м². Распространенность процесса, согласно классификации FIGO 2018 г. для пациенток 1-й группы, которым была проведена лапароскопически ассистированная лимфаденэктомия с одновременной трансвагинальной гистерэктомией по Шаута-Амрейху, распределялась следующим образом: IB1 — 13 пациенток (61,9%), у 8 (38,1%) пациенток была обнаружена IA2 стадия заболевания с максимальной глубиной инвазии <5 мм. Во 2-й группе больных, которым была выполнена расширенная радикальная абдоминальная гистерэктомия на IB1 пришлось 13 пациенток (59,1%), а на IA2 — 9 (40,9%), без статистически значимых различий (p>0,05) в исходных характеристиках (табл. 1).

Таблица 1. Основные характеристики исследуемых групп

Показатель	1-я группа (n=21)	2-я группа (n=22)
Возраст (диапазон)	40,23 (27–51)	41,63 (28–58)
ИМТ, кг/м ² (диапазон)	25,23 (19,3–36,1)	26,47 (18,1–37,2)
Стадия РШМ (классификация FIGO-2018, %)	IB1 стадия — 61,9%	IB1 стадия — 69,1%
	IA2 стадия — 38,1%	IA2 стадия — 40,9%

Вагинальная радикальная гистерэктомия по Шаута-Амрейху с лапароскопически ассистированной тазовой лимфаденэктомией проводилась под общим эндотрахеальным наркозом, в условиях карбоксиперитонеума 11–12 мм рт. ст. Расположение пациентки на операционном столе стандартное литотомическое положение Ллойд Девис. Настоящую операцию можно разделить на три этапа. Первый этап — лапароскопический, который в себе включает двустороннее пересечение связок и сосудов, выделение нервов, лимфаденэктомию, при наличии показаний транспозицию яичников путем отсечения придатков от матки и мобилизации яичниковых сосудов. Второй этап — создание манжеты из верхней трети влагалища, адаптированной к опухоли. Третий этап завершается радикальной трансвагинальной гистерэктомией.

В технике операции мы также придерживались практики «без взгляда, без прикосновения», принятую в университетских клиниках Испании, Японии, Италии и других стран. Ни одна из операций не потребовала использования маточного манипулятора, что объяснялось применением ретракторов, а также подвешиванием круглых связок к передней брюшной стенке для удобства и точности хирургических манипуляций и лучшей визуализации операционного поля.

Техника вагинального этапа предусматривает создание влагалищной манжеты, изолирующей опухоль во время кольпотомии, либо в начале, либо в конце лапароскопии, чтобы избежать распространения злокачественных клеток новообразования шейки матки.

Статистический анализ. Расчет и анализ полученных данных проводил статистик, который не участвовал в проведении испытаний и накоплении сведений о положении представленных хирургических вмешательствах. По параметрам участников испытаний были рассчитаны доверительные интервалы и средние показатели. Для сравнения критериев использовался 95% доверительный интервал разницы средних значений с проверкой двухвыборочным t-тестом. Во всех случаях использовалось распределение Стьюдента, так как оно дает лучшую оценку данных для малых выборок. При значении $p > 0,05$ принимаем нулевую гипотезу об отсутствии статистически значимых различий между группами.

Результаты

Выводы и полученные статистические значения представлены в таблице 2. Лапароскопически ассистированная лимфаденэктомия с одновременной трансвагинальной гистерэктомией по Шаута-Амрейху была менее длительной по сравнению с радикальной абдоминальной гистерэктомией (169,0 против 177,3 мин, средняя разница -8,23 мин, 95% ДИ от -21,27 до -4,82 мин, $p=0,109$). Количество койко-дней, проведенных в стационаре пациентками 1-й группы, меньше в сравнении с 2-й группой (7,0 против 8,0 койко-дней, средняя разница -1,0 койко-день, 95% ДИ от -1,63 до -0,37 койко-дней, $p=0,001$). Объем кровопотери в 1-й группе был меньше объема кровопотери во 2-й группе (261,9 против 310,9 мл, средняя разница -49,0 мл, 95% ДИ

от -70,89 до -27,12 мл, $p=0,0003$). Количество удаленных лимфатических узлов в 1-й и 2-й группах составило (14,5 против 13,4, средняя разница 1,11, 95% ДИ от -0,32 до 2,52, $p=0,066$). Транспозиция яичников при миниинвазивном вмешательстве (1-я группа) проводилось чаще, чем расширенном, абдоминальном [(2-я группа), 14,28% против 9,09%, средняя разница 5%, 95% ДИ от -15% до 25%, $p=0,303$]. Частота проведения адьювантной терапии пациентам после хирургического вмешательства в 1-й и 2-й группах составило 81% против 45% (средняя разница 35%, 95% ДИ от 8 до 63%, $p=0,007$). Субъективные показатели интенсивности послеоперационной боли, являвшейся причиной использования анальгетиков, оцениваемые с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) в течение 3-х дней после операции были 5,38 против 6,77 (средняя разница между группами статистически значима — 1,39, 95% от 1,99 до 0,79, $p=0,0002$). Анализ осложнений показал, что частота влагалищной лимфорей оказалась выше в первой группе, в сравнении со второй (61,9% против 9,09%, средняя разница 52,81%, 95% от 28 до 78%, $p=0,000$). Количество послеоперационных лимфокист в 1-й и 2-й группах распределились следующим образом: 14,3% против 40,9% (средняя разница -27%, 95% от 53 до 0%, $p=0,026$) (табл. 2).

Единственное интраоперационное осложнение, которое потребовало конверсии на лапаротомию и перевязку внутренней подвздошной артерии, это кровотечение из поврежденной пупочной артерии.

Правильности выполнения всех этапов лапароскопической расширенной экстирпации матки и хорошая визуализация обеспечивают эффективность и безопасность хирургического вмешательства, обеспечивая снижение вероятности развития серьезных осложнений, связанных с повреждением мочеточников и мочевого пузыря [3].

Таблица 2. Результаты после проведенного хирургического вмешательства

	1-я группа (n=21)	2-я группа (n=22)	Величина эффекта (ДИ 95%)
Длительность операции (мин) (\pm СО*)	169,0 (\pm 22,56)	177,3(\pm 20,51)	Ср.р. -8,23 (-21,27 до 4,82, $p=0,109$)
Объем кровопотери (мл)	261,9 (\pm 35,58)	310,9 (\pm 36,76)	Ср.р. -49,00 (-70,89 до -27,12, $p=0,000$)
Пребывание в стационаре (койко-дней)	7 (\pm 0,95)	8 (\pm 1,11)	Ср.р. -1,0 (-1,63 до -0,37, $p=0,001$)
Количество удаленных лимфатических узлов (диапазон)	14,5 (\pm 2,32)	13,4 (\pm 2,44)	Ср.р. 1,11 (-0,32 до 0,52, $p=0,066$)
Проведение транспозиции яичников, %	14,28 (\pm 0,36)	9,09 (\pm 0,29)	Ср.р. 5% (-15% до 25% $p=0,303$)
Адьювантная терапия, %	80,95 (\pm 0,40)	45,45 (\pm 0,51)	Ср.р. 35% (8% до 63%, $p=0,217$)
Послеоперационная боль по ВАШ	5,38 (\pm 0,97)	6,77 (\pm 1,02)	Ср.р. -1,39 (-1,99 до -0,79, $p=0,000$)
Лифорея, %	61,9 (\pm 0,50)	9,09 (\pm 0,29)	Ср.р. 53% (28% до 78%, $p=0,000$)
Лимфокисты, %	14,28 (\pm 0,36)	40,90 (\pm 0,50)	Ср.р. -27% (-53% до 0%, $p=0,026$)
Конверсия, %	4,76 (\pm 0,22)	-	-

Существенных осложнений, таких как ранение мочевого пузыря, повреждение мочеточников и obturatorного нерва, в нашем исследовании не наблюдалось. Мы считаем, что это связано с качеством хирургического вмешательства, зависящего от технических навыков хирургической бригады, включая командную работу.

Обсуждение

Исходя из полученных результатов, наличия статистически значимых различий между сравниваемыми критериями, удалось показать, что лапароскопически ассистированная лимфаденэктомия с одновременной трансвагинальной гистерэктомией по Шаута-Амрейху сопряжена с меньшим объемом кровопотери и созданием условий для менее длительного пребывания пациента в стационаре, при более низких показателях оценки боли по ВАШ.

Важной причиной послеоперационной лимфореи и образования лимфокист у пациенток с гинекологическими ЗН является тазовая и парааортальная лимфаденэктомия [7]. Степень диссекции лимфатических узлов тесно связана с возникновением данных осложнений. В группе пациенток, которым проведена лапароскопически ассистированная лимфаденэктомия с одновременной трансвагинальной гистерэктомией по Шаута-Амрейху частота лимфореи была выше, чем в альтернативной группе исследования, а число случаев образования лимфокист оказалась выше у пациенток, которым проведена радикальная абдоминальная гистерэктомия. Ни в одном случае лимфорея не явилась причиной увеличения интервала до начала проведения адьювантного лечения при его необходимости. Длительность лимфореи в исследуемых группах составила от 7 до 14 дней, а длительность детекции лимфокист — от 10 дней до 3 недель. Именно наличие лимфокист явилось причиной увеличения сроков от момента операции до начала клинически необходимой послеоперационной лучевой терапии.

Вывод

Вагинальная радикальная гистерэктомия по Шаута-Амрейху с лапароскопически ассистированной тазовой лимфаденэктомией является минимально инвазивным вариантом лечения пациенток с РШМ на ранних стадиях, который можно успешно внедрять в клиническую практику поскольку использование оптики, обеспечивает лучшую визуализацию некоторых малодоступных зон хирургического поля, что позволяет минимизировать риск травмы нервных стволов и сосудистых сплетений. А более благоприятное

течение послеоперационного периода сокращает сроки пребывания в стационаре. Необходимы дальнейшие сравнительные клинические испытания с оценкой отдаленных результатов и достаточным количеством данных последующего наблюдения, чтобы подтвердить долгосрочные онкологические и функциональные результаты этой техники.

Анализ ближайших результатов продемонстрировал некоторое преимущество выполнения вагинальной радикальной гистерэктомии по Шаута-Амрейху с лапароскопически ассистированной тазовой лимфаденэктомией, такие как меньший объем кровопотери, уменьшение количества дней, проведенных в стационаре, снижение характера интенсивности восприятия боли пациентом, что ранее не было отражено в отечественной литературе. Дальнейшее исследование нашей группы преследует цель изучить отдаленные онкологические результаты у прооперированных пациентов.

Вклад авторов:

Губанова Е.Г. — написание статьи, статистическая обработка данных, сбор материала;

Ящук А.Г. — разработка концепции исследования, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи;

Мусин И.И. — разработка дизайна исследования, сбор материала;

Батталова Г.Ю. — редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Даутова Л.А., Измайлов А.А. — редактирование текста;

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel EL, Miller KD et al. Cancer Statistics, 2021 // CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021;7(1): 7–33. doi: 10.3322/caac.21654
2. Cohen P, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer // Lancet. 2019;393(10167): 169–182. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32470-X
3. Шевчук А.С., Новикова Е.Г. Лапароскопическая радикальная гистерэктомия при раке шейки матки // Онкология. 2015;4(3):10–15. doi:10.17116/onkolog20154310-15 [Shevchuk AS, Novikova EG. Laparoscopic radical hysterectomy for cervical cancer // Oncology. 2015;4(3):10–15 (In Russ.).]. doi:10.17116/onkolog20154310-15
4. Fusegi A, Kanao H et al. Oncologic Outcomes of Laparoscopic Radical Hysterectomy Using the No-Look No-Touch

- Technique for Early-Stage Cervical Cancer: A Propensity Score-Adjusted Analysis // *Cancers*. 2021;13(23):6097. doi: 10.3390/cancers13236097
5. Kimmig R, Iannaccone A, Buderath P et al. Definition of compartment based radical surgery in uterine cancer-part I: therapeutic pelvic and paraaortic lymphadenectomy by Michael Hckel translated to robotic surgery // *ISRN Obstetrics and Gynecology*. 2013(297921):17. doi: 10.1155/2013/297921
 6. Wright J, Matsuo K, Huang Y et al. Prognostic Performance of the 2018 International Federation of Gynecology and Obstetrics Cervical Cancer Staging Guidelines // *Obstetrics & Gynecology*. 2019;134(1): 49–57. doi: 10.1097/AOG.0000000000003311
 7. Frey M, Ward N, Caputo T, Taylor J et al. Lymphatic ascites following pelvic and paraaortic lymphadenectomy procedures for gynecologic malignancies // *Gynecologic Oncology*. 2012;125(1):48–53. doi:10.1016/j.ygy-no.2011.11.012

Поступила в редакцию 02.08.2022

*E.G. Gubanova, A.G. Yashchuk, I.I. Musin,
G.Yu. Battalova, L.A. Dautova, A.A. Izmailov*

Comparison of laparoscopically assisted lymphadenectomy with simultaneous transvaginal hysterectomy according to Schauta-Amreich with abdominal radical hysterectomy for invasive cervical cancer

Bashkir State Medical University, Ufa, the Russian Federation

Aim. The aim of the conducted study is to determine the possibility and efficacy of surgical treatment for cervical

cancer in the early stages by laparoscopically assisted lymphadenectomy with simultaneous transvaginal hysterectomy according to Schauta-Amreich as an alternative to laparotomy surgeries.

Materials and methods. Since 2019 to 2021, 21 patients were operated by applying the laparoscopically assisted lymphadenectomy with simultaneous transvaginal hysterectomy according to Schauta-Amreich; at the same time, extended radical abdominal hysterectomy, and Wertheim-Meigs operation were performed on 22 patients with stage IA2-IB1 cervical cancer. Clinical baseline data in the two study groups showed no significant differences ($p>0.05$).

Results. On the basis of the results obtained and statistically significant differences between the compared criteria, it has been revealed that laparoscopically assisted lymphadenectomy with simultaneous transvaginal hysterectomy according to Schauta-Amreich caused less blood loss (261.9 vs. 310.9 ml, average difference –49.0 ml), was shorter in the duration of hospital stay (7.0 versus 8.0 bed-days, average difference –1.0 bed-days), as well as demonstrated lower pain scores on the visual analog scale (5.38 vs 6.77, average difference 1.39). The group of patients who underwent laparoscopically assisted lymphadenectomy with simultaneous transvaginal hysterectomy according to Schauta-Amreich, showed higher incidence of lymphorrhea than in the alternative group of the study, however, the number of cases of lymphocysts formation was greater in patients who underwent radical abdominal hysterectomy. These adverse events may delay further radiation therapy performance.

Conclusion. The introduction mini-invasive surgery into oncological practice expands the possibilities for surgeons to perform nerve-sparing operations without negative effect on radicalness and reduced survival in gynecological cancer patients.

The quality of life level of patients who underwent laparoscopic surgery is significantly higher than that of patients who undergone the traditional surgical approach, especially in the context of physical and emotional well-being.

Key words: cervical cancer, laparoscopically assisted lymphadenectomy with simultaneous transvaginal hysterectomy according to Schauta-Amreich

Сведения об авторах

Губанова Елена Геннадьевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3, ekaz4ntseva@yandex.ru

Яцук Альфия Галимовна, д-р мед. наук, профессор, заведующая каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3, alfiya_galimovna@mail.ru

Мусин Ильнур Ирекович, канд. мед. наук, доцент каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3, ilnur-musin@yandex.ru

Батталова Гюзель Юрьевна, д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3, guzel.batt@mail.ru

Давтова Лилиана Анасовна, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3, lili.d5@yandex.ru

Измайлов Адель Альбертович, д-р мед. наук, профессор кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3, izmailov75@mail.ru

Elena Gennadievna Gubanova, MD, PhD student of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of Advanced Professional Education, Bashkir State Medical University, 3 Lenina st., Ufa, 450008, Russia, ekaz4ntseva@yandex.ru

Alfiya Galimovna Yashchuk, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of Advanced Professional Education, Bashkir State Medical University, 3 Lenina st., Ufa, 450008, Russia, alfiya_galimovna@mail.ru

Ilnur Irekovich Musin, MD, PhD, Associated Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of Advanced Professional Education, Bashkir State Medical University, 3 Lenina st., Ufa, 450008, Russia, ilnur-musin@yandex.ru

Guzel Yurievna Battalova, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of Advanced Professional Education, Bashkir State Medical University, 3 Lenina st., Ufa, 450008, Russia, guzel.batt@mail.ru

Liliana Anasovna Dautova, MD, PhD, Associated Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of Advanced Professional Education, Bashkir State Medical University, 3 Lenina st., Ufa, 450008, Russia, lili.d5@yandex.ru

Adel Albertovich Izmailov, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Urology with a course of Advanced Professional Education, Bashkir State Medical University, 3 Lenina st., Ufa, 450008, Russia, izmailov75@mail.ru

Р.И. Хабарова¹, С.А. Кулева^{1,2}

Искусственный интеллект в диагностике доброкачественных новообразований кожи у пациентов детского возраста. Интеграция нейронной сети в мобильное приложение

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

Введение. Десятилетие назад искусственный интеллект (ИИ), в частности нейронные сети (НС), как диагностическая опция в практике врача казался лишь отдаленной перспективой. На сегодняшний день применение ИИ во всех сферах клинической и фундаментальной медицины является все более востребованным и ежедневно совершенствующимся подходом.

Цель исследования. Разработка НС и ее обучение распознаванию четырех типов доброкачественных меланоцитарных новообразований кожи, интеграция искусственного интеллекта в мобильное приложение.

Материал и методы. 600 пациентам детского возраста были проведены клиническое и дерматоскопическое исследования новообразований кожи. У части пациентов (n=65) элементы были удалены и патоморфологически верифицированы. В 43% (n=28) был выявлен дермальный невус, в 33,8% (n=22) — сложный невус, в 10,8% (n=7) — пиогенная гранулема, в 6,2% (n=4) — невус Шпиц, по 3,1% (n=2) были вариантами голубой невус и меланомы кожи. Семь пациентов с пиогенными гранулемами и 2 с меланомой были исключены из тестовой выборки во время обучения НС. В обучающей выборке была проведена аугментация, тем самым, база была увеличена с 600 до 1800 изображений. НС написана на языке программирования Python с использованием фреймворка для машинного обучения TensorFlow 2.0. Архитектура сети основана на предварительно обученной модели «EfficientNet V7» с применением парадигмы «обучения с учителем».

Результаты. После периода обучения на тестовой когорте достигнута 83 % точность распознавания четырех типов меланоцитарных невусов. Несмотря на ограниченную выборку, чувствительность метода в зависимости от класса новообразования составила 100% (голубой невус), 73% (сложный невус), 93% (дермальный невус) и 75% (невус

Шпиц), специфичность — 98, 94, 82 и 98% соответственно. Помимо разработки и обучения искусственный интеллект интегрирован в мобильное приложение «KIDS NEVI», что обеспечило практическое применение метода.

Заключение. ИИ в качестве вспомогательного метода диагностики меланоцитарных новообразований кожи у детей и подростков продемонстрировал высокий потенциал. Несмотря на ограниченную выборку, в настоящем исследовании представлены большие достижения в информативности данной диагностической методики.

Ключевые слова: дети, доброкачественные новообразования кожи, искусственный интеллект, нейронная сеть, дерматоскопия

Введение

Детство — динамический период в отношении развития меланоцитарных новообразований кожи, поэтому актуальность быстрой диагностики и принятия решения о целесообразности наблюдения за образованием или его удаления с последующей патоморфологической верификацией не вызывает сомнений [1, 2].

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике пигментных поражений кожи у детей и подростков, данные о естественных эволюционно обусловленных трансформациях невусов все еще редки в медицинской литературе и в ряде случаев диагностический этап затруднителен.

Клинический осмотр или осмотр «невооруженным глазом» новообразования кожи несет определенную диагностическую информативность, которая значительно уступает исследованию с применением эпифлуоресцентного микроскопа, что подтверждено рядом печатных работ отечественных и зарубежных авторов [2–4]. Факт высокой точности дерматоскопического исследования также был обоснован в работе, проведенной в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в 2021 г. на когорте пациентов детского возраста [4].

На сегодняшний день очевидна необходимость создания вспомогательных методик неинвазивной диагностики, способных определить тактику ведения пациентов и избежать нецелесообразного хирургического вмешательства.

Десятилетие назад искусственный интеллект (ИИ), в частности, нейронные сети (НС), как диагностическая опция в практике врача казалась лишь отдаленной перспективой с зарождающимся пониманием потенциального спектра внедрения машинного обучения и технической составляющей метода. В настоящее время ситуация претерпела значительные изменения — применение нейронных сетей во всех сферах клинической и фундаментальной медицины является все более востребованным и ежедневно совершенствующимся подходом [5].

Научных трудов, описывающих применение искусственного интеллекта в диагностике новообразований кожи у детей и подростков на примере отдельно отобранных подтипов меланоцитарных невусов, в литературе не найдено, что подчеркивает актуальность и научную новизну исследования.

Предложенная в работе НС разработана на основе архитектуры «EfficientNet V7» и обучена на 1800 (с учетом аугментации) дерматоскопических снимках пациентов детского и подросткового возраста, наблюдавшихся в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2016 по 2022 гг. На тестовой выборке выполнена оценка точности, определена диагностическая информативность (чувствительность, специфичность и другие метрики) метода в диагностике четырех типов доброкачественных меланоцитарных новообразований кожи.

Материалы и методы

С сентября 2016 г. по февраль 2022 г. 600 пациентам детского и подросткового возраста проведены клиническое и дерматоскопическое исследования новообразований

кожи. У части пациентов (n=65) было выполнено удаление элементов с последующей морфологической верификацией патологической ткани (протокол локального Комитета по Этике № 42 от 28.10.2020 г.).

Соотношение пациентов по полу составило 1:1; мальчиков — 33 (50,8%), девочек — 32 (49,2%).

Возраст пациентов варьировал от 2 до 17 лет, медиана 14 лет (рис. 1). Более половины детей были пубертатного возраста (n=45 или 69,2%).

Максимальный период наблюдения за пациентами составил 1569 дней, медиана — 16,5 дней.

Минимальный диаметр новообразований 0,2 см, максимальный — 60 см.

Локализация была различной: у 16 (24,6%) пациентов элементы выявлены на конечностях, у 61,5 (40%) — на туловище, у 2 (3,1%) — на коже головы и у 7 (10,8%) — на коже шеи.

Дерматоскопический паттерн был оценен согласно общепризнанным алгоритмам диагностики новообразований кожи у взрослых с возраст-адаптированным подходом, используя правило ABCDE (W. Stolz и соавт., 1994), 11 — позиционный тест (S.W. Menzies и соавт., 1996), 7 — позиционный тест (G. Argenziano и соавт., 1998).

Удаление новообразований кожи выполнялось посредством хирургического иссечения, удаления хирургическим лазером и тотальной панч-биопсии.

Вне зависимости от методики удаления у всех пациентов была проведена патоморфологическая верификация процесса. В 43% случаев (n=28) выявлен дермальный невус, в 3,1% (n=2) — голубой невус и меланома (n=2), 33,8% (n=22) — сложный, в 10,8% (n=7) — пигментная гранулема, в 6,2% (n=4) — невус Шпиц (рис. 2).

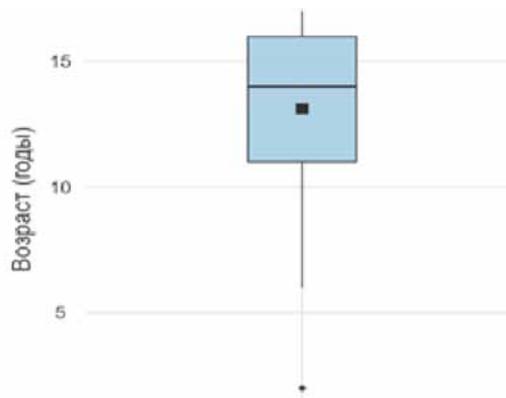


Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту, медиана 14 лет

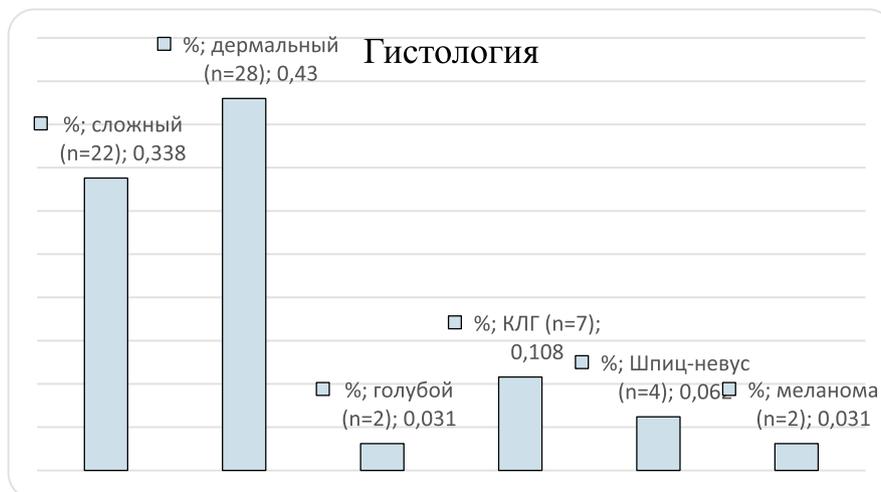


Рис. 2. Распределение пациентов в зависимости от гистологической верификации

Для дальнейшего анализа и разработки НС были отобраны доброкачественные новообразования кожи меланоцитарной природы четырех гистологических типов — голубой невус, сложный невус, дермальный невус и невус Шпиц.

С целью обучения НС по вышеописанным морфологическим вариантам из тестовой выборки были исключены 7 пациентов с пиогенными гранулемами и 2 пациента с меланомой кожи. Исключение пациентов с пиогенными гранулемами обосновано иным генезом образования. Данные о детях с верифицированной меланомой кожи были также изъяты из дальнейшего исследования из-за небольшого количества фотоматериала. Меланома кожи, являясь острой проблемой в структуре онкологической патологии, у пациентов детского возраста встречается крайне редко [6, 7]. Согласно последним публикациям, в данную группу включены образования, выявляемые менее чем в 2-х случаях на 1 млн ежегодно [8]. Редкость заболевания ограничивает набор базы дерматоскопических снимков и, к сожалению, делает невозможной попытку корректного машинного обучения и разработки нейронной сети в рамках описываемой работы.

Ввиду малого количества изображений в обучающей выборке была выполнена аугментация. Преобразованием данных путем отражения, увеличения, вращения, изменения яркости и контрастности достигнуто увеличение базы с 600 до 1800 изображений. Тестовая выборка включила 56 дерматоскопических снимка.

Результаты

Разработанная на основе данных обучающей и тестовой выборок НС написана на языке программирования Python с использованием фреймворка для машинного обучения TensorFlow 2.0. В этой модели применена парадигма «обучение с учителем», подразумевающая, что каждый элемент выборки имеет классовую принадлежность. Архитектура сети создана на основе предобученной модели «EfficientNet B7». Подготовка НС произведена посредством интерактивного процесса корректировки синаптических весов на каждой эпохе методом обратного распространения ошибки. После ста эпох тренировки на тестовой выборке достигнута 83% точность (рис. 3).

Фрагмент модели, разработанной и обученной НС, представлен на рис. 4. Над каждым дерматоскопическим изображением отображены два морфологических варианта невуса, первый — результат предсказания НС, второй — истинный (гистологический) тип новообразования. При совпадении распознавание корректно, при несовпадении некорректно.

```
Epoch 12/15
57/57 [=====] - 93s 2s/step - loss: 0.1328 - accuracy: 0.9599 - val_loss: 1.7550 - val_accuracy: 0.6250
Epoch 13/15
57/57 [=====] - 93s 2s/step - loss: 0.1200 - accuracy: 0.9671 - val_loss: 2.1633 - val_accuracy: 0.6250
Epoch 14/15
57/57 [=====] - 93s 2s/step - loss: 0.1206 - accuracy: 0.9682 - val_loss: 1.7448 - val_accuracy: 0.7500
Epoch 15/15
57/57 [=====] - 93s 2s/step - loss: 0.1282 - accuracy: 0.9632 - val_loss: 0.4463 - val_accuracy: 0.8333
```

Рис. 3. Корректировка синаптических весов, 83% точность на тестовой выборке

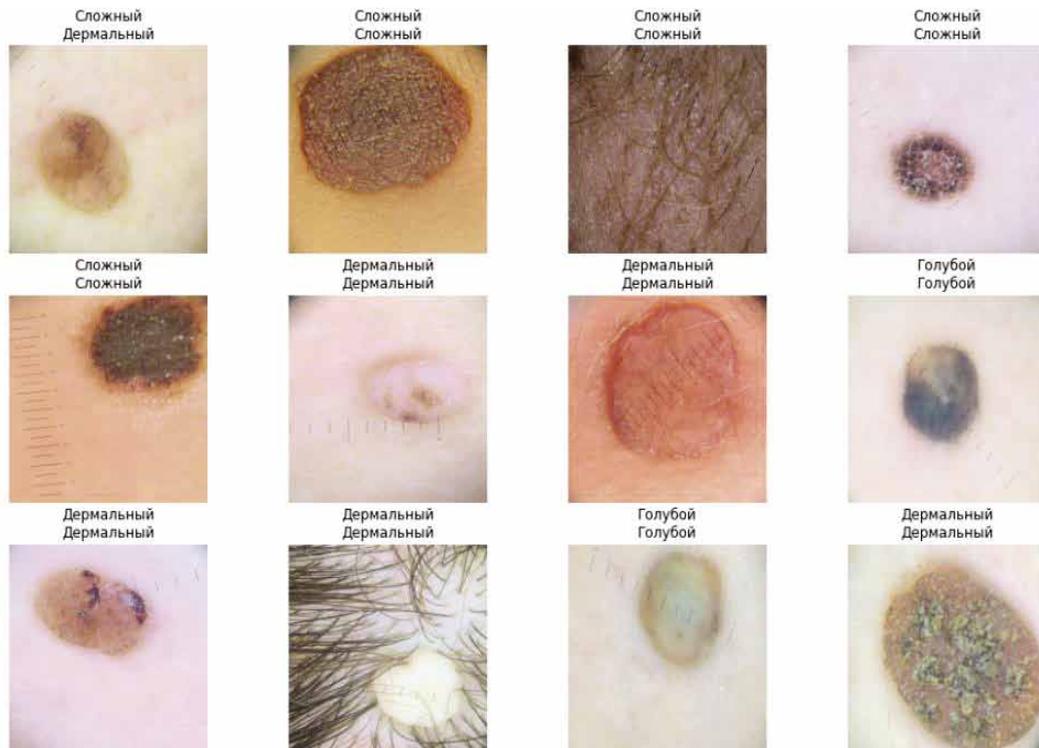


Рис. 4. Модель нейронной сети после обучения

Визуальная оценка вероятности диагностической ошибки выполнена с помощью сравнительного анализа фактических и предсказанных значений после построения матрицы ошибок.

Столбцы матрицы — прогнозируемые значения целевой переменной, то есть диагноз, поставленный по результатам распознавания изображения обученной НС. Строки — фактические (результатирующие) показатели, то есть морфологическая верификация процесса. Числовые значения за пределами главной диагонали — диагностические ошибки (рис. 5).

За пределами главной диагонали представленной матрицы ошибок расположены единичные числовые значения, что подтверждает информативность метода. Максимальная диагностическая ошибка выявлена при идентификации сложного невуса, в пяти случаях элемент расценен как дермальный.

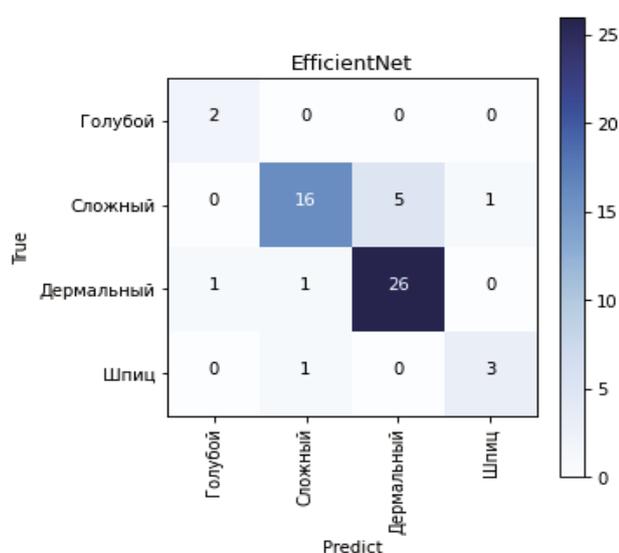


Рис. 5. Матрица ошибок

Пояснения к рис. 5:

- число пациентов (n=56) соответствует суммарному числовому значению в матрице;
- главная диагональ (слева направо, сверху вниз) соответствует совпадению диагнозов;
- числовое значение в пределах главной диагонали соответствует числу совпадений диагнозов;
- числовое значение за пределами главной диагонали соответствует количеству диагностических ошибок.

Математические метрики (точность, чувствительность, специфичность, f1-score)

Гистологический диагноз	Искусственный интеллект (нейронная сеть)			
	точность (precision)	чувствительность (recall)	специфичность (specificity)	F1-score
Сложный невус	0,89	0,73	0,94	0,8
Дермальный невус	0,84	0,93	0,82	0,8
Голубой невус	0,67	1	0,98	0,8
Невус Шпиц	0,75	0,75	0,98	0,75

Методика также позволила оценить такие понятия, как точность анализа, чувствительность, специфичность и f1-score (совместная оценка точности и чувствительности) по нижеследующим формулам:

Точность положительных заключений (precision, PPV— positive predictive value — прогностическая ценность положительного результата): $PPV = \frac{TP}{(TP+FP)}$, где TP (true positive) — истинно положительный результат и FP (false positive) — ложно положительный результат.

Чувствительность (sensitivity, recall, hit rate, TPR — true positive rate — истинно положительный показатель): $TPR = \frac{TP}{(TP+FN)}$, где FN (false negative) — ложноотрицательный результат.

Специфичность (specificity, selectivity, TNR): $TNR = \frac{TN}{(FP+TN)}$, где TN (true negative) — истинно отрицательный результат.

F1-score (совместная оценка точности и чувствительности): $F1 = 2 \times \frac{precision \times recall}{precision + recall}$.

Расчет математических метрик выполнен при помощи библиотеки Scikit-learn (таблица).

Несмотря на ограниченную выборку, чувствительность метода в зависимости от класса новообразования составила 100% для голубого невуса, 73% — для сложного невуса, 93% — для дермального невуса и 75% — для невуса Шпиц, специфичность — 98, 94, 82 и 98% соответственно.

В целях анализа связи между несколькими детерминантами, методикой и морфологией (результатирующие признаки — голубой невус, сложный невус, дермальный невус, невус Шпиц), учитывая мультипликативный эффект взаимодействия, для каждого типа меланоцитарного невуса построены ROC-кривые (Receiver Operator Characteristic — операционная характеристика приемника) и определены AUC (Area Under Curve — площадь под кривой). AUC для голубого невуса составила 0,99; для сложного невуса — 0,79; для дермального невуса — 0,89 и для невуса Шпиц — 0,76 (рис. 6).

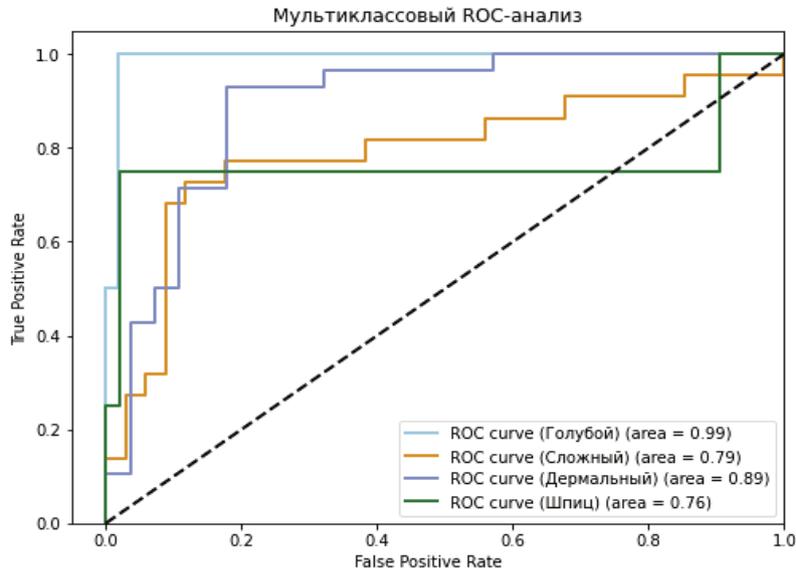


Рис. 6. ROC-кривая, AUC (голубой невус — 0,99; сложный невус — 0,79; дермальный невус — 0,89; невус Шпиц — 0,76)

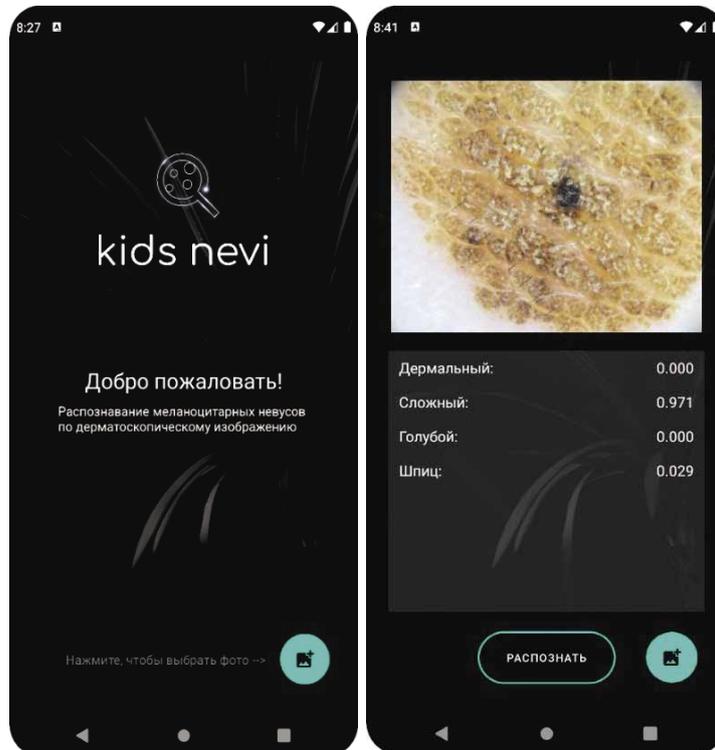


Рис. 7. Мобильное приложение «Kids nevi»

В рамках исследования разработанная НС по распознаванию доброкачественных новообразований кожи меланоцитарного генеза у пациентов детского и подросткового возраста интегрирована в мобильное приложение «Kids nevi». Путем анализа дерматоскопического снимка и распознавания морфологических структурных включений приложение отображает вероятность каждого типа пигментного невуса из четырех возможных с точностью до тысячных. Данное приложение доступно на платформе Android.

Принцип работы приложения: после запуска мобильного приложения нажатием кнопки «вы-

брать фото» выполняется загрузка дерматоскопического снимка, после чего нажатием кнопки «распознать» выполняется анализ изображения и идентификация типа меланоцитарного невуса с точностью до тысячных (рис. 7).

Обсуждение

Доступность крупноразмерных данных в сочетании с достижениями в области высокопроизводительных вычислений и инновационными архитектурами глубокого обучения привела к стремительному внедрению ИИ в практическую

медицину как онкологического, так и иных профилей [9, 10]. Целью программного обеспечения, разработанного и обученного при помощи ИИ, в онкологии может быть выявление патологии, стадирование процесса, оценка молекулярных характеристик опухолей и их микроокружения, поиск новых терапевтических опций, прогнозирование результатов лечения и прочее [11–13].

В медицинской литературе опубликован ряд зарубежных исследований на тему применения машинного обучения и непосредственно нейронных сетей в диагностике новообразований кожи посредством анализа цифровых изображений. В большей части работ отражены возможности ИИ по распознаванию и дифференциальной диагностике меланомы кожи у взрослых пациентов. Аналогичный опыт у детей на сегодняшний день отсутствует.

Итальянский исследователь Р. Tschandl в 2021 г. представил сведения об информативности искусственного интеллекта при использовании автоматической оценки клинических и дерматоскопических изображений в диагностике меланомы кожи. Современные архитектуры нейронных сетей по мнению автора способны к выполнению анализа цифрового изображения новообразований кожи на уровне, сопоставимом с врачом дерматологом [14].

Заключение

1. Доброкачественные новообразования кожи у детей и подростков представлены большим разнообразием элементов меланоцитарного, сосудистого и иного генеза, что обуславливает необходимость использования широкого спектра дифференциально диагностических опций, адаптированных для данного возрастного периода пациентов.

2. Искусственный интеллект в качестве вспомогательного метода диагностики меланоцитарных новообразований кожи у детей и подростков продемонстрировал высокий потенциал и большие возможности, несмотря на ограниченную выборку.

3. Целесообразность дальнейшего изучения и усовершенствования метода путем расширения базы данных тестовой выборки и морфологических вариантов не вызывает сомнения.

4. Интеграция искусственного интеллекта в мобильное приложение позволило усовершенствовать дифференциальную диагностику и практическое применение, а сочетание при ежедневной работе врача как поверхностной микроскопии кожи (дерматоскопии), так и анализа полученного изображения мобильным приложением с быстрой интерпретацией данных, дает нам возможность «двойного контроля» при диагностике новообразований.

Вклад авторов:

Авторы внесли равнозначный вклад в написание статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zalaudek I, Hofmann-Wellenhof R, Kittler H et al. A Dual Concept of Nevogenesis: Theoretical Considerations Based on Dermoscopic Features of Melanocytic Nevi // *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5(11):98–92. doi:10.1111/j.1610-0387.2007.06384
2. Schaffer J. Update on melanocytic nevi in children // *Clin Dermatol.* 2015;33(3):368–86. doi:10.1016/j.clindermatol.2014.12.015
3. Haliasos H, Zalaudek I, Malvey J et al. Dermoscopy of Benign and Malignant Neoplasms in the Pediatric Population // *Semin Cutan Med Surg.* 2010;29(4):218–31. doi:10.1016/j.sder.2010.10.003
4. Кулева С.А., Хабарова Р.И. Диагностическая информативность дерматоскопического паттерна новообразований кожи у детей и подростков // *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2021;8(4):14–19. doi:10.21682/2311-1267-2021-8-4-14-19 [Kulyova SA, Khabarova RI. Diagnostic informativeness of the dermoscopic pattern of skin neoplasms in children and adolescents // *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2021;8(4):14–19 (In Russ.)]. doi:10.21682/2311-1267-2021-8-4-14-19
5. Currie G, Elizabeth H, Rohren E. Machine Learning and Deep Learning in Medical Imaging: Intelligent Imaging // *J Med Imaging Radiat Sci.* 2019;50(4):477–487. doi:10.1016/j.jmir.2019.09.005
6. Мерабишвили В.М. Злокачественная меланома. Эпидемиология, аналитические показатели эффективности деятельности онкологической службы (популяционное исследование) // *Вопросы онкологии.* 2017;63(2):221–233 [Merabishvili VM. Malignant melanoma. Epidemiology, analytical indicators of the effectiveness of the oncological service (population / population-based study) // *Voprosy onkologii.* 2017;63(2):221–233].
7. Барчук А.А., Арсеньев А.И., Беляев А.М. и др. Эффективность скрининга онкологических заболеваний // *Вопросы онкологии.* 2017;63(4):557–567 [Barchuk AA, Arseniev AI, Belyaev AM et al. Efficiency of cancer screening // *Voprosy onkologii.* 2017;63(4):557–567 (In Russ.)].
8. Ferrari A, Brecht I, Gatta G. et al. Defining and listing very rare cancers of pediatric age: consensus of the Joint Action on Rare Cancers in cooperation with the European Cooperative Study Group for Pediatric rare tumors // *Current Perspective.* 2019;110(1):120–126. doi:10.1016/j.ejca.2018.12.031
9. Zukotynski K, Gaudet V, Uribe CF. Machine Learning in Nuclear Medicine: Part 2-Neural Networks and Clinical Aspects // *J Nucl Med.* 2021;62(1):22–29. doi:10.2967/jnumed.119.231837

10. Le Cun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep Learning // Nature. 2015;521:436–444. doi:10.1038/nature14539
11. Барчук А.А., Подольский М.Д., Беляев А.М. и др. Автоматизированная диагностика в популяционном скрининге рака легкого // Вопросы онкологии. 2017;63(2):215–220 [Barchuk AA, Podolsky MD, Belyaev AM et al. Automated computer-assisted diagnostics in population-based lung cancer screening // Voprosy oncologii. 2017;63(2):215–220 (In Russ.)].
12. Shimizu H, Nakayama KI. Artificial intelligence in oncology // Cancer Sci. 2020;111:1452–1460. doi:10.1111/cas.14377
13. Bhinder B, Gilvary C, Madhukar NS, Elemento O. Cancer Discov. 2021;11(4):900–915. doi:10.1158/2159-8290
14. Tschandl P. Artificial intelligence for melanoma diagnosis // Ital J Dermatol Venereol. 2021;156:289–99. doi:10.23736/S2784-8671.20.06753

Поступила в редакцию 05.08.2022 г.

R.I. Khabarova¹, S.A. Kulyova^{1,2}

Artificial intelligence in the diagnosis of benign skin tumors in pediatric patients. Neural network integration into a mobile application

¹ N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg

Introduction. A decade ago, the artificial intelligence (AI), in particular, neural networks (NN), as a diagnostic opportunity

in medical practice, seemed only a distant prospect. Nowadays, the AI is an increasingly popular and daily improving approach in all aspects of clinical and fundamental medicine. Purpose of the research: development of NN and training it to recognize four types of benign melanocytic skin lesions, and integration of the AI into a mobile application.

Material and Methods. Clinical and dermatoscopic examination of skin lesions was carried out in 600 pediatric patients. Tumors were removed and pathomorphologically verified in 65 cases. Dermal nevus was found in 43% (n=28), compound nevus — in 33.8% (n=22), pyogenic granuloma — in 10.8% (n=7), Spitz-nevus — in 6.2% (n=4), blue nevus — in 3.1% (n=2), and melanoma — in 3.1% (n=2). Seven patients with pyogenic granulomas and two patients with melanoma were excluded from the test set during NN training. Augmentation has been carried out in the training set, therefore, the database has been increased from 600 images to 1800. The NN has been written in the machine language Python with the use of the machine learning framework TensorFlow 2.0. The network architecture is based on the pre-trained model «EfficientNet B7» with the use of «supervised learning» paradigm.

Results. After a period of learning, an accuracy up to 83% in determining /of the four types of melanocytic nevi has been achieved on the test set. Despite the limited sampling, sensitivity of the method, depending on the type of the lesion, was 100% (for blue nevus), 73% (compound nevus), 93% (dermal nevus), and 75% (Spitz-nevus);& The specificity was 98, 94, 82 and 98% respectively. Along with development and learning, the AI has been integrated into the mobile application «KIDS NEVI» to provide practical usage of the method.

Conclusion. The AI has demonstrated high potential as an auxiliary method for diagnosing melanocytic skin tumors in children and adolescents. Significant achievements in informative value have been presented despite the limited sample size.

Key words: children, benign skin tumors, artificial intelligence (AI), neural network (NN), dermatoscopy

Сведения об авторах

Хабарова Р.И., врач — детский онколог детского онкологического отделения, аспирант научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, izmozherova@yandex.ru

Кулева С.А., д-р мед. наук, доцент, заведующий детским онкологическим отделением, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор учебно-методического отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБУ «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ, главный детский специалист-онколог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, kulevadoc@yandex.ru

Khabarova R.I., Pediatric Oncologist of the Children's, Pediatric Oncology Department, postgraduate student, PhD student of the Research Department of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, izmozherova@yandex.ru

Kulyova S.A., Dr. of Sci. (Med.), M.D., Associate Professor, Head of Pediatric Oncology Department, Leading Researcher, Leading Research worker, Senior Research Scientist of the Research Department of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods, Professor of the Training and Methodology Department, Curriculum & Instruction Department of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Head of the Department of Oncology, Children's Oncology and Radiotherapy of Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Chief Freelance, Children's Specialist Oncologist of Saint-Petersburg Public Health Committee, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia, kulevadoc@yandex.ru

*Р.Р. Сайтбурханов, А.А. Кубанов, И.Н. Кондрахина, К.И. Плахова,
В.А. Семисаженов*

Эффективность лечения пациентов с базальноклеточным раком кожи сверхимпульсным СО₂-лазером

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва

Введение. Базальноклеточная карцинома является наиболее распространенным злокачественным новообразованием кожи. Целью лечения пациентов является радикальное удаление опухоли. Применение СО₂-лазера может быть альтернативным методом лечения в ситуациях, в которых другие методы лечения невозможны или недоступны.

Цель исследования. Оценить эффективность и косметический результат использования сверхимпульсного СО₂-лазера для лечения пациентов с различными клиническими подтипами базальноклеточного рака кожи.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование были включены 40 пациентов с 56 очагами гистологически подтвержденного базальноклеточного рака кожи, получавших лечение с применением СО₂ лазера в условиях консультативно-диагностического центра ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава РФ в период с 2018 по 2020 гг.

Результаты. Из 56 очагов базальноклеточного рака кожи — 33 (59%) очага, клинически, дерматоскопически и патоморфологически проявившие себя как поверхностные и 23 (41%) — как нодулярные. Из 56 поражений 50 очагов (89,2%) были излечены за один сеанс, и только шесть очагов (10,8%) рецидивировали. Отличный и удовлетворительный косметический результат лечения в исследованной выборке составил 86% случаев. Наилучший косметический результат был отмечен при лазерной деструкции очагов базальноклеточного рака кожи локализованных в области лица и имеющих размер до 5 мм ($p=0,015$),

Заключение. Использование СО₂-лазерной деструкции является адекватным методом лечения пациентов с базальноклеточным раком кожи, в том числе со множественными очагами, размером не более 2 см в диаметре, поверхностного и нодулярного гистологического подтипов с приемлемым косметическим результатом.

Ключевые слова: базалиома, базальноклеточный рак кожи, СО₂-лазерная деструкция, рецидив, косметический результат

Введение

Базальноклеточная карцинома является наиболее распространенным злокачественным новообразованием, и в последние десятилетия заболеваемость им быстро растет во всем мире. В Российской Федерации в структуре онкологических заболеваний доля немеланомных опухолей кожи в 2019 г. составила 10,6% у мужчин и 15,2% — у женщин, а прирост заболеваемости в этот же период составил 7,9% у мужчин и 17,9% — у женщин. Средний возраст заболевших оказался равным 69,7 лет. [1]. Это злокачественное новообразование является серьезной проблемой общественного здравоохранения, которая может приводить к инвалидности и серьезной психологической дезадаптации больных вследствие косметических изменений [2].

Целью лечения пациентов с базальноклеточным раком кожи является радикальное удаление опухоли при оптимальном функциональном и эстетическом результате. Точная оценка риска рецидива опухоли позволяет избежать чрезмерного лечения очагов с низким риском рецидива и недостаточного объема удаления очагов — при высоком риске рецидивирования.

Доступен ряд физических методов лечения базальноклеточного рака кожи, включая лучевую терапию [3], электродессикацию и кюретаж [4], криохирургию [5], фотодинамическую терапию [6] и лазерное лечение, в том числе, использование СО₂-лазера [7].

Углекислотные лазеры излучают длинноволновый инфракрасный свет с длиной волны 10 600 нм, который использует воду в качестве целевого хромофора. Использование суперимпульсного режима этого типа лазерных устройств позволяет значительно уменьшить уровень тепловой диффузии в окружающие ткани, что приводит к минимальному повреждению и снижает риск образования рубцов.

Это исследование проведено с целью определения эффективности и косметического результата сверхимпульсного СО₂-лазера для лечения различных клинических подтипов базальноклеточного рака кожи.

Материалы и методы

В представленное ретроспективное исследование были включены 40 пациентов с 56 очагами гистологически подтвержденного базальноклеточного рака кожи, получавших лечение с применением CO₂ лазера в условиях консультативно-диагностического центра ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава РФ в период с 2018 по 2020 гг. На проведение исследования было получено разрешение локального этического комитета № 1 от 31.01.2022 г.

Пациентам с клиническим подозрением на базальноклеточный рак кожи проводилась дерматоскопическая диагностика и биопсия с последующим патологоанатомическим исследованием. Забор биопсийного материала осуществлялся из наиболее выраженных очагов поражения, включая часть края и центр новообразования.

После подтверждения диагноза пациентам была предоставлена информация о планируемом методе лечения и получено их информированное согласие.

Критерии исключения: очаги диаметром более 2 см, инфильтративный тип роста опухоли, рецидивный характер поражения.

Перед проведением процедуры выполнялась разметка области лазерного воздействия с включением в границы 5 мм окружающей опухоль видимо здоровой кожи. После трехкратной обработки операционного поля и инфильтрационной анестезии 2% раствором лидокаина проводилось воздействие с помощью CO₂-лазера. Использовали следующие параметры излучения: мощность лазерного излучения 5–7 Вт, диаметр пятна — 2 мм, длительность импульса — 0,24 с, длительность межимпульсного интервала — 0,36 с, режим — суперимпульсный. После первого прохода карбонизированный материал удаляли с помощью марлевой салфетки, смоченной в 0,05% растворе хлоргексидина биглюконата, обнаруживая розово-красную кровоточащую по всей площади поверхность, соответствующую тканям опухоли и окруженную ободком белого или желтого цвета, соответствующим неизменной коже. Дальнейшее испарение проводилось до тех пор, пока не становилась заметна желтоватая поверхность с большими пучками волокон, похожая на переувлажненные хлопковые нити (рис. 1), что соответствует глубоким отделам сетчатого слоя дермы.

Послеоперационный уход включал в себя обработку антисептиком раневой поверхности и нанесение эпителзирующих наружных средств до окончания периода заживления.

Период наблюдения пациентов составил от 12 до 36 мес (в среднем 21,4 мес).

При клинических и дерматоскопических признаках рецидива проводилась биопсия из наиболее подозрительного участка области воздействия с последующим патологоанатомическим исследованием.

Косметический результат классифицировался как: 0 баллов (отличный) — с минимально заметным рубцеванием, эритемой и пигментными изменениями или без них (рис. 2); 1 балл (удовлетворительный) — с текстурными, легкими атрофическими рубцами и(или) эритемой и(или) пигментными изменениями (рис. 3); 2 балла (плохой) — с выраженными гипертрофическими и келоидными рубцами.

Анализ данных проводился с использованием теста хи-квадрат для определения связи между косметическими результатами, риском возникновения рецидива с локализацией опухоли, полом, возрастом, гистологическим подтипом и размерами опухоли.

Результаты исследования

В исследование включено 56 случаев базальноклеточного рака кожи у 40 пациентов, период



Рис. 1. Вид раневого дефекта после проведенной CO₂ лазерной деструкции



Рис. 2. Вид раны после проведенной лазерной деструкции. а — очаг базальноклеточного рака на коже крыла носа; б — дерматоскопическая картина; в, г. — результат лечения через 3 мес

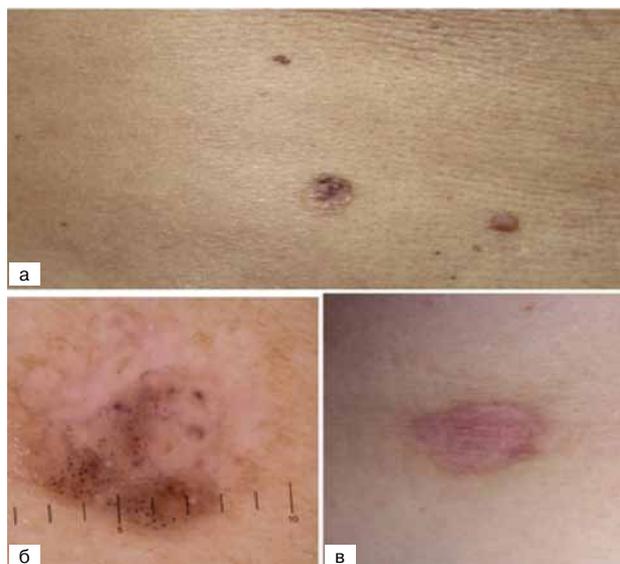


Рис. 3. Дерматоскопическая картина. а — очаг базальноклеточного рака на коже спины; б, в — результат лечения через 3 мес

наблюдения варьировал от 12 до 36 мес (в среднем 21,4 мес), количество очагов — от 1 до 7 (среднее — 1,5), диаметр новообразования — от 3 до 18 мм (среднее значение — 10,3 мм). Распределение по полу было следующим: 16 мужчин (40%) и 24 женщины (60%). Средний возраст составил 59 лет (диапазон: 35–86 лет), преобладающий возраст — старше 55 лет (60%). Распределение пациентов по фототипу кожи было следующим: I фототип — 14 (35%) пациентов, II фототип — 20 (50%), III фототип — 6 (15%). По результатам клинической, дерматоскопической и патоморфологической характеристики очагов получено следующее распределение в зависимости от клинической формы базальноклеточного рака кожи: 33 (59%) поражений — поверхностные (наиболее частая форма) и 23 (41%) — нодулярные. Множественное поражение, более 1 очага, за весь период наблюдения отмечалось у 11 (27,5%) пациентов.

Наиболее частой локализацией очагов являлась область спины — 13 (23%) случаев и область лица — 12 (21%) случаев, реже патологический процесс локализовался в области шеи — 8 (14%), живота — 7 (12,5%), груди — 7 (12,5%), верхней конечности — 4 (7,5%), нижней конечности — 5 (9,5%). Из 56 поражений 50 очагов (89,2%) были удалены (излечены) за один сеанс, в 6 случаях (10,8%) развился рецидив заболевания.

Рецидивирование поражений наблюдалось в период от 8 до 16 мес (в среднем 12 мес) и обычно в краевой области обработанного

участка. Все рецидивирующие поражения были удалены путем хирургического иссечения с последующим гистологическим исследованием операционного материала. Достоверной связи между локализацией опухоли и вероятностью развития рецидива не отмечено ($p=0,307$). Из шести рецидивирующих поражений три (50%) наблюдались в области лица; четыре (66%) случая рецидива отнесены к узловому типу ($p=0,178$). В нашем исследовании рецидивы отмечены только у пациентов женского пола (100%). Рецидивирующее течение отмечалось у пациентов старших возрастных групп 61–70 лет (25%) и старше 71 года (42%) ($p=0,03$) (табл.1).

Послеоперационный период протекал у всех пациентов без осложнений и длился от 10 до 27 сут (в среднем 16,7).

Получены следующие косметические результаты лечения: отличный косметический результат отмечен в 18 случаях (36%), гипопигментация в области лазерной деструкции наблюдалась в 15 случаях (30%), атрофические рубцы — в 10 (20%), гипертрофические рубцы — 4 (8%), келоидные рубцы — в 3 случаях (6%).

В области лица в 55% случаев получен отличный, а в 45% — удовлетворительный результат. Заживление с лучшим косметическим результатом проходило у пациентов старшей возрастной группы — 61–70 лет и старше 71 ($p=0,019$) и у пациентов с наименьшими по площади очагами поражения ($p=0,015$) (табл.2).

Таблица 1. Результаты проведенного лечения CO₂ лазером (n=56, абс. число)

Характеристика		Результат лечения			Уровень значимости
		Выздоровление	Рецидив	Всего	
Локализация	Лицо	9	3	12	0,307
	Шея	6	2	8	
	Грудь	7	0	7	
	Живот	7	0	7	
	Спина	12	1	13	
	Верхняя конечность	4	0	4	
	Нижняя конечность	5	0	5	
Размер	до 5 мм	6	0	6	0,542
	до 10 мм	20	4	24	
	до 15 мм	20	2	22	
	более 15 мм	4	0	4	
Гистологический подтип	Поверхностный	31	2	33	0,178
	Нодулярный	19	4	23	
Пол пациента	Мужской	16	0	16	0,031
	Женский	18	6	24	
Возраст	до 50	10	0	10	0,031
	51–60	11	0	11	
	61–70	9	3	12	
	Старше 71	4	3	7	

Таблица 2. Результаты лечения (косметические) CO₂-лазером (n=50, абс. число)

Характеристика		Косметический результат, в баллах*			Всего	Уровень значимости
		0	1	2		
1. Локализация	Лицо	5	4	0	9	0,558
	Шея	1	3	2	6	
	Грудь	2	4	1	7	
	Живот	3	4	0	7	
	Спина	3	7	2	12	
	Верхняя конечность	0	3	1	4	
	Нижняя конечность	3	1	1	5	
2. Размер	до 5 мм	5	1	0	6	0,015
	до 10 мм	7	12	1	20	
	до 15 мм	6	8	6	20	
	более 15 мм	0	4	0	4	
3. Гистологический тип	Поверхностный	10	16	5	31	0,844
	Нодулярный	7	10	2	19	
4. Возраст	до 50	2	11	3	16	0,019
	51–60	2	5	4	11	
	61–70	8	6	0	14	
	Старше 71	5	4	0	9	
5. Пол	Мужской	5	11	3	19	0,536
	Женский	13	14	4	31	

Примечания. *0 баллов (отличный) — с минимально заметным рубцеванием, эритемой и пигментными изменениями или без них; 1 балл (удовлетворительный) — с текстурными, легкими атрофическими рубцами и(или) эритемой и(или) пигментными изменениями; 2 балла (плохой) — с выраженными гипертрофическими и келоидными рубцами.

Обсуждение

В исследовании представлены результаты лечения 40 пациентов с 56 случаями развития базальноклеточного рака кожи различных клинических и патологических подтипов с помощью CO₂-лазерной деструкции в суперимпульсном режиме. Показатель излеченности составил 50 (89%) случаев, а результаты от хорошего до отличного наблюдались в 43 (86% случаях).

В исследовании Kavoussi H. и Ebrahimi A, 2013 [8] проанализирован опыт лечения 113 случаев базальноклеточного рака кожи с 93,7% успешного лечения с помощью углекислотного лазера после одной процедуры. Хорошие или отличные косметические результаты были отмечены в 97 (85,8%) случаях. Авторы пришли к выводу, что этот метод представляется подходящим для лечения очагов базальноклеточного рака кожи размером менее 2 см, поверхностных и пигментированных и имеющих узловой клинический подтип без агрессивной патологической картины [8].

В исследованиях, посвященных использованию углекислотного лазера в непрерывном режиме для лечения базальноклеточного рака кожи при сопоставимой результативности наблюдается больший процент осложнений, связанных с образованием гипертрофических и келоидных рубцов [9].

Humphreys T.R. и соавт. использовали CO₂-лазер для лечения пациентов поверхностными формами базальноклеточного рака кожи с сопутствующим гистопатологическим исследованием и пришли к выводу, что отступ в 4 мм в пределах видимых здоровых тканей в сочетании с тремя проходами CO₂-лазером при параметрах: уровень энергии в импульсе — 500 мДж, мощность 2–4 Вт, являются наиболее эффективными и достаточными для полноценного удаления поверхностных базалиом [10].

В отечественной литературе основное внимание в лечении пациентов с базальноклеточным раком кожи с помощью CO₂-лазерной деструкции уделяется результативности удаления без детальной оценки косметических результатов. Частота рецидивирования базальноклеточного рака кожи при использовании CO₂-лазеров достигают 1–2,8% при первичных опухолях, и 5,7–6,9% — при лечении рецидивов [11], а по другим данным — 1,1–3,8% и 4,8–15% соответственно [12].

Одной из основных проблем при лечении пациентов с базальноклеточным раком кожи является рецидив вследствие неполного удаления. Частота рецидивов в нашем исследовании составляла 10,8% и чаще наблюдалась на периферии обработанного участка. Все рецидивирующие поражения были подвергнуты хирургическому

иссечению с последующей патологоанатомической верификацией и контролем радикальности удаления.

В представленном исследовании мы не выявили связи между локализацией опухоли ($p=0,307$), ее гистологическим подтипом ($p=0,178$) и вероятностью развития рецидива, что, вероятно, связано с малым объемом выборки.

Отличный и удовлетворительный косметический результат лечения достигнут в 86% случаев. Наилучший косметический результат был отмечен при лазерной деструкции очагов базальноклеточного рака кожи локализованных в области лица и имеющих размер до 5 мм ($p=0,02$), такой эффект закономерно связан со сравнительно низким уровнем термического повреждения, обусловленного меньшим количеством проходов лазерного луча, меньшим размером раневой поверхности, включая необходимый отступ в пределах 4 мм от видимо здоровой окружающей опухоль кожи, высокой плотностью придатковых структур, являющихся источником регенерации эпидермиса. Было установлено, что лучший косметический результат наблюдался у пациентов старшей возрастной группы, 61–70 и старше 71 года, $p=0,019$, что связано со снижением вероятности патологического рубцевания в зрелом и пожилом возрасте[13].

Заключение

Использование CO₂-лазерной деструкции является адекватным методом лечения пациентов с базальноклеточным раком кожи, в том числе со множественными очагами, размером не более 2 см в диаметре, поверхностного и нодулярного гистологического подтипов с приемлемым косметическим результатом.

Вклад авторов:

Семисаженев В.А. — диагностика и лечение пациентов, работа с литературой;

Сайтбурханов Р.Р. — диагностика и лечение пациентов, анализ литературных данных, сбор и анализ данных, написание текста рукописи;

Кондрахина И.Н. — формирование структуры статьи, отбор литературных данных;

Плахова К.И. — редактирование статьи, подготовка к публикации;

Кубанов А.А. — редактирование статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сайтбурханов Р.Р., Кубанов А.А., Кондрахина И.Н., Плахова К.И. Современное представление о патогенезе базальноклеточного рака кожи // Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(5):38–51. doi:10.25208/vdv1277 [Saitburkhanov RR, Kubanov AA, Kondrakhina IN, Plakhova KI. Modern understanding of the pathogenesis of basal cell skin cancer. Bulletin of Dermatology and Venereology. 2021;97(5):38–51 (In Russ.)]. doi:10.25208/vdv1277
2. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ et al. (2016). Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN. 2016;14(5):574–597. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0065>
3. Zaorsky NG, Lee CT, Zhang E et al. Hypofractionated radiation therapy for basal and squamous cell skin cancer: A meta-analysis // Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2017;125(1):13–20. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.08.011>
4. Fournier S, Laroche A, Leblanc M et al. Prospective Clinical Trial Comparing Curettage and Cryosurgery to Curettage and Electrodesiccation in the Management of Minimally Invasive Basal and Squamous Cell Carcinomas // Journal of cutaneous medicine and surgery. 2020;24(6):596–600. <https://doi.org/10.1177/1203475420943258>
5. Buckley D, Marczuk C, Kennedy T. Cryosurgery for basal cell carcinoma treated in primary care // Irish journal of medical science. 2020;189(4):1183–1187. <https://doi.org/10.1007/s11845-020-02188-5>
6. Filonenko E, Kaprin A, Urlova A et al. Topical 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy for basal cell carcinoma // Photodiagnosis and photodynamic therapy. 2020;30, 101644. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.101644>
7. Hibler BP, Sierra H, Cordova M et al. Carbon dioxide laser ablation of basal cell carcinoma with visual guidance by reflectance confocal microscopy: a proof-of-principle pilot study // The British journal of dermatology. 2016;174(6):1359–1364. <https://doi.org/10.1111/bjd.14414>
8. Kavoussi H, Ebrahimi A. Treatment and cosmetic outcome of superpulsed CO₂ laser for basal cell carcinoma // Acta dermatovenerologica Alpina, Pannonica, et Adriatica. 2013;22(3), 57–61. <https://doi.org/10.2478/v10162-012-0035-y>
9. Wheeland R.G, Bailin P.L, Ratz J.L, Roenigk R.K. Carbon dioxide laser vaporization and curettage in the treatment of large or multiple superficial basal cell carcinomas // The Journal of dermatologic surgery and oncology. 1987;13(2):119–125. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1987.tb00509.x>
10. Humphreys TR, Malhotra R, Scharf MJ et al. Treatment of superficial basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in situ with a high-energy pulsed carbon dioxide laser // Archives of dermatology. 1998;134(10):1247–1252. <https://doi.org/10.1001/archderm.134.10.1247>
11. Власов А.В., Родионов В.В., Филиппов С.Г. Лечение рака кожи головы и шеи в амбулаторной практике ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» г. Ульяновска // Ульяновский медико-биологический журнал. 2015(1):109–112 [Vlasov AV, Rodionov VV, Filipov SG. Treatment of scalp and neck cancer in outpatient practice of the Regional Clinical Oncology Dispensary of Ulyanovsk // Ulyanovsk Medical and Biological Journal. 2015(1):109–112 (In Russ.)].
12. Волгин В.Н., Странадко Е.Ф., Тришкина О.В. и др. Сравнительная характеристика различных видов лечения базальноклеточного рака кожи // Российский жур-

нал кожных и венерических болезней. 2013;(5):4–10 [Volgin VN, Stranadko EF, Trishkina OV et al. Comparative characteristics of various types of treatment of basal cell skin cancer // Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2013;(5):4–10 (In Russ.)].

13. Limandjaja GC, Niessen FB, Scheper RJ, Gibbs S. The Keloid Disorder: Heterogeneity, Histopathology, Mechanisms and Models // *Frontiers in cell and developmental biology*. 2020;8:360. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.0036>

Поступила в редакцию 08.04.2022 г.
Получена после доработки 13.06.2022 г.

*R.R. Saitburkhanov, A.A. Kubanov, I.N. Kondrakhina,
K.I. Plakhova, V.A. Semisazhenov*

The efficacy of the treatment of patients with basal cell skin cancer with the use of a superpulsed CO₂-laser

State Scientific Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow

Introduction. Basal cell carcinoma is the most common malignant neoplasm of skin. The treatment of a patient is aimed

at radical removal of the tumor. The use of a CO₂-laser can be an alternative method of treatment in situations where other treatments are impossible or unavailable.

Aim. To evaluate the efficacy and the cosmetic outcome after treatment of patients with various clinical subtypes of basal cell skin cancer with the use of superpulsed CO₂-laser.

Materials and methods. The retrospective study included 40 patients with 56 lesions of histologically confirmed basal cell skin cancer treated with a CO₂-laser in the Scientific Center of Dermatovenereology and Cosmetology since 2018 to 2020.

Results. Out of 56 lesions of basal cell skin cancer, 33 (59%) were clinically, dermatoscopically and pathomorphologically classified as superficial, and 23 (41%) as nodular one. Of the 56 lesions, 50 lesions (89.2%) were healed within one session, and only six lesions (10.8%) showed recurrences. Excellent and satisfactory cosmetic results of treatment were seen in 86% of cases. The best cosmetic result was observed with the use of laser destruction of basal cell skin cancer lesions localized on the face and having a size of up to 5 mm (p=0,015).

Conclusion. Application of CO₂-laser destruction is a valid method for the treatment of basal cell skin cancer patients, including those with multiple foci below 2 cm in diameter, of superficial and nodular histological subtypes, which demonstrated satisfactory cosmetic outcome.

Key words: basaloma, basal cell skin cancer, CO₂-laser destruction, recurrence, cosmetic outcome

Сведения об авторах

Сайтбурханов Рифат Рафаилевич, врач-дерматовенеролог, хирург Консультативно диагностического центра ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, ORCID ID:0000-0001-6132-5632, e-Library SPIN:1149-2097, 107076, Москва, ул. Короленко, 3, стр. 6, rifat03@yandex.ru

Кубанов Алексей Алексеевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, ORCID ID:00000-0002-7625-0503, e-Library SPIN:8771-4990, 107076, Москва, ул. Короленко, 3, стр. 6, alex@cnikvi.ru

Кондрахина Ирина Никифоровна, канд. мед. наук, заведующий Консультативно диагностическим центром ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, ORCID ID:0000-0003-3662-9954, e-Library SPIN:8721-9424, 107076, Москва, ул. Короленко, 3, стр. 6, kondrakhina77@gmail.com

Плахова Ксения Ильинична, д-р мед. наук, ученый секретарь, и.о. заведующего отделом инфекций, передаваемых половым путем ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, ORCID ID:0000-0003-4169-4128, e-Library SPIN:7634-5521, 107076, Москва ул. Короленко, 3, стр. 6, plakhova@cnikvi.ru

Семисазенов Валерий Анатольевич, врач-онколог, хирург, Консультативно диагностического центра ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, ORCID ID:0000-0002-1113-0850, 107076, Москва, ул. Короленко, 3, стр. 6, svan-777@yandex.ru

Rifat R. Saitburkhanov, dermatovenereologist, surgeon of the Consultative and Diagnostic Center of the State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, ORCID ID:<https://orcid.org/0000-0001-6132-5632>, eLibrary SPIN:1149-2097, 3 Korolenko str., bldg. 6, Moscow, 107076, Russia, rifat03@yandex.ru

Alexey A. Kubanov, M.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, ORCID ID:<https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>, eLibrary SPIN:8771-4990, 3 Korolenko str., bldg. 6, Moscow, 107076, Russia, alex@cnikvi.ru

Irina N. Kondrakhina, PhD (Medicine), Head of the Consultative and Diagnostic Center of the State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, ORCID ID:<https://orcid.org/0000-0003-3662-9954>, eLibrary SPIN:8721-9424, 3 Korolenko str., bldg. 6, Moscow, 107076, Russia, kondrakhina77@gmail.com

Xenia I. Plakhova, M.D., Scientific/Academic Secretary, Interim Head of Sexually Transmissible Infections Department of the State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, ORCID ID:<https://orcid.org/0000-0003-4169-4128>, eLibrary SPIN:7634-5521, 3 Korolenko str., bldg. 6, Moscow, 107076, Russia, plakhova@cnikvi.ru

Valeriy A. Semisazhenov, oncologist, surgeon of the Consultative and Diagnostic Center of the State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, ORCID ID:0000-0002-1113-0850, 3 Korolenko str., bldg. 6, Moscow, 107076, Russia, svan-777@yandex.ru

Е.Н. Имянитов, С.А. Проценко, Т.Ю. Семглазова

Возможности для замены противоопухолевых лекарственных препаратов

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

Выбор оптимальной тактики лекарственного лечения для онкологических пациентов зависит не только от сведений о потенциальной клинической эффективности тех или иных фармакологических субстанций, но и от целого ряда сопутствующих нюансов, в частности, перечня зарегистрированных медицинских показаний, стоимости препаратов и их фактической доступности. В случае невозможности использования общепринятых лекарственных схем возникает необходимость поиска альтернативных, схожих по эффективности способов лечения. В данной работе рассматриваются примеры потенциальной взаимозаменяемости противоопухолевых препаратов, а также обсуждаются возможности уменьшения стоимости терапии без ущерба для её клинической эффективности.

Ключевые слова: онкология, противоопухолевая терапия, взаимозаменяемость лекарственных препаратов, молекулярная диагностика, стоимость лечения, регистрация препаратов

Введение

Выбор оптимального лекарственного лечения для каждого онкологического пациента основывается на базовых принципах практической медицины и подразумевает целый ряд аспектов. Первоочередной целью является обеспечение максимальной эффективности назначаемой терапии в сочетании с приемлемым спектром побочных эффектов — в данном случае учитываются существующие клинические рекомендации, а также сведения, изложенные в научных публикациях. Во-вторых, необходимо принимать во внимание формулировки, присутствующие в регистрационных документах и инструкциях по применению лекарственных средств. В-третьих, существенную роль в принятии решений играют соображения экономического характера, в первую очередь, стоимость терапии.

Даже в идеальной ситуации в лекарственном обеспечении пациентов могут случаться перебои. Например, практикующие онкологи нередко сталкиваются с затруднениями в доступе к

дешёвым препаратам, так как фармацевтические предприятия не всегда заинтересованы в их регистрации и производстве. В качестве одного из примеров можно привести митомицин С: на протяжении длительного времени он производился фирмой-разработчиком — компанией «Киево» — и именно эта версия препарата была зарегистрирована у нас в стране. К сожалению, «Киево» прекратила выпуск митомицина С, а регистрация данного фармацевтического средства от других производителей задерживается, по-видимому, из-за его невысокой стоимости и, как следствие, недостаточной мотивации представителей фармкомпаний и дистрибьюторов. Другой категорией затруднений подобного рода являются непредвиденные сбои в производстве лекарственных веществ, а также задержки, связанные с препятствиями в осуществлении закупочных процедур.

На доступность относительно новых и(или) дорогостоящих противоопухолевых лекарственных препаратов могут влиять дополнительные факторы. Регистрация фармацевтических субстанций может отличаться в разных странах. Например, в странах Северной Америки и Европы разрешены к клиническому применению четыре PARP-ингибитора, из них в Российской Федерации пока зарегистрированы только два наименования — олапариб и талазопариб [1]. Решающим фактором для использования таргетной терапии является экономическая ситуация. Очевидно, что при возникновении трудностей с бюджетом необходимо делать выбор в пользу более дешёвых схем лечения пациентов при условии отсутствия или минимального ущерба для результатов лечения в целом.

По вполне понятным причинам и врачи, и пациенты предпочитают использовать наиболее современные схемы терапии, входящие в медицинские стандарты. В рамках данной статьи мы попытаемся обсудить ситуации, когда проявление определённой гибкости при назначении лекарственных препаратов может предотвратить перебои в лечении онкологических больных. Существенно, что стремление к эффективному использованию лекарственных средств находит полную поддержку у руководства нашей страны:

16 мая 2022 г. Председатель Правительства Российской Федерации М.В. Мишустин подписал распоряжение № 1180-р, которое допускает обоснованное применение противоопухолевых препаратов за рамками показаний, обозначенных в соответствующих регистрационных документах.

«Препараты-близнецы»

Существует несколько примеров препаратов, которые несколько различаются между собой по химической структуре, но при этом, по мнению специалистов, являются абсолютно эквивалентными друг другу. По существу, выбор в пользу того или иного лекарственного средства может основываться на стоимостных критериях, а также на зарегистрированных показаниях к применению. Например, на момент подготовки данной статьи препарат дабрафениб (ингибитор мутированной киназы BRAF) у нас в стране был зарегистрирован для применения в комбинации с траметинибом для лечения метастатической меланомы, для адъювантной терапии меланомы, а также для лечения метастатического рака лёгкого. Его «близнец», препарат вемурафениб, зарегистрирован для терапии метастатической меланомы и болезни Эргейма-Честера [1]. Следует понимать, что различия в нормативных документах отражают скорее особенности истории регистрационных клинических испытаний и последующих формальных процедур, а не какие-либо нюансы в спектре действия данных препаратов. Действительно, в научной медицинской литературе имеются достаточно убедительные сведения о хороших результатах применения, например, дабрафениба при гистиоцитозе или клинической эффективности комбинации вемурафениба и кобиметиниба по отношению к BRAF-мутированному раку лёгкого [2, 3].

Другим примером «препаратов-близнецов» являются терапевтические антитела к EGFR — цетуксимаб и панитумумаб. Они продемонстрировали практически идентичные результаты в клинических испытаниях, посвящённых лечению пациентов с раком толстой кишки [4].

Препараты с одинаковым принципом действия

В онкологии имеется немало примеров лекарственных препаратов, которые принадлежат к одному классу, демонстрируют сопоставимую клиническую эффективность, но при этом несколько отличаются друг от друга по структуре, небольшим нюансам механизма действия и, возможно, некоторым результатам предклинических экспериментов. Наиболее демонстративным примером являются терапевтические

антитела к PD-L1 — ниволумаб, пембролизумаб и пролголимаб. Для ниволумаба и пембролизумаба имеется очень широкий спектр различных показаний, который включает несколько разновидностей онкологических заболеваний, а также возможности применения упомянутых препаратов как в качестве монотерапии, так и в комбинации с некоторыми другими лекарственными веществами [5]. Пролголимаб пока прошёл клинические исследования и был зарегистрирован для лекарственного лечения только метастатической меланомы [6], при этом можно с уверенностью сказать, что он не уступает ниволумабу или пембролизумабу ни по частоте и длительности ответов опухолей, ни по профилю токсичности [7, 8]. Представим ситуацию, в которой возникли затруднения с доступом к ниволумабу и пембролизумабу: целесообразно ли в интересах пациента, страдающего, например, раком лёгкого или MSI-позитивным раком толстой кишки, заменить перечисленные препараты на пролголимаб, или подобное решение следует считать заведомо неприемлемой авантюрой? По-видимому, если речь идёт о монотерапии, то подобная замена выглядит более обоснованной, чем отказ от иммунотерапии: основываясь на практически идентичных принципах действия ингибиторов PD-L1 и чрезвычайной схожести частоты и спектра побочных эффектов, можно предположить, что вероятность причинения вреда пациенту представляется крайне малой, при этом имеются существенные шансы достижения клинического эффекта. В отличие от монотерапии, попытки замены пембролизумаба или ниволумаба на пролголимаб при использовании комбинированной терапии в настоящий момент представляются опасными. Следует понимать, что ниволумаб, пембролизумаб и пролголимаб имеют несколько разную структуру, поэтому вопрос о допустимости использования пролголимаба в сочетании с другими лекарственными средствами не может быть решён без проведения соответствующих клинических исследований.

В качестве другого примера потенциальной взаимозаменяемости лекарственных препаратов можно упомянуть лечение опухолей с дефицитом гомологичной рекомбинации ДНК (homologous repair deficiency, HRD). Опухоли с фенотипом HRD характерны, например, для носительниц мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*. У таких женщин повреждённая копия гена *BRCA1/2* унаследована от одного из родителей и, следовательно, присутствует в каждой клетке. Тем не менее, все клетки организма сохраняют нормальную функцию, так как репарация двунитевых разрывов ДНК обеспечивается вторым аллелем вовлечённого гена. Если в одной из клеток органа-мишени, например, в молочной железе или яичнике, в

результате соматической мутации повреждается оставшаяся копия гена, то возникает клон клеток с инактивированной функцией *BRCA1* или *BRCA2*. Эти клетки, в отличие от нормальных, не способны репарировать двуниевые разрывы ДНК, поэтому они достаточно быстро накапливают критическую массу мутаций в онкогенах и супрессорных генах и подвергаются злокачественной трансформации. В то же время *BRCA1/2*-ассоциированные опухоли демонстрируют исключительную чувствительность к целому ряду терапевтических агентов [9].

Наиболее известным классом *BRCA1/2*-специфических лекарственных препаратов являются PARP-ингибиторы [10]. Они вызывают однонитевые разрывы ДНК, которые в процессе репарации ДНК конвертируются в двуниевые разрывы. Соответственно, опухолевые клетки с инактивированной функцией *BRCA1* или *BRCA2* не могут исправлять подобные разрывы и, следовательно, погибают при назначении PARP-ингибиторов, в то время как нормальные клетки сохраняют толерантность к данному классу препаратов. Совершенно аналогичным по своей сути действием обладают хорошо доступные и дешёвые цитостатические препараты, например, производные платины (цисплатин или карбоплатин), митомицин С, бифункциональные алкилирующие агенты (циклофосфамид, мелфалан). Они связываются с ДНК и формируют так называемые аддукты — аномальные структуры ДНК, состоящие из нуклеотидов и ассоциированных с ними химических соединений. В ответ на формирование подобных комплексов активируются защитные системы клетки, которые направлены на «вырезание» аддуктов из ДНК и восстановление её нормальной структуры. Этот процесс предусматривает формирование двуниевых разрывов ДНК; как и в случае с PARP-ингибиторами, нормальные клетки обладают способностью репарировать двуниевые разрывы ДНК, в то время как *BRCA*-дефицитные опухолевые клетки погибают от подобного воздействия [11, 12].

Существует целый ряд аргументов, подтверждающих потенциальную взаимозаменяемость PARP-ингибиторов и *BRCA1/2*-специфических цитостатических препаратов. Чрезвычайная схожесть механизма их действия послужила основанием для критики регистрационных испытаний ингибиторов PARP: действительно, организаторы подобных исследований стремились избегать прямого сопоставления с производными платины, по-видимому, прекрасно осознавая высокую вероятность получения эквивалентных результатов [13]. В целом, *BRCA1/2*-ассоциированные опухоли действительно демонстрируют очень высокую чувствительность к достаточно широкому спектру цитостатических

препаратов, что подтверждается результатами многочисленных клинических наблюдений [11]. Примечательно, что адаптация опухолевых клеток к воздействию как PARP-ингибиторов, так и *BRCA1/2*-специфических цитостатиков, происходит по идентичному механизму, подразумевающему восстановление функции *BRCA1/2* [9]. Именно поэтому в случае лечения рака яичников PARP-ингибиторы назначаются только для платиночувствительных разновидностей данного заболевания, а пациентки, у которых возникла резистентность к данному классу лекарственных препаратов, демонстрируют отсутствие эффекта от последующей химиотерапии [14].

Уменьшение стоимости лечения при сохранении его клинической эффективности

Для целого ряда клинических показаний существует достаточно большой выбор лекарственных препаратов. Например, для лечения EGFR-мутированного рака лёгкого у нас в стране может назначаться gefitinиб, erlotinиб, afatinиб и osimertinиб, при этом для gefitinиба доступны как «оригинальный» препарат от компании-разработчика, так и зарегистрированные дженерики. Согласно Государственному реестру лекарственных средств предельные закупочные цены на перечисленные препараты могут отличаться друг от друга примерно в 5 раз [1]. Существуют аргументы в пользу того, что использование осимертиниба с самого начала лечения приводит к несколько большей общей продолжительности жизни пациентов по сравнению с больными, у которых в первой линии использовались ингибиторы первого поколения [15]. В то же время представлены результаты других исследований, в которых пациенты начинали лечение с EGFR-ингибиторов первого или второго поколения и получали последующую терапию ингибитором третьего поколения только в случае появления мутации EGFR T790M [16, 17]; общая продолжительность жизни у таких больных не уступала показателям, достигнутым в регистрационном исследовании осимертиниба [15]. Ещё более убедительной выглядят результаты, полученные К. Ito и соавт., 2021 [18]. В этом многоцентровом исследовании сравнивались 2 группы пациентов: в первой группе сначала использовался ингибитор EGFR второго поколения afatinиб, а замена на осимертиниб происходила только при возникновении T790M-позитивных клонов; второй группе больных осимертиниб назначался уже в первой линии терапии. Это сопоставление выявило достоверное увеличение общей продолжительности жизни у пациентов, получавших последовательную тера-

пию [18], т. е. закономерности, которые противоположны выводам S.S. Ramalingam и соавт., 2020 [15]. По совокупности, можно утверждать, что для лечения EGFR-мутированного рака лёгкого существует несколько опций, которые в значительной мере различаются по стоимости, но характеризуются сопоставимой клинической эффективностью.

Ещё одним потенциальным источником заблуждений, связанных с возможным увеличением расходов на лечение онкологических пациентов, является использование промежуточных результатов клинических испытаний. Например, ингибиторы ALK нового поколения демонстрируют многократное увеличение времени до прогрессирования по сравнению с более старыми препаратами этого же класса. Однако, в целом таргетная терапия ALK-ассоциированного рака лёгкого приводит к столь впечатляющей прибавке к общей продолжительности жизни, что прямое сопоставление «старых» и «новых» препаратов в отношении этого показателя требует очень длительных периодов наблюдения [19–21]. Другим примером подобных затруднений являются клинические испытания адъювантной таргетной терапии. Как и следовало ожидать, использование специфических и эффективных препаратов по отношению к опухолям, имеющим соответствующую молекулярную мишень, многократно увеличивает время до прогрессирования [22–27]. Действительно, таргетная терапия, направленная на опухолевые клетки с сенситизирующими мутациями, должна демонстрировать эффект почти в 100% случаев, вне зависимости от того, наблюдаются ли у пациента видимые опухолевые очаги или лишь остаточные опухолевые клетки. Принципиальным является вопрос, на который пока не получено ответа: сопровождается ли назначение таргетной адъювантной терапии значительным увеличением количества случаев, в которых никогда не возникнет рецидив заболевания, или она в большинстве ситуаций лишь отдаляет прогрессирование заболевания и не сказывается существенным образом на общей продолжительности жизни пациентов?

Молекулярная диагностика для приоритизации назначения дорогостоящих лекарственных препаратов

Для дорогостоящих лекарственных препаратов зарегистрированы десятки клинических показаний, однако их эффективность в отношении той или иной разновидности онкологических заболеваний может отличаться в разы. В условиях бюджетных ограничений целесообразно выделять категории онкологических больных, у которых обоснованное назначение специфической

терапии кардинально сказывается на результатах лечения. В данном аспекте речь идёт преимущественно о пациентах, у которых обнаруживаются те или иные молекулярные мишени. Например, аденокарциномы лёгкого с предиктивными мутациями составляют лишь небольшую часть от общего количества пациентов с бронхопульмональным раком. Использование цитостатической терапии для данной категории пациентов с метастатическим заболеванием увеличивает продолжительность жизни подобных пациентов до 1 года. Примерно в 20% аденокарцином лёгкого выявляются мутации в гене *EGFR*, при этом использование даже относительно недорогих схем таргетной терапии увеличивает медиану продолжительности жизни этих больных примерно в 3 раза [16–18]. Ещё более впечатляющую эффективность демонстрируют ингибиторы ALK: даже использование относительно старых препаратов этого класса у пациентов с транслокациями ALK, доля которых в общей численности пациентов с аденокарциномой лёгкого составляет 5%, позволяет достичь медианы продолжительности жизни около 7,5 лет [19].

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа могут применяться для лечения целого спектра онкологических заболеваний. Их наибольшая эффективность наблюдается в отношении тех опухолей, которые характеризуются избыточным количеством мутаций и, следовательно, высоким уровнем антигенности [28, 29]. К этой категории относятся новообразования с микросателлитной нестабильностью, составляющие примерно 5% случаев рака толстой кишки или желудка, а также около 20% карцином эндометрия. Эффективным является тест на общую мутационную нагрузку (tumor mutation burden, ТМВ), который позволяет выявлять новообразования с наибольшей антигенностью. Примечательно, что высокие показатели ТМВ наблюдаются в опухолях, ассоциированных с очевидной канцерогенной нагрузкой, например, в карциномах лёгкого у курильщиков или в меланомах, индуцированных ультрафиолетовым излучением [30].

Заключение

Стоимость лечения является чрезвычайно важным компонентом решений по выбору противоопухолевой терапии. В онкологии существует немало ситуаций, когда относительно дешёвые и чрезвычайно дорогие схемы демонстрируют сопоставимые результаты лечения, или, когда новые препараты рекомендуются к применению на основании промежуточных результатов клинических испытаний. Эти факторы следует принимать во внимание в целях рационального использования ресурсов здравоохранения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 21-75-30015.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС) [Электронный ресурс]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru>. (Дата обращения: 03.07.2022) [State Register of Medicinal Remedies (SRMR): [electronic source]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru>. (Access date: 03.07.2022).
2. Chic N, Mezquita L, Aldea M et al. Successful Switch to Vemurafenib Plus Cobimetinib After Dabrafenib Plus Trametinib Toxicity in BRAFV600E-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer // Clin Lung Cancer. 2021;22(1):e54–e56. doi:10.1016/j.clcc.2020.07.013
3. Garc a-Foncillas J, Sunakawa Y, Aderka D et al. Distinguishing Features of Cetuximab and Panitumumab in Colorectal Cancer and Other Solid Tumors // Front Oncol. 2019;9:849. doi:10.3389/fonc.2019.00849
4. Salama H, Fahed Alzayed M, Alharbi KG et al. Erdheim-Chester Disease Successfully Treated with Front-Line Single-Agent Dabrafenib // Am J Case Rep. 2022;23:e935090. doi:10.12659/AJCR.935090
5. Shiravand Y, Khodadadi F, Kashani SMA et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy // Curr Oncol. 2022;29(5):3044–3060. doi:10.3390/curroncol29050247
6. Tjulandin S, Demidov L, Moiseyenko V et al. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice // Eur J Cancer. 2021;149:222–232. doi:10.1016/j.ejca.2021.02.030
7. Schachter J, Ribas A, Long GV et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006) // Lancet. 2017;390(10105):1853–1862. doi:10.1016/S0140-6736(17)31601-X
8. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma // N Engl J Med. 2015;373(1):23–34. doi:10.1056/NEJMoa1504030
9. Imyanitov E, Sokolenko A. Mechanisms of acquired resistance of BRCA1/2-driven tumors to platinum compounds and PARP inhibitors // World J Clin Oncol. 2021;12(7):544–556. doi:10.5306/wjco.v12.i7.544
10. Chan CY, Tan KV, Cornelissen B. PARP Inhibitors in Cancer Diagnosis and Therapy // Clin Cancer Res. 2021;27(6):1585–1594. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-2766
11. Imyanitov EN. Cytotoxic and targeted therapy for BRCA1/2-driven cancers // Hered Cancer Clin Pract. 2021;19(1):36. doi:10.1186/s13053-021-00193-y
12. Imyanitov EN, Iyevleva AG. Molecular tests for prediction of tumor sensitivity to cytotoxic drugs // Cancer Lett. 2022;526:41–52. doi:10.1016/j.canlet.2021.11.021
13. Gyawali B. The OlympiAD trial: who won the gold? // Ecancermedicalscience. 2017;11:ed75. doi:10.3332/ecancer.2017.ed75
14. Cecere SC, Giannone G, Salutari V et al. Olaparib as maintenance therapy in patients with BRCA 1–2 mutated recurrent platinum sensitive ovarian cancer: Real world data and post progression outcome // Gynecol Oncol. 2020;156(1):38–44. doi:10.1016/j.ygyno.2019.10.023
15. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC // N Engl J Med. 2020;382(1):41–50. doi:10.1056/NEJMoa1913662
16. Hochmair MJ, Morabito A, Hao D et al. Sequential afatinib and osimertinib in patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: final analysis of the GioTag study // Future Oncol. 2020;16(34):2799–2808. doi:10.2217/fon-2020-0740
17. Girard N, Moro-Sibilot D, Bouée S et al. Treatment sequence of first and second generation tyrosine kinase inhibitor followed by osimertinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: a real life study // Future Oncol. 2020;16(16):1115–1124. doi:10.2217/fon-2020-0084
18. Ito K, Morise M, Wakuda K et al. A multicenter cohort study of osimertinib compared with afatinib as first-line treatment for EGFR-mutated non-small-cell lung cancer from practical dataset: CJLSG1903 // ESMO Open. 2021;6(3):100115. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100115
19. Duruisseaux M, Besse B, Cadranet J et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study // Oncotarget. 2017;8(13):21903–21917. doi:10.18632/oncotarget.15746
20. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study // Ann Oncol. 2020;31(8):1056–1064. doi:10.1016/j.annonc.2020.04.478
21. Orlov SV, Iyevleva AG, Filippova EA. et al. Efficacy of lorlatinib in lung carcinomas carrying distinct ALK translocation variants: The results of a single-center study // Transl Oncol. 2021;14(8):101121. doi:10.1016/j.tranon.2021.101121
22. Dummer R, Hauschild A, Santinami M et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma // N Engl J Med. 2020;383(12):1139–1148. doi:10.1056/NEJMoa2005493
23. Wu YL, Tsuboi M, He J et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer // N Engl J Med. 2020;383(18):1711–1723. doi:10.1056/NEJMoa2027071
24. Mojtahed SA, Boyer NR, Rao SA et al. Cost-Effectiveness Analysis of Adjuvant Therapy for BRAF-Mutant Resected Stage III Melanoma in Medicare Patients // Ann Surg Oncol. 2021;28(13):9039–9047. doi:10.1245/s10434-021-10288-4
25. Neal JW, Costa DB, Muzikansky A et al. Randomized Phase II Study of 3 Months or 2 Years of Adjuvant Afatinib in Patients With Surgically Resected Stage I–III EGFR-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer // JCO Precis Oncol. 2021;5:325–332. doi:10.1200/PO.20.00301
26. Piccart M, Procter M, Fumagalli D et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up // J Clin Oncol. 2021;39(13):1448–1457. doi:10.1200/JCO.20.01204
27. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast

- Cancer // N Engl J Med. 2021;384(25):2394–2405. doi:10.1056/NEJMoa2105215
28. Le DT, Durham JN, Smith KN et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade // Science. 2017;357(6349):409–413. doi:10.1126/science.aan6733
29. Marabelle A, Fakih M, Lopez J et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study // Lancet Oncol. 2020;21(10):1353–1365. doi:10.1016/S1470-2045(20)30445-9
30. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC et al. Signatures of mutational processes in human cancer // Nature. 2013;500(7463):415–21. doi:10.1038/nature12477

Поступила в редакцию 01.08.2022 г.
Получена после доработки 27.09.2022 г.

E.N. Imyanitov, S.A. Protsenko, T.Yu. Semiglazova

Opportunities for antitumor drugs replacement

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

The choice of optimal drug therapy for cancer patients depends not only on data about the potential clinical efficacy of a given pharmacological substance, but also on a wide range of other attendant, including a list of registered medical indications, costs and actual availability of pharmacological substances. When the use of commonly accepted treatment options is complicated, the oncologists need to look for alternative treatment options with the same efficacy. This paper presents examples of potentially interchangeable antitumor drugs as well as suggests some cost-saving treatment strategies.

Key words: oncology, antitumor therapy, drug interchangeability, molecular diagnostics, cost of treatment, drug registration

Сведения об авторах

Имянитов Евгений Наумович, д-р мед. наук, профессор, чл.-кор. РАН, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ORCID ID:0000-0003-4529-7891, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, evgeny@imyanitov.spb.ru

Проценко Светлана Анатольевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением химиотерапии и инновационных технологий, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ORCID ID:0000-0001-6822-9467, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, s.protsenko@list.ru

Семиглазова Татьяна Юрьевна, д-р мед. наук, заведующий научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ORCID ID:0000-0002-4305-6691, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, tsemiglazova@mail.ru

Evgeniy Imyanitov, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Scientific Department of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, ORCID ID: 0000-0003-4529-7891, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia, evgeny@imyanitov.spb.ru

Svetlana Protsenko, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Chemotherapy and Innovative Technologies, Leading Researcher, N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, ORCID ID: 0000-0001-6822-9467, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia, s.protsenko@list.ru

Tatiana Semiglazova, MD, PhD, DSc, Head of the Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, ORCID ID: 0000-0002-4305-6691, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia, tsemiglazova@mail.ru

М.М. Падруль¹, Н.В. Статных¹, Т.П. Гоффман², Т.В. Полякова¹

Клинический случай сочетания доношенной беременности и рака желудка

¹ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь

² ГБУЗ ПК «Нытвенская РБ», г. Нытва

Актуальность. Сочетание автономного клеточного роста злокачественной опухоли и управляемого роста фетоплацентарного комплекса является уникальной биологической и сложной для диагностики и лечения клинической проблемой. По литературным данным комбинация беременности с раком желудка встречается в 11% случаев. Почти в 90% случаев диагноз рака желудка у беременных ставится во II и III триместрах. Поздняя диагностика, возможность материнской смерти до конца беременности и высокая частота прерывания беременности ухудшают прогноз для матери и плода, только 38% детей рождаются живыми. Пятилетняя выживаемость при сочетании рака желудка и беременности составляет 2,9%, что свидетельствует о неблагоприятном влиянии беременности на клиническое течение рака желудка.

Клинический случай. Представленный случай сочетания доношенной беременности, завершившейся родами живым плодом, и диагностированной в послеродовом периоде запущенной стадии рака желудка подтверждает сложность диагностики этой патологии при беременности и указывает на отсутствие влияния в данной ситуации рака желудка на течение беременности и ее исход, однако ухудшает прогноз для здоровья матери. Наличие метастазов в плаценте, наблюдавшееся в нашем случае, является редкостью, свидетельствующей о генерализации онкологического процесса у пациентки.

Ключевые слова: диагностика, рак желудка, метастазы в плаценту, доношенная беременность

Введение

Сочетание автономного клеточного роста злокачественной опухоли и управляемого роста фетоплацентарного комплекса является уникальной биологической и сложной для диагностики и лечения клинической проблемой.

В связи с редкой встречаемостью онкологического заболевания во время беременности

(1:1000) отсутствуют мультицентровые рандомизированные исследования при единичном числе когортных и проспективных исследований с коротким периодом наблюдения [1–3].

Изменения гормонального гомеостаза, направленные на сохранение беременности и нормальное развитие плода, заключаются в увеличении секреции прогестерона, эстрогенов, кортизола, альдостерона и других гормонов практически всей эндокринной системы, а также хорионических гормонов, продуцируемых плацентой. Повышенная секреция ряда гормонов, особенно глюкокортикоидов и инсулина, способствует развитию относительной депрессии Т-системы лимфоцитов, что предупреждает феномен отторжения плода. Согласно гипотезе Бернета (1970 г.), беременность с присущими ей глубокими и многообразными гормонально-метаболическими и иммунологическими изменениями может предрасполагать к развитию или клиническому проявлению рака. На основании этих фактов было сделано теоретическое допущение, что беременность может увеличить риск возникновения рака. В.М. Дильман (1983 г.) причислял беременность к факторам канкрофилии [4].

Однако изучение статистических и эпидемиологических данных позволило заключить, что неизвестно ни одной злокачественной опухоли, частота которой увеличивается во время беременности и связана с высокой фертильностью [2, 4–10].

Рак, как таковой, не возникает во время беременности, он начинается задолго до нее, беременность лишь провоцирует его развитие за счет изменения гормонального фона, способствующего избыточной клеточной пролиферации [11, 12].

Общая закономерность состоит в том, что более чем в 80% наблюдений ухудшение прогноза начинается со II и усугубляется в III триместре беременности, что зависит от суммации иммунодепрессивных влияний развивающейся опухоли и прогрессирующей беременности [4].

Однако ряд авторов склонны считать, что беременность не оказывает негативного влияния

на прогноз онкологического заболевания [1, 2, 5–10]. Указанное свидетельствует о сложности и актуальности проблемы сочетания рака и беременности и дает возможность приблизиться к пониманию очевидного факта, что беременность может ухудшить клиническое течение и прогноз при одних локализациях опухоли и не оказать влияния при других.

Беременность усугубляет клиническое течение и прогноз многих злокачественных опухолей, особенно рака шейки матки, молочной железы, желудка, прямой кишки, надпочечников, меланомы кожи, лимфосаркомы, опухоли гипофиза и других локализаций. Нет прямых доказательств ухудшения прогноза при беременности у больных гипернефромой, раком легкого, саркомой мягких тканей. Известны результаты исследований об отсутствии ускорения роста опухоли при беременности у больных лимфогранулематозом и высокодифференцированным раком щитовидной железы [4, 13].

По данным М.О. Силькиной и К.Р. Бахтиярова (2018 г.), которые провели аналитический обзор информации о раке во время беременности в 2014–2018 гг., установлено, что беременность чаще всего сочетается со следующими онкологическими заболеваниями: раком шейки матки и молочной железы, раком желудка и прямой кишки, раком яичников. Кроме того, в литературных источниках описаны единичные случаи обнаружения рака легких и опухолей головного мозга во время беременности [11].

Ежегодно в литературе появляются новые описания сочетания рака желудка и беременности. Средний возраст беременных составляет 29 лет, с вариациями от 20 до 44 лет. Это связано с тем, что у больных раком желудка в репродуктивном возрасте фертильность не снижена [14–16]. По данным PingWei и соавт. (2017 г.) зарегистрировано 148 случаев карциномы желудка, связанной с беременностью, 93% из которых были диагностированы на поздней стадии. Плацента была поражена в 9 (6%) случаях, и ни в одном не был поражен плод. Метастазы материнских новообразований в плаценту возникают только при наличии широко распространенного заболевания и имеют неблагоприятные клинические последствия для матери [16].

Рак желудка находится на 4-м месте в мире в структуре онкологической заболеваемости, уступая лишь раку легкого, молочной железы, предстательной железы, и является третьей причиной по частоте смерти онкологических больных после рака легкого и колоректального рака. Ежегодно в мире раком желудка заболевает около 1 млн человек. Наиболее высокие показатели заболеваемости и смертности от рака желудка отмечены в Корее, Японии и Китае, а самые

низкие в Северной Америке [14, 15]. Ежегодно в России регистрируется около 39 тыс. новых случаев рака желудка и более 34 тыс. смертей от данного заболевания. Общая 5-летняя выживаемость больных не превышает 20%. Данная патология характеризуется агрессивным течением и плохим прогнозом [14].

Клиническая картина рака желудка характеризуется отсутствием закономерности. В начальной стадии нередко отмечается синдром малых признаков: изменение самочувствия, общая слабость, утомляемость, снижение трудоспособности, немотивированное снижение аппетита, отвращение к мясу, «желудочный дискомфорт» — метеоризм, чувство тяжести, тошнота, иногда рвота, похудение, бледность, анемизация, психическая депрессия, апатия. Многообразие клинических проявлений рака желудка связано с локализацией опухоли, формой роста, распространенностью процесса, осложнениями. В связи с преобладанием тех или иных симптомов выделяют бессимптомную, диспептическую, болевую, лихорадочную, анемическую, кахектическую (терминальную) формы рака желудка. Однако, чаще всего клиническая картина не укладывается в эту схему и носит более сложный характер. Поскольку все симптомы не являются патогномичными — диагноз верифицируется на поздних стадиях.

Сходство ранних симптомов рака желудка и признаков токсикоза первой половины беременности приводит к тому, что диагноз устанавливается поздно. Почти в 90% случаев диагноз рака желудка ставится во II и III триместрах беременности. Поздняя диагностика, возможность материнской смерти до конца беременности и высокая частота прерывания беременности ухудшают прогноз для матери и плода, только 38% детей рождаются живыми. 5-летняя выживаемость при сочетании рака желудка и беременности составляет 2,9%, что свидетельствует о неблагоприятном влиянии беременности на клиническое течение рака желудка [11, 14, 15].

Клиническое наблюдение. Беременная Ш., 1978 г. рождения (36 лет), образование среднее, работает уборщицей, состоит в незарегистрированном браке.

Менструации с 14 лет, по 3 дня, через 30 дней, умеренные. Половая жизнь с 17 лет. Гинекологические заболевания отрицает. Паритет: 1-я беременность в 22 года — роды в срок, без осложнений, вес ребенка 3000 г; 2-я беременность в 23 года — роды в срок, без осложнений, вес ребенка 3000 г; 3-я беременность закончилась поздним выкидышем в 26 лет; 4-я беременность в 34 года — роды в срок, без осложнений, вес ребенка 4200 г. Данная беременность 5-я.

В перенесенных ранее заболеваниях указаны респираторные вирусные инфекции. Сифилис, туберкулез, гепатиты — отрицает. Травм и операций не было. Гемотрансфузии не проводились. Употребление наркотических веществ и табакокурение отрицает.

С данной беременностью обратилась в женскую консультацию центральной районной больницы в сроке 8–9 нед и была поставлена на диспансерный учет. Последняя менструация — 13 апреля 2015 г. При взятии на учет рост 160 см, масса тела — 86,5 кг, артериальное давление — 100/60 мм рт. ст. на обеих руках. Беременная посетила женскую консультацию двенадцать раз, жалоб не предъявляла. Было проведено полное обследование, регламентированное приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю» акушерство и гинекология. Степень перинатального риска в I и III триместрах расценена как средняя (7 баллов) с увеличением до 12 баллов в III триместре. В течение беременности колебания артериального давления при измерении на обеих руках 100/70–110/75 мм рт. ст.; увеличение массы тела за беременность — 2 кг, причем отмечено снижение массы тела с 30 нед беременности. Проведены лабораторные исследования: общий анализ крови в сроке 8–9 нед — гемоглобин 140 г/л, эритроциты $4,3 \times 10^{12}$, лейкоциты $7,4 \times 10^9$ /л, СОЭ 23 мм/ч; в сроке 33–34 нед беременности — эритроциты $4,28 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 135 г/л, СОЭ 30 мм/ч. Общие анализы и бактериологическое исследование мочи, биохимические исследования крови (белок, глюкоза, общий билирубин, мочевины, креатинин, холестерин, АСТ, АЛТ), гемостазиограмма, обследование на генитальные инфекции — без патологических отклонений. Осмотр терапевта: ожирение I–II степени. Консультация окулиста: содружественное расходящееся косоглазие; миопический астигматизм. В 29 нед осмотрена отоларингологом по поводу острого ринита — проведено лечение.

Трехкратное проведение УЗИ (в 8 нед, в 20 нед и в 32 нед) выявило в 20 нед подозрение на внутриутробное инфицирование, в 32 нед — плацентарные нарушения. Была направлена на УЗИ экспертного класса, но не смогла уехать по семейным обстоятельствам. В 16 нед проведен биохимический скрининг — низкий риск хромосомной патологии плода.

16.01.2016 г. роженица в удовлетворительном состоянии поступила в родильное отделение центральной районной больницы с начавшейся родовой деятельностью. При мониторинговании плода с помощью кардиотокографии (КТГ) диа-

гностирован физиологический тип КТГ. Планировалось родоразрешение через естественные родовые пути.

17.01.2016 г. на фоне излития околоплодных вод и продолжающейся родовой деятельности был выполнен повторный КТГ-мониторинг состояния плода. Выявлен волнообразный характер сердечного ритма с трудно определяемой базальной частотой, поздние вариабельные децелерации средней степени тяжести, свидетельствующие о наличии дистресса плода. Роды было решено закончить оперативным путем ввиду угрозы жизни плода.

17.01.2016 г. через 9 ч после поступления в родильное отделение выполнена лапаротомия по Джоэл—Коену, кесарево сечение в нижнем сегменте с последующей стерилизацией. Извлечена девочка, вес 3578 г, длина 54 см, с однократным тугим обвитием пуповины вокруг шеи, оценка по шкале Апгар 4/7 баллов. Послед: удален рукой, при осмотре рыхлый, с наличием кальцинатов, направлен на гистологическое исследование. При осмотре матки на передней стенке обнаружено 3 интерстициальных миоматозных узла, размерами 0,5–1 см в диаметре. Левые придатки матки без патологии, справа в области придатков определялось варикозное расширение сосудов. Общая кровопотеря — 800 мл. Диагноз: роды IV срочные, оперативные. Отягощенный гинекологический анамнез. Хронические плацентарные нарушения. Раннее излитие околоплодных вод (безводный период 7 ч 45 мин). Дистресс плода. Однократное обвитие пуповины вокруг шеи плода. Дискоординация родовой деятельности. Эпидуральная анальгезия. Множественная миома матки небольших размеров. Содружественное расходящееся косоглазие. Ожирение I–II степени. Лапаротомия по Джоэл—Коену. Кесарево сечение в нижнем сегменте. Стерилизация.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Швы сняты на 7-е сутки, заживление раны первичным натяжением. Выписана из родильного отделения на 7-е сутки в удовлетворительном состоянии с ребенком, находящимся на грудном вскармливании.

06.02.2016 г. на 21-е сутки после родов пациентка обратилась в центральную районную больницу по месту жительства с жалобами на боли в эпигастральной области, появившиеся вскоре после выписки из родильного отделения, и, присоединившуюся позднее, рвоту съеденной пищей. При рентгеноскопии желудка с бариевой взвесью обнаружено нарушение эвакуации бария из желудка в течение 2 сут. При фиброгастроскопии выявлен стеноз выходного отдела желудка II–III степени; в связи с большим количеством бариевой взвеси и пищевых

масс в желудке биопсия не проводилась. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости в проекции головки поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки выявлено неоднородное, изоэхогенное образование до 4 см в диаметре, желудок заполнен жидкостным содержимым, перистальтика вялая; в нижних отделах живота визуализировалось небольшое количество жидкости.

С подозрением на опухоль головки поджелудочной железы пациентка направляется в хирургический стационар краевой клинической больницы для уточнения диагноза и выбора тактики лечения.

При обследовании в краевой клинической больнице выявлены отклонения лабораторных показателей от референсных значений: в общем анализе крови — гемоглобин 104 г/л; в общем анализе мочи — наличие желчных пигментов и амилазы 1512 ЕД/л; в биохимическом анализе крови — общий билирубин 117 мкмоль/л, прямой билирубин 91,8 мкмоль/л, непрямого билирубин 25,2 мкмоль/л, глюкоза 7,2 ммоль/л, АСТ 209,8 ЕД/л, АЛТ 169,4 ЕД/л, белок 58 г/л; при исследовании коагулограммы — увеличение ПТВ — 15,7 с, АПТВ — 45 с, снижение фибриногена — 91 г/л; определен повышенный уровень онкомаркеров СА-19,9 — больше 1000 ЕД/мл и нормальный уровень РЭА — меньше 0,2 нг/мл.

При проведении рентгенографии желудка диагностирован декомпенсированный стеноз выходного отдела желудка. При обзорной рентгенографии легких — легочные поля с усиленным за счет интерстициального компонента рисунком, с инфильтративным затемнением в правом легком, преимущественно в верхней доле, корни структурны, с петрификатами; синусы прослеживаются, сердце расположено срединно, увеличено. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости: в проекции 6–7 сегментов печени определялись жидкостные образования с перегородками, с неоднородным содержимым повышенной эхогенности — размерами 38 и 30 мм (кисты? вторичные изменения?); внутрипеченочные желчные протоки расширены; Ductus Choledochus расширен на всем протяжении до 13 мм — внутрипросветные образования не определяются; желудок увеличен в размерах с большим количеством содержимого в нем. При МР-холангиографии печень умеренно увеличена, имеет ровные и четкие контуры, в правой доле визуализируются образования (не менее 4), слабо гиперинтенсивные, правильной округлой формы, размерами от 6 до 18 мм; внутрипеченочные желчные протоки расширены, долевые до 8,7 мм в поперечнике; общий пе-

ченочный проток до 12,5 мм в поперечнике, на расстоянии 15 мм от конfluence ампутирован; в области ворот печени нечеткий инфильтрат до 30 мм в диаметре (конгломерат лимфатических узлов?); холедох не визуализируется; желчный пузырь не увеличен, имеет пониженный сигнал, стенки пузыря утолщены, инфильтрированы; поджелудочная железа увеличена, дольчатость сглажена, контуры нечеткие, парапанкреатическая клетчатка значительно инфильтрирована; утолщены, инфильтрированы стенки выходного отдела желудка и двенадцатиперстной кишки, без четкой границы с головкой поджелудочной железы; под задне-нижней поверхностью правой доли печени визуализируются 2 кистоподобных образования 42 мм и 33 мм в диаметре, к ним прилежит значительно утолщенный (медиальная ножка до 15 мм) неоднородный надпочечник, контуры его местами нечеткие, левый надпочечник утолщен, неоднородный, в проекции медиальной ножки образование 46 на 23 мм, изоинтенсивные ткани надпочечника; небольшое количество жидкости в брюшной полости; визуализируются множественные лимфатические узлы до 10 мм в брюшной полости и забрюшинном пространстве; в левых отделах тела Th12 очаг, гипоинтенсивный на T2, гиперинтенсивный на SPAIR. При эзофагогастродуоденоскопии: пищевод проходим, слизистая в нижней трети эрозирована, отечна; в желудке мутная жидкость, антральный отдел желудка резко сужен, стенки инфильтрированы, отечны, бугристые, инфильтрация переходит по малой кривизне на нижнюю треть тела желудка; аппарат в двенадцатиперстную кишку проведен с усилием, луковица двенадцатиперстной кишки отечна, гиперемирована, дефектов нет; постбульбарный отдел широкий, новообразований нет; большой дуоденальный сосочек четко не виден; выполнена биопсия из зоны инфильтративных изменений антрального отдела желудка.

По данным клинико-лабораторных исследований пациентке был поставлен диагноз: новообразование головки поджелудочной железы с прорастанием в антральный отдел желудка и двенадцатиперстную кишку. Декомпенсированный стеноз выходного отдела желудка. Механическая желтуха. Гипербилирубинемия. Асцит. Поставленный диагноз и развившиеся осложнения явились показаниями к экстренному оперативному вмешательству, дооперационный объем которого планировался в выполнении лапаротомии, выведении наружной гепатикостомы, формировании обходного гастроэнтероанастомоза.

16.02.2016 г. (31-е сутки после родов) выполнена экстренная операция. Из протокола операции: «...Выполнена верхне-срединная лапаротомия; из брюшной полости эвакуировано

около 500 мл асцитической жидкости; на париетальной брюшине малого таза определяются просовидные округлые очаги до 0,3 мм в диаметре (карциноматоз?), произведена биопсия очагов; в правой доле печени определяется множественные плотные очаговые изменения с неровным контуром, максимальным диаметром до 6 см (метастазы?); желчный пузырь спавшийся, конкрементов не содержит; желудок увеличен в размерах, в теле и антральном отделах определяется опухоль, прорастающая серозную оболочку, распространяющаяся на двенадцатиперстную кишку, головку поджелудочной железы, терминальный отдел холедоха. Выделен участок гепатикохоледоха выше места впадения пузырного протока, холедох расширен до 14 мм...» Выполнено дренирование холедоха по Керу, сформирован впередиободочный гастроэнтероанастомоз на длинной петле с Брауновским соустьем, брюшная полость дренирована.

После проведения оперативного лечения были получены результаты патоморфологического исследования гастробиоптатов: низкодифференцированная аденокарцинома. Патогистологическое исследование биоптата брюшины — фиброзный узелок, опухолевые клетки отсутствуют. Результаты патогистологического исследования последа были получены после проведения оперативного лечения в хирургическом отделении: хроническая плацентарная недостаточность при доношенной беременности, субкомпенсация; с материнской стороны в межворсинчатых пространствах обнаружены множественные очаги опухолевого роста, представленные атипичскими железистоподобными и криброзными структурами с темными гиперхромными ядрами — подозрение на метастазы умеренно дифференцированной аденокарциномы.

На 4-е сутки после оперативного вмешательства появилась рвота «кофейной гущей», мелена. Проводилась гемотранфузионная, гемостатическая, дезинтоксикационная, гепатопротекторная, прокинетическая терапия, коррекция водно-электролитных и алиментарных нарушений, мероприятия общего ухода. Несмотря на весь спектр лечебных мероприятий, общее состояние пациентки ухудшалось в связи с прогрессирующей полиорганной недостаточностью и раковой интоксикацией. Биологическая смерть констатирована 29.02.2016 г. (44-е сутки после родов).

Посмертный диагноз: рак антрального отдела желудка рсТ4bN3M1(her, neg, lum). Сопутствующий: Кисты печени. Очаговое новообразование медиальной ножки левого надпочечника; очаговое новообразование Th12. Осложнения: декомпенсированный стеноз выходного отдела

желудка; механическая желтуха; асцит; желудочно-кишечное кровотечение от 20.02.2016 г.; постгеморрагическая анемии тяжелой степени. Полиорганная (печеночная, почечная, алиментарная) недостаточность. Раковая интоксикация.

При аутопсии выявлено: злокачественное новообразование антрального отдела желудка (патоморфологическое заключение: аденокарцинома, G3) с прорастанием в двенадцатиперстную кишку; продолженный рост с множественными метастазами в печень, легкие, правый надпочечник; отек легких и головного мозга; асцит; тяжелая паренхиматозная дистрофия внутренних органов; обширные некрозы печени с внутрипеченочным холестаазом; кортикальные некрозы почек. Причина смерти: полиорганная недостаточность.

Выводы

Представленный случай сочетания доношенной беременности и запущенной стадии рака желудка подтверждает сложность диагностики данной патологии при беременности и указывает на отсутствие влияния в данной ситуации рака на течение беременности и ее исход с ухудшением прогноза для здоровья матери. Отсутствие специфических клинических проявлений привело к постановке диагноза в терминальной стадии. Единственный симптом, который мог насторожить врача, наблюдавшего пациентку — небольшая прибавка в весе в течение всей беременности (2 кг) со снижением массы тела в III триместре. Плацентарные нарушения, диагностированные по УЗИ с 20 нед беременности, могли быть связаны как с перенесенным острым ринитом, так и с наличием метастазов в плаценте. Дополнительным фактором ухудшения состояния плода в родах явилось тугое обвитие пуповины вокруг шеи. Наличие метастазов в плаценте, наблюдавшееся в нашем случае, является редкостью, свидетельствующей о тяжести онкологического процесса у матери.

Вклад авторов:

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

Статных Н.В. — анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание рукописи;

Гоффман Т.П. — получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Полякова Т.В. — анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Серов В.Н., Шмаков Р.Г., Полушкина Е.С., Волочаева М.В. Рак и беременность // Рус. мед. журн. 2015;20:1195–7 [Serov VN, Shmakov RG, Polushkina ES, Volochaeva MV. Cancer and pregnancy // Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2015;20:1195-7 (In Russ.)].
2. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes // J. Clin. Oncol. 2010;28(4):683–689.
3. Добродеев А.Ю. Беременность и рак желудочно-кишечного тракта // Сибирский онкологический журнал. 2003;3:37–9 [Dobrodeev AYU. Pregnancy and gastrointestinal cancer // Sibirskii onkologicheskii jurnal. 2003;3:37–9 (In Russ.)].
4. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л: Медицина, 1989 [Bokhman YaV. Guidelines on Oncogynecology. L: Meditsina, 1989 (In Russ.)].
5. Hahn KM, Johnson PH, Gordon N et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero // Cancer. 2006;107(6):1219–1226.
6. Abdel-Hady E-S, Hemida RA-H, Gamal A et al. Cancer during pregnancy: perinatal outcome after in utero exposure to chemotherapy // Arch. Gynecol. Obstet. 2012;286(2):283–286.
7. Hoellen F, Reibke R, Hornemann K et al. Cancer in pregnancy. Part I: basic diagnostic and therapeutic principles and treatment of gynecological malignancies // Arch. Gynecol. Obstet. 2012;285(1):195–205.
8. Bolling C, Schuster S, Pfeiffer J Hematological and non-gynecological malignancies in pregnancy. Treatment options, problems and challenges // Gynakologe. 2012;45(12):951–958.
9. Cardonick E, Dougherty R, Grana G et al. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes // Cancer J. 2010;16(1):425–426. doi:10.1097/PPO.0b013e3181ce46f9
10. Morice P, Uzan C, Gouy S et al. Gynecological cancers during pregnancy // Lancet. 2012;79):558–569.
11. Силькина М.О., Бахтияров К.Р. Рак и беременность // Архив акушерства и гинекологии. 2018;5(4):182–186. doi:http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-4-182-186 [Silkina MO, Bakhtiyarov KR. Cancer and pregnancy // Archiv akusherstva i ginekologii. 2018;5(4):182–186 (In Russ.)]. doi:http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-4-182-186
12. Skrzypczyk-Ostaszewicz A, Rubach M. Gynecological cancers coexisting with pregnancy // Contemp. Oncol. (Pozn.). 2016;20(3):193–8. doi:10.5114/wo.2016.61559
13. Герасимова А.А., Болдина Е.Б., Манухин И.Б., Клименко П.А. Злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта и беременность // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(1):152–161. doi:10.20953/1726-1678-2021-1-152-161 [Gerasimova AA, Boldina EB, Manukhin IB, Klimenko PA. Gastrointestinal stromal tumor and pregnancy // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2021;20(1):152–161 (In Russ.)]. doi:10.20953/1726-1678-2021-1-152-161
14. Протасова А.Э., Зазерская И.Е., Ильин А.Б. и др. Ведение пациентки с диагнозом рака желудка во время беременности // Гинекология. Доктор. Ру. 2020;19(1):21–24. doi:10.31550/1727-2378-2020-19-1-21-24 [Protasova AE, Zazerskaya IE, Ilyin AB et al. Management of a Patient with Gastric Cancer During Pregnancy // Gynecologiya. Doctor. Ru. 2020;19(1):21–24 (In Russ.)]. doi:10.31550/1727-2378-2020-19-1-21-24
15. Егорова А.Т., Киселева Е.Ю., Базина М.И. и др. Сочетание беременности с запущенной формой рака желудка // Сибирское медицинское обозрение. 2015;5:96–99. doi:10.20333/25000136-2015-5-96-99 [Egorova AT, Kiseleva EYu, Bazina MI et al. Combination of the pregnancy with neglected form of cancer stomach // Sibirskoe meditsinskoe obozrenie. 2015;5:96–99 (In Russ.)]. doi:10.20333/25000136-2015-5-96-99
16. Ping Wei, Mulan Jin, Yue Wang et al. The clinical and pathological features of maternal gastric adenocarcinoma metastatic to placenta // Fetal Pediatr Pathol. 2017;36(6):465–471. doi:10.1080/15513815.2016.1188869

Поступила в редакцию 24.05.2022 г.
Получена после доработки 14.07.2022 г.

M.M. Padrul¹, N.V. Statnykh¹, T.P. Goffman², T.V. Polyakova¹

A clinical case of a combination of full-term pregnancy and stomach cancer

¹ Academician E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Perm Krai, Russian Federation

² Niyta District Hospital, Niyta, Perm Krai, Russian Federation

Relevance. The combination of autonomous cell growth of a malignant tumor and controlled growth of the fetoplacental complex is a unique biological and complex clinical problem for diagnosis and treatment. According to literature data, the combination of pregnancy with stomach cancer occurs in 11% of cases. In almost 90% of cases, stomach cancer is diagnosed in the II and III trimesters. Late diagnosis, the possibility of maternal death before the end of pregnancy and a high frequency of pregnancy termination worsen the prognosis for the mother and her fetus, and only 38% of children are born alive. The five-year survival rate in case of the combination of stomach cancer and pregnancy is 2.9%, which indicates an unfavorable impact of pregnancy on the stomach cancer progression.

Clinical case. The presented case of the combination of a full-term pregnancy that ended with a live fetus and an advanced stage of stomach cancer diagnosed in the postpartum period confirms the complexity of diagnosing this pathology during pregnancy and gives evidence of the absence of influence of stomach cancer in this situation on the course of pregnancy and its outcome, however, such a situation worsens the prognosis for the mother's health. The presence of metastases in the placenta, observed in our case, is a rare event, and it indicates the generalization of the oncological process in the patient.

Key words: diagnosis, stomach cancer, placenta metastases, full-term pregnancy

Сведения об авторах

Падруль Михаил Михайлович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6111-5093, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, m-padrul@mail.ru

Статных Наталья Владимировна, канд. мед. наук., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7760-226X, 614990, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, nasarasha@yandex.ru

Гоффман Татьяна Павловна, врач акушер-гинеколог, заведующая гинекологическим отделением ГБУЗ ПК «Нытвенская РБ», t.goffman2011@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6734-5439, 617001, Россия, г. Нытва, ул. Чкалова, 61, t.goffman2011@yandex.ru

Полякова Татьяна Викторовна, студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9041-7835, 614990, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, polyakova050599@yandex.ru

Mikhail Padrul, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Academician E.A. Wagner Perm State Medical University, ORCID: 0000-0002-6111-5093, 26 Petropavlovskaya str., Perm, 614990, Russian Federation, m-padrul@mail.ru

Natalya Statnykh, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Academician E.A. Wagner Perm State Medical University, ORCID: 0000-0001-7760-226X, 26 Petropavlovskaya str., Perm, 614990, Russian Federation, nasarasha@yandex.ru

Tatyana Goffman, obstetrician-gynecologist, Head of the Gynecological Department of Nyтва District Hospital, ORCID: 0000-0002-6734-5439, 61 Chkalova str., Nyтва, 617001, Russian Federation, t.goffman2011@yandex.ru

Tatyana Polyakova, student of the Department of General Medicine of Academician E.A. Wagner Perm State Medical University, ORCID: 0000-0001-9041-7835, 26 Petropavlovskaya str., Perm, 614990, Russian Federation, polyakova050599@yandex.ru

М.Ф. Баллюзек^{1, 2}, С.А. Проценко³, С.О. Кузин¹, М.В. Машикова¹, Д.Г. Хайманова¹

Сочетанные иммуноопосредованные нежелательные явления при лечении ингибиторами иммунных контрольных точек

¹ ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН», Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет, Санкт-Петербург

³ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Представлен клинический случай развития нескольких сочетанных иммуноопосредованных нежелательных явлений (иНЯ) при лечении меланомы кожи ингибитором иммунных контрольных точек (ИКТ) — препаратом ниволумаб, а именно, кардиотоксических осложнений (острого миокардита и перикардита), пульмонита, миозита, гематологического синдрома и тиреоидита. Случай сочетания иНЯ, в том числе, считающихся редкими, таких как, миокардит и гематологический синдром на фоне симптомов онкологического заболевания, вызывает сложности диагностики, и может затруднить своевременное выявление патологии, поэтому предполагает обязательное привлечение профильных специалистов и необходимость междисциплинарных обсуждений. Случай также демонстрирует возможность дополнения алгоритма диагностики ИКТ-опосредованных миокардитов исследованием кожно-мышечного лоскута, что при подтверждении иммунного воспаления мышцы — миозита, явится дополнительным аргументом в пользу диагноза миокардита, а не других кардиотоксических или сопутствующих поражений сердца. Обсуждаются проблемы длительности терапии глюкокортикоидами и возможности продолжения иммунотерапии в случаях развития кардиотоксических иНЯ различной степени тяжести.

Ключевые слова: иммуноопосредованные нежелательные явления, кардиотоксичность, миокардит, миозит, меланома, ниволумаб

Применение ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) — Immunecheckpointinhibitors (ICI) — это новый иммунотерапевтический метод лечения многих типов онкологических заболеваний. ИКТ стимулируют противоопухолевый иммунный ответ организма путём ингибирования цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена-4 (CTLA-4), белка запрограммированной гибели клеток 1 и(или) его лиганда 1 (PD-1/PDL-1), что значительно повышает эффективность терапии далеко зашедших форм

злокачественных новообразований (ЗНО) и ранее трудноизлечимых опухолей, таких как меланома, немелкоклеточный рак легкого и других [1]. В связи с быстрым расширением показаний к ИКТ-терапии их назначают все большему числу пациентов, что приводит и к более чёткому пониманию профиля её безопасности. Расширение использования иммунотерапии ИКТ выявляет увеличение встречаемости побочных эффектов, так называемых, иммуноопосредованных нежелательных явлений (иНЯ). Под иНЯ понимается побочный эффект, обусловленный избыточной активацией иммунной системы с иммуноопосредованным поражением нормальных тканей различных органов и систем, не являющийся целью иммунотерапии [2]. Иммуноопосредованное нежелательное событие с разной частотой встречаемости и степенью тяжести может поражать практически любую систему органов. В связи с этим во время современной иммунотерапии для адекватного контроля и своевременной коррекции нежелательного явления онкологический пациент нуждается в постоянном и всестороннем наблюдении зачастую многих специалистов различных медицинских профилей [2, 3].

Частота развития осложнений при лечении солидных опухолей иммуноонкологическими препаратами составляет по разным данным от 60 до 85%. иНЯ встречаются почти у 90% пациентов, получающих терапию CTLA4 и у 70% пациентов, получающих терапию PD1 или PDL1 [1]. К наиболее частым иНЯ относятся кожные реакции (из них 50–60% сыпь и зуд), эндокринопатии (до 10%), пульмониты (5–10%), аутоиммунные гепатиты (до 20%), колиты (до 30%), кожная токсичность (до 50%). Во всех случаях риск токсичности возрастает при комбинации анти-CTLA-4 и анти-PD-1 препаратов, а также в сочетании с таргетной терапией препаратами фактора роста эндотелия сосудов — анти-VEGF [1, 2].

К редким побочным эффектам иммунотерапии относят гематологические и кардиоваскулярные осложнения. Сердечно-сосудистые иНЯ, а именно, острые миокардиты (М) до сих пор считаются несчастными (около 1%), но имеющими

самые высокие показатели летальности до 50% [3]. Иммуноопосредованные М обычно возникают в ранние сроки, до 90 дней, редко развиваются после 1 года применения иммунотерапии, и, уже очевидно, могут проявляться по-разному, от клинически бессимптомных лабораторно-инструментальных отклонений до молниеносно протекающих жизнеопасных фульминантных форм [1, 3, 4].

Сейчас становится ясным, что кардиоваскулярные осложнения терапии ИКТ являются недооцененными, в том числе, и с точки зрения частоты встречаемости. Не исключено, что в онкологической практике в основном диагностируются фульминантные формы М, которые проявляются яркой, и, к сожалению, часто фатальной клиникой, тогда как существуют и другие формы воспалительных заболеваний миокарда, такие как острый, хронически активный и хронический персистирующий М. Они по мере прогрессирования воспалительной кардиомиопатии также могут привести к развитию сердечной недостаточности, злокачественных аритмий, внезапной смерти [3]. Однако симптомы собственно онкологического заболевания, а также сочетанных иНЯ (одышка, тахикардия, боли в грудной клетке и прочее) могут маскировать развитие кардиологического события и не насторожить лечащих онкологов. По результатам анализа баз данных в 2020 г. (Frenchcardio-oncologyunitdatabases и VigiBase), спектр ранних и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений иммунотерапии пополнился такими иНЯ, как артериальный тромбоз, в том числе, с развитием острого коронарного синдрома, перикардит, синдром Такоцубо, а также возможные следствия этих состояний — сердечная недостаточность, суправентрикулярные и желудочковые аритмии, синдром удлинённого QT, нарушения проводимости и другие [4].

В настоящее время идёт накопление сведений о возникающих побочных реакциях иммунотерапии, в том числе, сердечно-сосудистых, факторах риска, методах диагностики, профилактики и лечения в соответствии с тяжестью течения иНЯ. Базы данных пополняются публикациями клинических случаев, но достаточно редко в литературе встречается описание сочетанных иНЯ, включая редкие кардиотоксические осложнения, комбинация которых может затруднять и без того сложную диагностику разнообразных патологических состояний у онкологического больного.

Клинический случай. Пациентка Б., 65 лет, за медицинской помощью обратилась в мае 2019 г. по поводу кровоточащего пигментного образования в области правой голени. Выполне-

но иссечение образования. Гистологическое исследование: пигментная меланома кожи, узловая форма, с изъязвлением, митотической активностью до 9 митозов на 1 мм², уровень инвазии по Кларку — 3, по Бреслоу — 2,8 мм, минимальной лимфогистиоцитарной инфильтрацией, pT3aN0M0. С июня 2019 г. по январь 2021 г. находилась под динамическим наблюдением. В январе 2021 г. — прогрессирование заболевания в виде метастатического поражения подколенного лимфатического узла справа. В феврале 2021 г. выполнена подколенная лимфодиссекция справа. Гистологическое заключение: метастаз эпителиоодноклеточной злокачественной меланомы кожи в лимфоузле, 5 мм в наибольшем измерении, с субтотальным замещением лимфоидной ткани, с высокой митотической активностью (8 митозов на 1 мм² опухоли) и выходом за пределы капсулы. Молекулярно-генетическое исследование: обнаружена мутация в гене BRAF. С марта по август 2021 г. получала монотерапию ниволумабом, суммарно 7 введений.

В августе 2021 г. (164 дня от начала иммунотерапии) внезапно почувствовала резкую слабость, одышку при небольшой физической нагрузке, дискомфорт в грудной клетке и в верхних отделах живота, в связи с чем экстренно госпитализирована в многопрофильный стационар на отделение кардиологического профиля. По данным электрокардиограммы (ЭКГ) — нарушение процессов реполяризации в области нижней и боковой стенок левого желудочка. Эхокардиограмма (ЭХО-КГ): фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) — 50% по Simpson, диастолическая дисфункция левого желудочка, расхождение листков перикарда (за правым желудочком до 0,5; за левым желудочком до 0,8 мм); по данным холтеровского мониторирования ЭКГ — парные суправентрикулярные экстрасистолы, эпизод фибрилляции предсердий с частотой сокращения желудочков 125 в мин. Уровень тропонина не определялся. Выписана с диагнозом: кардиомиопатия смешанного генеза (дисметаболическая, токсическая). Паранеопластический синдром. Осложнения: хроническая сердечная недостаточность, 2 функциональный класс по NYHA. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Гидроперикард. Рекомендована симптоматическая терапия: мочегонные препараты, бета-адреноблокаторы.

Через 3 нед, в сентябре 2021 г. в связи с усилением жалоб на слабость, одышку при минимальной физической нагрузке, дискомфорт в грудной клетке лечащими врачами-онкологами после консультативного осмотра больная направлена в другой многопрофильный стационар с подозрением на иммуноопосредованный М. После выявления на мультиспиральной

компьютерной томографии (МСКТ) признаков пульмонита решением онкологического консилиума диагноз острый иммуноопосредованный М был исключён. Базовые лабораторно-инструментальные обследования из предложенного на сегодняшний день алгоритма диагностики иммуноопосредованного М, согласно рекомендациям онкологических и кардиоонкологических обществ, не выполнялись (рис. 1) [2, 5, 6]. Состояние пациентки расценено как иммуноопосредованный пульмонит 2 ст. Была рекомендована терапия глюкокортикоидами (ГКС) (дексаметазон) в течение 2-х недель с постепенной полной отменой. На фоне проводимой терапии отмечался отчётливый положительный эффект.

После отмены ГКС вновь появилось прогрессирующее ухудшение самочувствия в виде слабости, быстрой утомляемости и одышки при минимальной физической нагрузке, нарастании отёков нижних конечностей, аритмичных сердцебиений, а также жалобы на боли и скованность в мышцах конечностей.

В ноябре 2021 г. госпитализирована на кардиологическое отделение СПб больницы РАН с жалобами на резко выраженную одышку (практически не может ходить), сердцебиение, скованность мышц конечностей, отеки нижних конечностей, выраженную общую слабость. При осмотре: состояние тяжёлое, цианоз губ, одышка при разговоре, ЧСС-120 в мин, аритмия, АД 105–110/70 мм рт. ст., отеки нижних конечностей до середины голеней. Обследована согласно алгоритму, рекомендуемому к выполнению при подозрении на иммуноопосредованный М (см. рис. 1). Предполагаемые факторы риска развития иммуноопосредованного М, такие как — имеющиеся сердечно-сосудистые заболевания, предшествующее лечение кардиотоксическими препаратами, генетическая предрасположенность, аутоиммунные заболевания [2, 3, 6], в анамнезе не выявлено. Отмечены следующие изменения: повышение уровня тропонина I — 57 pg/ml (норма до 17,5 pg/ml), С-реактивного белка (СРБ) — 18,3 мг/л (норма до 5 мг/л),

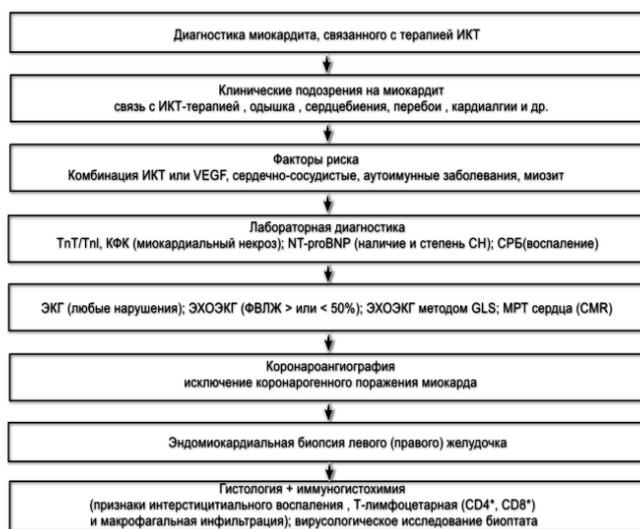


Рис. 1. Алгоритм диагностики миокардита, связанного с терапией ИКТ.

ИКТ — ингибиторы контрольных точек; TnT/TnI — тропонин T/I; NT-proBNP — инактивный N-терминальный фрагмент натрийуретического пептида; СН — сердечная недостаточность; СРБ — С-реактивный белок; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ЭХОКГ — эхокардиография; GLS — глобальная продольная деформация; CMR — кардиомагнитный резонанс

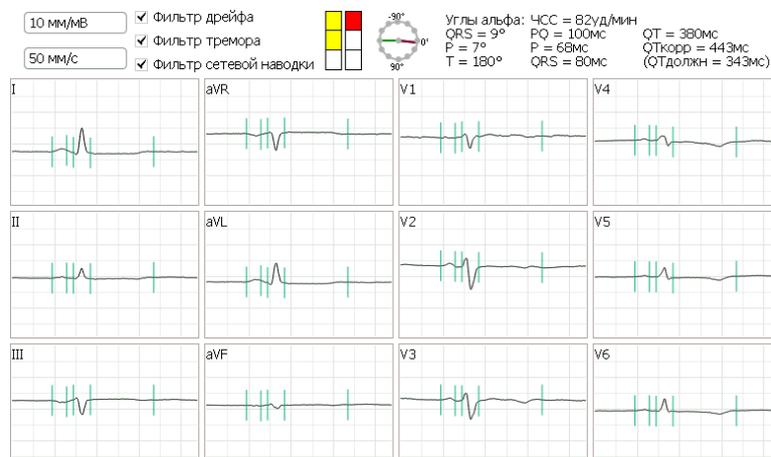


Рис. 2. ЭКГ пациентки Б.

креатинкиназа — 520 u/l (норма 0–190 u/l), Д-димер — 853 (норма — 0–198), лейкоцитоз — $20,9 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилия — $40 \times 10^9/\text{л}$.

ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС — 82 в мин. Феномен укороченного PQ. Нарушения процессов реполяризации в передне-перегородочной, верхушечной и боковой областях в виде отрицательного зубца Т (рис. 2).

ЭХО-КГ с определением GLS (рис. 3): фракция выброса Simpson — 57%, диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка (ЛЖ) I типа. Расхождение листков перикарда за правым желудочком до 0,5 см. Снижение глобальной продольной деформации левого желудочка (GLS — 15%).

Коронароангиография: коронарные артерии без значимого стенозирования. При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявлены пневмофиброз, субсегментарные ателектазы в S8, S9, S10 правого легкого, в S7+8, S9, S10 левого легкого, участки гиповентиляции в S9, S10 правого легкого, лимфаденопатия аксиллярных областей (рис. 4). При магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца (кардиомагнитный резонанс — *cardiac magnetic resonance* — CMR) (рис. 5) отмечены признаки гиперемии миокарда в сочетании с участками накопления контрастного вещества по неишемическому типу в апикальных отделах эндокарда левого желудочка, что соответствует картине М. Также обнаружены жидкость в полости перикарда и правой плевральной полости, множественные инфильтрации в нижних долях лёгких.

С учётом жалоб на боли и слабость в мышцах ног, а также повышения уровня креатинкиназы крови, было предложено выполнить биопсию кожно-мышечного лоскута левой икроножной мышцы, которое выявило картину и иммунофенотип, соответствующий некротизирующей миопатии, вероятно, иммуноопосредованной (рис. 6).

На основании данных обследования, междисциплинарный кардиоонкологический (кардиологи, онкологи) консилиум пришёл к следующему заключению: «У пациентки пожилого возраста с диагнозом: меланома кожи правой голени (p) T3aN0M0 на фоне иммунотерапии ниволумабом (7 введений) развились несколько сочетанных иНЯ: острый М и перикардит, степень 3 в поздние сроки (≥ 90 дней, а именно — 113 дней), сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий; пульмонит, степень 2; миозит, степень 3; гематологический синдром (эозинофилия, лейкоцитоз)».

Принято решение начать терапию глюкокортикостероидами (ГКС) (преднизолон) 1 мг/кг

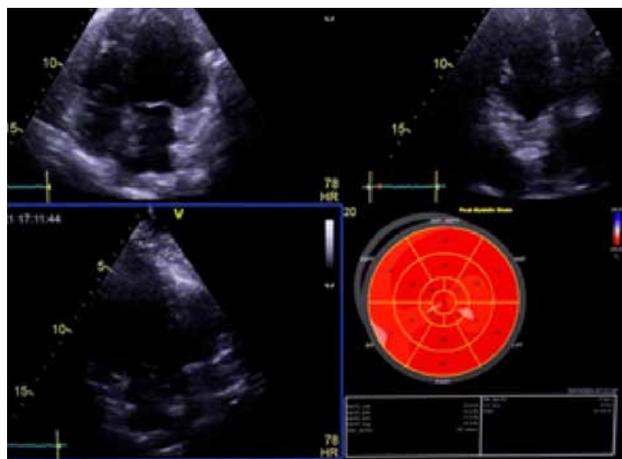


Рис. 3. ЭХО-КГ и плюс в режиме Speckletracking с определением показателя глобальной продольной деформации GlobalLongitudinalStrain (GLS) пациентки Б



Рис. 4. МСКТ органов грудной клетки пациентки Б

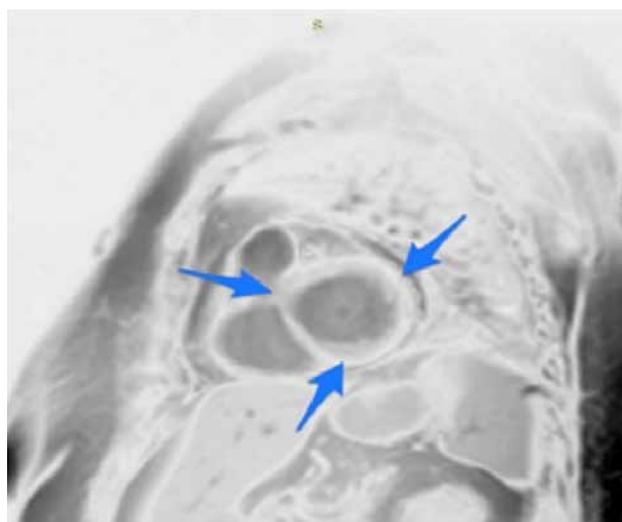


Рис. 5. МРТ сердца (кардиомагнитный резонанс) пациентки Б (пояснения в тексте)

с постепенным снижением дозы, контролем состояния и оценкой необходимости продолжения лечения. На фоне терапии отмечено быстрое улучшение самочувствия: уменьшения общей и мышечной слабости, купирование болевого синдрома и скованности в мышцах

конечностей, уменьшение одышки (сохранялась при умеренной физической нагрузке). Пациентка выписана через 10 дней в удовлетворительном состоянии. В марте 2022 г. повторно обследована лечащими онкологами. При позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ, в сравнении с исследованием от сентября 2021 г. — без признаков прогрессирования по онкологическому профилю. Для контрольного обследования, решения вопроса о дальнейшей тактике лечения и необходимости продолжения терапии ГКС в марте 2022 г. повторно госпитализирована в кардиологическое отделение СПб больницы РАН. По данным клинико-лабораторного и инструментального обследований отмечена положительная динамика гематологического синдрома (лейкоциты — $12,9 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилы — $7 \times 10^9/\text{л}$), уменьшение признаков воспаления (СРБ — 16,5 мг/л), нормализация уровня креатинкиназы, улучшение сократительной функции миокарда — повышение ФВЛЖ до 66%, GLS — 17%, отсутствие выпота в полости перикарда. По данным МСКТ органов грудной клетки — множественные дисковидные ателектазы, как последствия пневмонита.

С учётом нескольких сочетанных иНЯ и данных о понижении уровня тироксина (Т4) — 0,60 pg/ml (норма — 1,71–3,71 pg/ml), при нормальных значениях тиреотропного гормона (ТТГ), было принято решение о дообследовании для исключения присоединившихся эндокринных нарушений. По заключению эндокринолога рекомендовано проведение дифференциальной диагностики между первичным (дебют аутоиммунного тиреоидита) и вторичным (лекарственно-индуцированный гипопизит, лекарственно-индуцированный тиреоидит) гипотиреозом, а также синдромом эутиреоидной патологии.

Рекомендован контроль тиреограммы через месяц, а также определение уровней кортизола, пролактина, адренокортикотропного, фолликуло-стимулирующего, лютеинизирующего гормонов.

В заключении междисциплинарного консилиума через 4 мес от установленного ранее диагноза с привлечением эндокринолога отмечено, что с учётом наличия воспалительных изменений крови, остаточных проявлений сердечной и дыхательной недостаточности, снижения GLS, умеренно выраженные признаки иНЯ, в том числе, кардиотоксических осложнений, сохраняются. Решено продолжить терапию ГКС (преднизолон) в дозе 5 мг в сутки до 6 мес суммарно под динамическим наблюдением лечащего онколога, кардиолога и эндокринолога. Проведение дальнейшего лечения препаратами ИКТ, с учётом развития кардиотоксического иНЯ 3 степени, не представляется возможным.

Через 2 мес наблюдения пациентка жалоб не предъявляет, признаков прогрессирования по онкологическому профилю нет, терапия преднизолоном отменена.

Обсуждение

Оценка и коррекция иНЯ на сегодняшний день в нашей стране осуществляется согласно рекомендациям RUSSCO, 2021 г., которые ежегодно обновляются, учитывая новые данные клинических исследований, рекомендации других онкологических обществ (ASCO, ESMO) и междисциплинарных сообществ (например, кардиоонкологических) [2, 5, 6], практических наблюдений, в первую очередь, опубликованных случаев из клинической практики. Интерес представляют наблюдения не только онкологов, но и специалистов смежных специальностей,

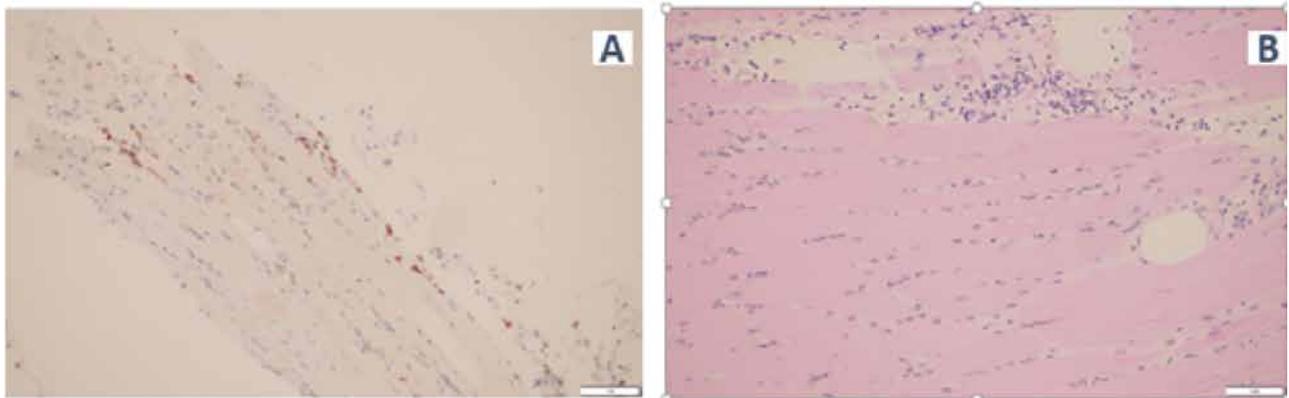


Рис. 6. Гистологическое (А) и иммуногистохимическое (В) исследование биопсийного материала кожно-мышечного лоскута икроножной мышцы.

А — фрагменты поперечнополосатой мышечной ткани с фокусами дегенерации мышечных волокон, фрагменты фиброзно-жировой ткани. Скудная инфильтрация, состоящая преимущественно из пенистых клеток с примесью лимфоидных клеток, признаки миофагоцитоза; В — инфильтрат представлен преимущественно CD3-позитивными, CD4-позитивными Т-лимфоцитами. Отмечаются CD8-позитивные Т-лифоциты, представленные в меньшем количестве, чем CD3-позитивные Т-лимфоциты. Позитивная реакция к PD1 в Т-лимфоцитах, преимущественно не связанных с мышечными волокнами. Определяются множественные CD68-позитивные макрофаги. CD20-позитивные В-лимфоциты в инфильтрате отсутствуют

которые могут столкнуться со случаем проявления заболевания, требующего большей информированности, знаний о других подходах к диагностике и лечению осложнений новой противоопухолевой терапии.

Представленный клинический случай интересен по нескольким аспектам. Во-первых, он описывает течение иммуноопосредованного кардиотоксического осложнения — острого миокардита 3 степени, возникшего на поздних сроках иммунотерапии (более 90 дней), в сочетании с несколькими иНЯ, в первую очередь, пневмонитом. Наличие хорошо известного и легко диагностируемого онкологами по данным МСКТ пневмонита, но малоизвестного онкологам, терапевтам и кардиологам иммуноопосредованного М, привело к недооценке состояния больной. Это не позволило поставить правильный диагноз и отсрочило проведение адекватной терапии на более чем три месяца от начала появления и прогрессирования жизнеопасных кардиальных симптомов — тяжёлой сердечной недостаточности, нарушений ритма — тахисистолической формы фибрилляции предсердий. Данное наблюдение ещё раз наглядно подчёркивает необходимость междисциплинарных обсуждений сложных клинических ситуаций.

Также известно, что примерно у одной трети пациентов с М во время иммунотерапии появляются явления миозита, что, возможно, следует рассматривать, как сигнал к развитию кардиотоксического иНЯ [7]. Поэтому, ещё одной примечательной особенностью случая является то, что знание о частом сочетании иммуноопосредованных М с миозитами помогло нам пред-

положить сочетание этих двух процессов, затрагивающих поперечнополосатую мускулатуру, которая хоть и делится на миотомную (скелетная мускулатура) и целомическую (миокард), но все же принадлежит к одному типу мышечной ткани. В связи с этим, мы попытались сравнить гистологические и иммуногистологические данные, полученные в мышечном лоскуте пациентки с описываемыми при эндомикардиальной биопсии в случаях иммуноопосредованных М. Эндомикардиальная биопсия является золотым стандартом диагностики острых М, но, в некоторых случаях, сопряжена с высоким риском развития осложнений. Она также может показать ложноотрицательный результат или быть неинформативной при очаговых воспалительных изменениях миокарда [3]. Известно, что при ИКТ-ассоциированном М в миокарде наблюдается значительная Т-лимфоцитарная (CD4+, CD8+) и макрофагальная инфильтрация проводящей системы сердца, межжелудочковой перегородки и перикарда, тогда как В-лимфоциты и (или) плазматические клетки обычно редки или отсутствуют [3, 6]. Схожая картина отмечена и в кожно-мышечном лоскуте пациентки Б. (см. рис 6). Подтверждение иммунного воспаления в кожно-мышечном лоскуте будет дополнительным аргументом в пользу диагноза М, а не других кардиотоксических или сопутствующих поражений сердца. Поэтому можно предложить, дополнить алгоритм диагностики ИКТ-миокардитов (см. рис. 1), особенно при наличии соответствующих симптомов (боли в мышцах, мышечная слабость), исследованием кожно-мышечного лоскута, как это представлено на рис. 7

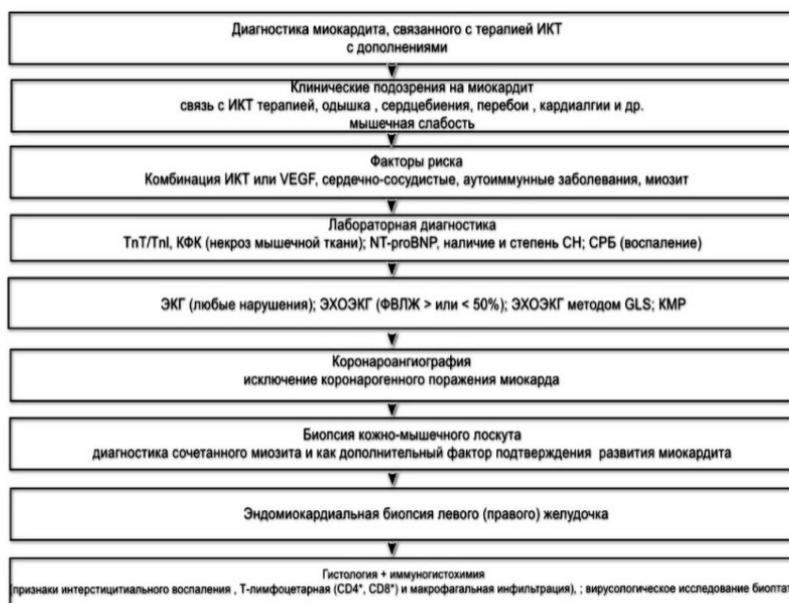


Рис. 7. Возможный алгоритм диагностики миокардита, связанного с терапией ИКТ.

ИКТ — ингибиторы контрольных точек; ТnT/TnI — тропонин T/I; NT-proBNP — инактивный N-терминальный фрагмент натрийуретического пептида; СН — сердечная недостаточность; СРБ — С-реактивный белок; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ЭХОКГ — эхокардиография; GLS — глобальная продольная деформация; CMR — кардиомагнитный резонанс

На сегодняшний день, одним из спорных вопросов ИКТ-терапии является принятие решения о её возобновлении после завершения иНЯ, особенно после купирования редких осложнений средней и тяжёлой степени тяжести. Отмечено, что рецидив М возникает у половины пациентов после возобновления терапии ИКТ, в связи с чем возврат к лечению у больных с 3–4 степенью иНЯ противопоказан [3, 5, 6]. Проблемы продолжения иммунотерапии, возникающие при ведении пациентов с субклиническими и лёгкими формами М представляются ещё менее изученными и нерешёнными. Также обсуждается длительность терапии ГКС с соблюдением принципов постепенной отмены. Сегодняшняя позиция такова, что нет чётких сроков её проведения и, если получен ответ на терапию ГКС, её надо проводить вплоть до редукции симптомов [5, 6].

Несомненным является то, что осложнения ИКТ-терапии, часто сочетанные, продолжают активно изучаться, но пока существует большое количество нерешённых вопросов, особенно при ведении пациентов с иНЯ, определяемых, как редкие. С учётом широкого применения иммуноонкологических препаратов в реальной клинической практике, необходимо активное информирование широкого круга специалистов об особенностях осложнений ИКТ-терапии и необходимости принятия решения по ведению таких пациентов на основании междисциплинарного консилиума.

Вклад авторов:

Баллюзек М.Ф., Проценко С.А. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Кузин С.О., Машкова М.В., Хайманова Д.Г. — получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, Lacchetti C et al. Immune-Related Adverse Events in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update // J Clin Oncol. 2021;39 (36):4073–4126. doi:10.1200/JCO.21.01440
2. Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Баллюзек М.Ф. и др. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2021;11(3s2):187–223. doi:10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-50 [Protsenko SA, Antimonic NYu, Ballyuzek MF et al. Practical recommendations for the management of immune-mediated adverse events // Malignant Tumors: RUSSCO Practical Recommendations.

- 2021;11(3s2):187–223 (In Russ.)). doi:10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-50
3. Palaskas N, Lopez-Mattei J, Durand JB et al. Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis: Pathophysiological Characteristics, Diagnosis, and Treatment // J. Am. Heart Assoc. 2020;9(2):e013757. doi:10.1161/JAHA.119.013757.2020
4. Dolladille C, Ederhy S, Allouche S, Dupas Q et al. Late cardiac adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors // J. Immunother. Cancer. 2020;8(1):e000261. doi:10.1136/jitc-2019-000261
5. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations // Ann Oncol. 2020;31(2):171–190. doi:10.1016/j.annonc.2019.10.023
6. Lehmann LH, Cautela J, Palaskas N, Baik AH et al. Clinical Strategy for the Diagnosis and Treatment of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis: A Narrative Review // JAMA Cardiol. 2021;6(11):1329–1337. doi:10.1001/jamacardio.2021.2241
7. Allenbach Y, Anquetil C, Manouchehri A, Benveniste O et al. Immune checkpoint inhibitor-induced myositis, the earliest and most lethal complication among rheumatic and musculoskeletal toxicities // Autoimmun. Rev. 2020;19(8):102586. doi:10.1016/j.autrev.2020.102586

Поступила в редакцию 11.07.2022 г.

*M.F. Balluzek^{1,2}, S.A. Protsenko³, S.O. Kuzin¹,
M.V. Mashkova¹, D.G. Khaimanova¹*

Combined immune-mediated adverse events in treatment with immune checkpoint inhibitors

¹ St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg

² St. Petersburg State University, Medical Department, Saint-Petersburg

³ N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, Saint-Petersburg, Russia

We present a clinical case of development of several combined immune-related adverse events (irAEs), i. e. cardiotoxicity (acute myocarditis and pericarditis), pulmonitis, myositis, hematological syndrome and thyroiditis which occurred during the treatment of cutaneous melanoma with an immune checkpoint inhibitor (ICI) — nivolumab.

A case of irAEs combinations, including those considered to be rare, such as myocarditis and hematological syndrome, developing on the background of cancerous symptoms, causes difficulties in diagnostics and can make it difficult to detect the existing pathology in time. This is why such cases require a mandatory involvement of specialized professionals, and there is a need for multidisciplinary cooperation. Moreover, the current case demonstrates the possibility of adding an examination of the musculocutaneous flap to the diagnostic algorithm of ICI-related myocarditis. This will be an additional argument in favor of a diagnosis of myocarditis rather than other cardiotoxic or concomitant heart lesions in case of a confirmed immune inflammation of the muscle — myositis. The problems of the duration of glucocorticoid therapy and the possibility of continuing immunotherapy in cases of cardiotoxic irAEs of various gradex are discussed

Key words: immuno-mediated adverse events, cardiotoxicity, myocarditis, myositis, melanoma, nivolumab

Сведения об авторах

Баллюзек Марина Феликсовна, д-р мед. наук, профессор, заместитель главного врача по медицинской части, заведующая отделением кардиологии, ФБГУЗ Санкт-Петербургская клиническая больница РАН, профессор кафедры факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, ORCID /0000-0003-3223-0241, 194017, Санкт-Петербург, пр. Тореца, 72, 199034, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., 8, лит. А, marina.ballyzek@mail.ru

Проценко Светлана Анатольевна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии, профессор отделения аспирантуры и ординатуры отдела учебно-методической работы, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ORCID /0000-0002-4636-4200, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, s.protsenko@list.ru

Кузин Сергей Олегович, врач-онколог, ФБГУЗ Санкт-Петербургская клиническая больница РАН, ORCID /0000-0002-0524-6582, 194017, Санкт-Петербург, пр. Тореца, 72, dr.kuzin@bk.ru

Машкова Мария Владимировна, врач-кардиолог, ФБГУЗ Санкт-Петербургская клиническая больница РАН, ORCID /0000-0002-3409-3810, 194017, Санкт-Петербург, пр. Тореца, 72, dr.mariamashkova@gmail.ru

Хайманова Дзераса Георгиевна, врач-кардиолог, ФБГУЗ Санкт-Петербургская клиническая больница РАН, ORCID /0000-0002-0700-208X, 194017 Санкт-Петербург, пр. Тореца, 72, dze4188@yandex.ru

Marina Balluzek, MD, PhD, DSc., Prof., Deputy Chief Medical officer, Head of the Department of Cardiology, St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences. Professor of the Department of the Faculty Therapy, St. Petersburg State University, ORCID /0000-0003-3223-0241, 72 Toreza Ave., St. Petersburg, 194017, Russia; 8A 21st line of Vasilyevsky Island, St. Petersburg, 199034, Russia, marina.ballyzek@mail.ru

Svetlana Protsenko, MD, PhD, DSc, Leading Researcher at the Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Head of the Department of Anti-Tumor Drug Therapy, Professor of the Postgraduate Program and Medical Residency Department of teaching and guiding at N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, ORCID /0000-0002-4636-4200, 68 Leningraskaya st., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia, s.protsenko@list.ru

Sergey Kuzin, MD, oncologist, St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, ORCID /0000-0002-0524-6582, 72 Toreza Ave., St. Petersburg, 194017, Russia, dr.kuzin@bk.ru

Maria Mashkova, MD, cardiologist, St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, ORCID /0000-0002-3409-3810, 72 Toreza Ave., St. Petersburg, 194017, Russia. dr.mariamashkova@gmail.ru

Dzerasa Khaimanova, MD, cardiologist, St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, ORCID /0000-0002-0700-208X, 72 Toreza Ave., St. Petersburg, 194017, Russia, dze4188@yandex.ru



**К 70-летию со дня рождения
заслуженного деятеля науки, академика РАН,
доктора медицинских наук, профессора
Чойнзона Евгения Лхамацыреновича**

14 декабря 2022 г. исполнилось 70 лет доктору медицинских наук, профессору, академику РАН, заслуженному деятелю науки, директору НИИ онкологии Томского НИМЦ Евгению Лхамацыреновичу Чойнзону.

Чойнзон Евгений Лхамацыренович — выдающийся российский ученый, талантливый организатор, внесший весомый личный вклад в развитие медицинской науки.

Е.Л. Чойнзон родился в с. Жаргалантуй Бурятской АССР. После окончания лечебного факультета Томского медицинского института в 1976 г. поступил в клиническую ординатуру на кафедру оториноларингологии этого же института.

При открытии в 1979 г. Сибирского филиала Всесоюзного онкологического научного центра АМН СССР в г. Томске, Е.Л. Чойнзон был приглашен на должность младшего научного сотрудника отделения опухолей головы и шеи. В 1984 г. он успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Лечение больных раком полости рта и его влияние на показатели системы иммунитета» и был переведен на должность старшего научного сотрудника. После защиты в 1995 г. докторской диссертации на тему: «Рак верхних отделов дыхательного и пищеварительного тракта (эпидемиологические

и иммуновирологические аспекты, оценка эффективности лечения)» становится ведущим научным сотрудником этого же отделения НИИ онкологии. В 2002 г. ему присвоено звание профессора по специальности «онкология». С 2002 г. Е.Л. Чойнзон занимает должность директора НИИ онкологии СО РАМН.

Блестящие организаторские способности, умение определить перспективы развития современной медицинской науки, активная гражданская позиция позволили Е.Л. Чойнзону консолидировать усилия академических институтов Томского научного центра по объединению в ныне действующий Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томский НИМЦ) в целях достижения прорывных научных результатов, обеспечивающих конкурентные позиции Российской Федерации в биомедицине и их трансляции в здравоохранение. Томский НИМЦ, пост директора которого с 2016 по 2018 гг. занимал академик Е.Л. Чойнзон, является одним из самых крупных и авторитетных научных учреждений медицинского профиля в России, интегрирован в мировое научное пространство в таких областях, как онкология, кардиология, детская кардиология, медицинская генетика, фармакология, психиатрия.

Академик Е.Л. Чойнзонов вносит огромный вклад в подготовку биомедицинских кадров высшего звена. В 2006 г. по его инициативе на базе Института открыта кафедра онкологии Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ), бессменным заведующим которой он является. Евгений Лхамациренович является председателем диссертационного совета 24.1.215.02 по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (Медицинские науки) при НИИ онкологии Томского НИМЦ, входит в состав диссертационного совета 24.1.215.03 по специальности 1.5.7. Генетика (Медицинские науки) при НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ.

Академик Е.Л. Чойнзонов является основателем научной школы «Злокачественные опухоли головы и шеи. Разработка персонифицированных подходов к проведению современных методов лечения и реабилитации больных со злокачественными новообразованиями на основе изучения клинико-морфологических и молекулярно-генетических особенностей опухолевого процесса». Среди ее представителей — известные ученые, профессора, занимающие высокие позиции в научно-образовательных и лечебных учреждениях, и молодые специалисты, владеющие современными высокотехнологичными методами научных исследований и лечения пациентов. Под его научным руководством выполнены и защищены 16 докторских и 22 кандидатская диссертация.

Евгений Лхамациренович является признанным в России лидером в области лечения и реабилитации больных со злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области, одной из самых сложных категорий онкобольных. Еще в 80-х годах XX века он начал развивать новое для России направление по реабилитации пациентов с опухолями головы и шеи для сохранения их качества жизни и социально-трудовой адаптации. Сейчас НИИ онкологии занимает лидирующие позиции по этому направлению в России, осуществляет помощь пациентам со всех регионов Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера. Совместно с учениками разработаны методики реконструктивных операций с использованием новейших достижений в сфере медицинского материаловедения и аддитивных технологий. Разработаны и внедрены в клиническую практику новые высокотехнологичные методы органосохраняющих и реконструктивно-пластических оперативных вмешательств с использованием микрохирургической техники и биосовместимых имплантатов, что позволяет обеспечить высокое качество жизни пациентов, их способность к трудовой деятельности и социальную адаптацию. Разработана уникальная

технология создания искусственных индивидуальных имплантатов с функционализированной поверхностью, способных к высокой интеграции с костными и мягкими тканями организма.

Предложенные технологии обеспечивают снижение инвалидизации, повышение качества жизни пациентов, их социально-трудовую адаптацию, возвращая к полноценной жизни более 70% пациентов.

Е.Л. Чойнзонов внес огромный вклад в развитие практического здравоохранения, осуществляя научно-методическое руководство лечебно-профилактическими учреждениями Сибирского федерального округа по вопросам онкологии и активно внедряя передовые научные разработки в практику здравоохранения региона. Является высококлассным специалистом в онкохирургии и признанным лидером в России в области лечения опухолей сложной локализацией с высокой социальной значимостью, активно оперирующим онкологом высшей категории. На его личном счету около трех тысяч оперативных вмешательств. Наиболее сложные операции по профилю выполняются им лично, самые тяжелые больные проходят лечение под его личным контролем.

Им внедрены в клиническую практику уникальные хирургические вмешательства с использованием одномоментного замещения послеоперационных дефектов эндопротезами из пористого никелида титана и микрохирургической аутотрансплантацией тканей, что снимает необходимость повторной операции. Созданы и транслированы в клинику новые подходы к лечению рака щитовидной, околоушной желез, полости носа и околоносовых пазух на основе органосохраняющих операций в сочетании с интраоперационной электронной и дистанционной нейтронной терапией.

Огромный оригинальный фактический материал, накопленный за многие годы интенсивной научной работы, обобщен в 30 монографиях, 1 пособии для врачей, 1 методическом пособии, 7 клинических рекомендациях. Приоритетность исследований подтверждается 53 российскими патентами на изобретения, 25 свидетельствами о государственной регистрации программных продуктов, 5 лицензионными соглашениями о предоставлении права использования патентов. Е.Л. Чойнзонов является автором более 1000 печатных трудов, около 350 российских и зарубежных статей, индексируемых в российских и международных базах цитирования: РИНЦ, Scopus, Web of Science.

Будучи одним из ведущих онкологов России, Евгений Лхамациренович активно участвует в издательской деятельности многих российских и зарубежных научных журналов. Он является

главным редактором «Сибирского онкологического журнала», членом редколлегии журналов: «Онкология. Журнал имени П. А. Герцена», «Вопросы онкологии», «Онкохирургия», «Опухоли головы и шеи», «Сибирский научный медицинский журнал», «Бюллетень сибирской медицины», «Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины», членом редакционного совета журналов: «Annals of Oncology, Новые подходы в онкологии», «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи», «Голова и шея», «Евразийский онкологический журнал», «Онкологический журнал», «Креативная хирургия и онкология», «Территория интеллекта», «Онкологический журнал: Лучевая диагностика и лучевая терапия», «СА: A Cancer Journal for Clinicians. Русское издание».

Академик Е.Л. Чойнзонов входит в состав Президиума РАН, является членом Совета РАН по эволюционной медицине и медицинскому наследию, экспертом РАН, членом Президиума Ассоциации онкологов России, Совета по приоритетному направлению научно-технологического развития Российской Федерации «Переход к персонализированной медицине, высокотехнологическому здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)», заместителем председателя проблемной комиссии «Опухоли головы и шеи» Научного совета по злокачественным новообразованиям РФ, председателем Проблемной комиссии «Онкология» Научного совета по медицинским проблемам Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера РФ, членом комиссии при Губернаторе Томской области по мониторингу достижения Томской областью целевых значений показателей социально-экономического развития, определенных Президентом Российской Федерации; главным внештатным специалистом онкологом Сибирского федерального округа, председателем Томского областного общества онкологов, представителем Российской Федерации в Международной федерации специалистов по опухолям головы и шеи (IFHNOS, США) и Евразийского сообщества специалистов по опухолям головы и шеи, входит в состав Координационного Совета (Совета директоров) Томского НИМЦ, Ученого Совета Томского НИМЦ, является председателем Ученого Совета НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Под руководством академика Е.Л. Чойнзонова выполнено 10 проектов в рамках федеральных целевых программ (2006-2007, 2010-2012, 2016), 6 грантов РФФИ (2008-2015), интеграционного проекта СО РАМН (2006-2007), гранта Администрации Томской области (2008), 3

крупных грантов РФ (2016-2018, 2019-2021, 2022-2024), проекта в рамках ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» (2017-2019), 2 проектов ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы» (2017–2019, 2019–2020).

Многолетняя плодотворная научная, научно-организаторская и педагогическая деятельность Евгения Лхамцаыреновича получила высокую оценку и признание. Он удостоен звания «Заслуженный деятель науки Российской Федерации». В 2021 г. Евгений Лхамцаыренович с коллективом авторов стал Лауреатом Государственной премии Российской Федерации в области науки и технологий 2020 г. за создание фундаментального междисциплинарного биомедицинского подхода к лечению, реконструкции и реабилитации при опухолях органов головы и шеи. Он является лауреатом премии Томской области в сфере образования, науки, здравоохранения и культуры (2012). Награжден медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени (2015), нагрудным знаком «Отличнику здравоохранения» (2004), юбилейной медалью «400 лет городу Томску» (2004), Почетной грамотой Государственной Думы Томской области (2004), Почетной медалью Р. Вирхова (2005), Почетной грамотой профсоюза работников здравоохранения Российской Федерации (2009), медалью «За заслуги перед Сибирским медицинским университетом» (2011), благодарностью Департамента здравоохранения Томской области (2011), Почетной грамотой Томской области (2012), Почетной грамотой Российской академии медицинских наук (2012), Серебряным знаком «Герб Томской области» (2012), Почетным Серебряным орденом «Общественное признание» (2012), нагрудным знаком Федерации Независимых Профсоюзов России «За содружество» (2012), медалью «За достижения» (2014), Почетной грамотой администрации Города Томска (2014), юбилейной медалью «120 лет ТПУ» (2016), почетным званием «Заслуженный ветеран Сибирского отделения РАН» (2017), знаком отличия ФАНО России «За заслуги в развитии науки» (2017), почетным знаком «Гордость Томска» (2017), знаком отличия «За заслуги перед Томской областью» (2017), Почетной грамотой Совета Федерации Федерального Собрания Российской Федерации (2017), грамотой Томской городской палаты общественности (2017), Почетной грамотой ФАНО России (2018), юбилейным памятным знаком «Законодательная Дума Томской области. 25 лет» (2019), юбилейным знаком «75 лет Томской области» (2019); за-

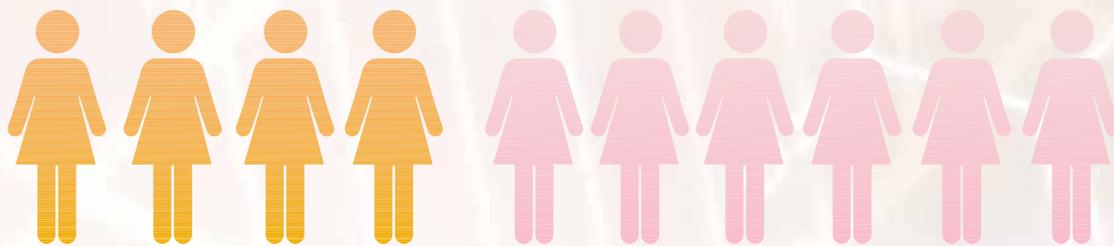
несен в Книгу почета Федерации профсоюзных организаций Томской области (2013); удостоен звания Кавалера Золотого Почетного знака «Достояние Сибири» (2016) и звания «Почетный профессор Сибирского государственного медицинского университета» (2017), поощрен благодарностью Президента Российской Федерации, благодарностями руководителя народного штаба общественной поддержки кандидата в Президенты Российской Федерации и Полно-

мочного представителя Президента Российской Федерации в Сибирском федеральном округе (2012), благодарностью Совета ректоров ВУЗов Томской области (2019); награжден Медалью «За выдающиеся заслуги в онкологии» имени основателя отечественной онкологии профессора Н.Н. Петрова (2021), медалью имени П.А. Герцена за особо выдающиеся заслуги в развитии онкологии (2022), является почетным гражданином Томской области (2022).

Редколлегия журнала «Вопросы онкологии» от всей души присоединяется к поздравлениям и желает юбиляру крепкого здоровья и дальнейших успехов на благо отечественной науки и здравоохранения!

МУТАЦИЯ PIK3CA

при раке молочной железы



≈ 40%

пациентов с HR+/HER2 - мРМЖ
имеют мутацию PIK3CA¹⁻³

Мутация в гене **PIK3CA** встречается у **4 из 10** пациентов с распространенным гормонозависимым HER2-отрицательным раком молочной железы¹⁻³.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ МИНЗДРАВА РФ, 2020

«Рекомендуется выполнить биопсию и патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала первичной опухоли и/или метастатических очагов в органах и тканях (во всех возможных случаях при прогрессировании после первичного лечения раннего и местнораспространенного РМЖ) и определение мутаций в гене PIK3CA у пациентов с метастатическим гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ»⁵.

▶ ЧТО?

PIK3CA – ген, кодирующий белок фосфотидилинозитол-3-киназу (PI3K) – один из ключевых регуляторов пролиферации клеток. Мутация в гене PIK3CA является фактором неблагоприятного прогноза, обнаруживается уже на ранних стадиях в первичной опухоли и сохраняется в очагах метастазирования на более поздних стадиях^{4,6}.

▶ КОМУ?

Тестирование рекомендовано проводить всем пациентам с распространенным гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ, в том числе⁵:

- ▶ пациентам с прогрессированием на фоне или после завершения адъювантной гормонотерапии;
- ▶ пациентам, получающим терапию метастатического РМЖ;
- ▶ пациентам с впервые обнаруженным метастатическим РМЖ.

▶ КАК?

Методом ПЦР с использованием ДНК, выделенной из парафинового блока ткани первичной опухоли или метастаза.

В рамках программы **RUSSCO Cancergenome***
Сайт: www.cancergenome.ru
Телефон горячей линии: 8-800-600-36-80

В рамках программы **ООО «Астон Хэлс»***
Сайт: <https://aston-health.com/>
Телефон горячей линии: 8-800-100-31-87

*При поддержке ООО «Новартис Фарма»

1. Sobhani N., Roviello G., Corona S.P., et al. The prognostic value of PI3K mutational status in breast cancer: A meta-analysis. J Cell Biochem. 2018;119(6):4287–4292. Doi: 10.1002/jcb.26687.
2. Martínez-Sáez O, et al. Frequency and spectrum of PIK3CA somatic mutations in breast cancer. Breast Cancer Research. 2020; 22:45. <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01284-9>.
3. Signorovitch J, et al. PIK3CA mutation status and progression-free survival in advanced hormone receptor positive [HR+] / human endocrine receptor negative [HER2-] metastatic breast cancer (mBC): A meta-analysis of published clinical trials. J Clin Oncol. 2020;38(15_suppl):1069-1069. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1069.
4. Arthur L, et al. Breast Cancer Res Treat. 2014;147(1):211-219. doi: 10.1007/s10549-014-3080-x.
5. Клинические рекомендации. Рак молочной железы. 2021. <http://cr.rosminzdrav.ru/schema/379>. Дат доступа 15.02.2021. 6. Razavi P, et al. Cancer Cell. 2018;34(3):427–438.e6. doi: 10.1016/j.ccell.2018.08.008.